

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 201992501 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2020.02.18(51) Int. Cl. C07D 413/14 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)(22) Дата подачи заявки  
2018.04.18

## (54) СОЛЬ СОЕДИНЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО АМИНОПИРИДИНА, ЕЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ ФОРМА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ

(31) 10-2017-0051687

(32) 2017.04.21

(33) KR

(86) PCT/KR2018/004473

(87) WO 2018/194356 2018.10.25

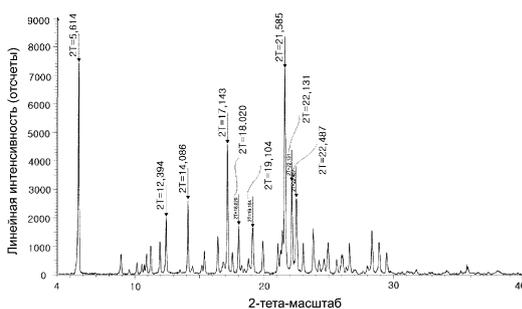
(71) Заявитель:  
ЮХАН КОРПОРЕЙШН (KR)

(72) Изобретатель:

Ох Санг Хо, Ким Дзонг Гиун, Ох Се-  
Воонг, Хан Тае Донг, Чунг Соо Йонг,  
Ли Сеонг Ран, Ким Киеонг Бае, Ли  
Йоунг Сунг, Шин Воо Сеоб, Дзу Хиун,  
Канг Дзеонг Ки, Парк Су Мин, Ким  
Донг Киун (KR)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к новой мезилатной соли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида, к ее новой кристаллической форме и способу ее получения. Более конкретно, настоящее изобретение относится к мезилатной соли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида, которая отличается превосходными стабильностью, растворимостью и биодоступностью не только при монотерапии, но также в комбинации с другими лекарственными препаратами, и которая имеет высокую степень чистоты, ее кристаллической форме и способу ее получения.



A1

201992501

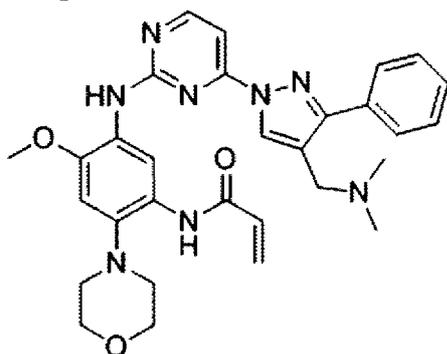
201992501

A1

**СОЛЬ СОЕДИНЕНИЯ ПРОИЗВОДНОГО АМИНОПИРИДИНА, ЕЕ КРИСТАЛЛИЧЕСКАЯ  
ФОРМА И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ****Область техники**

[1] Настоящее изобретение относится к мезилатной (метансульфоновой) соли соединения N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил) акриламида в форме свободного основания, представленного нижеприведенной Формулой 2, ее кристаллической форме и способу ее получения. Более конкретно, настоящее изобретение относится к мезилатной соли соединения, представленного нижеприведенной Формулой 2, которая отличается превосходными стабильностью, растворимостью и биодоступностью и имеет высокую степень чистоты, ее кристаллической форме и способу ее получения.

[2] [Формула 2]



[3]

**Уровень техники**

[4] Во всем мире на рак легкого приходится около одной трети причин смерти от рака, а немелкоклеточный рак легкого составляет около 80% всех случаев рака легкого. Ожидается, что только некоторых пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого, можно вылечить с помощью хирургического вмешательства, а у большинства пациентов диагностируют местнораспространенный рак или метастатический рак. Лечение распространенного немелкоклеточного рака легкого зависит от наличия или отсутствия молекулярных маркеров специфических мутаций. Если мутация рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) является положительной, лечение первой линии состоит в применении ингибитора тирозинкиназы (ИТК) EGFR. Пациенты с такими мутациями восприимчивы к ИТК EGFR. Однако у большинства пациентов, реагирующих на ИТК EGFR (например, эрлотиниб и gefitinib), в

конечном итоге развивается резистентность к ним, а заболевание прогрессирует до распространенного рака легкого. Среди этих причин на T790M, которая является точечной мутацией в остатке привратника домена тирозинкиназы (ТК), приходится от около 50 до 60% приобретенной резистентности. Таким образом, в настоящее время проводится разработка молекулярного нацеленного на эту мутацию терапевтического агента. Кроме того, хотя у около 50% пациентов, страдающих немелкоклеточным раком легкого с мутацией EGFR, развиваются метастазы в головной мозг в течение 3 лет после постановки диагноза, ИТК EGFR, разработанные на данный момент, имеют низкую степень проникновения в головной мозг, что ограничивает лечение метастатических поражений головного мозга.

[5] Известно, что соединение N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида в форме свободного основания, как упоминалось выше, оказывает некоторое воздействие на EGFR дикого типа и является высокоселективным и необратимым ИТК EGFR с сильной ингибирующей активностью против единичной мутации T790M и двойных мутаций (EGFRm). Ожидается, что соединение будет терапевтически эффективным при лечении пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого как с первичным раком, так и с распространенным немелкоклеточным раком легкого с метастазами в головной мозг.

[6] В связи с этим в международной патентной публикации WO 2016-060443 описано соединение, представленное вышеприведенной Формулой 2, и способ его получения, причем данное соединение можно использовать в качестве лекарственного препарата для ингибирования активности опосредованных протеинкиназой расстройств, в частности с EGFR, имеющих одну или более мутаций по сравнению с EGFR дикого типа. Таким образом, данное соединение имеет потенциал в качестве кандидата для разработки лекарственных препаратов для лечения опосредованных протеинкиназой расстройств.

### **Описание изобретения**

#### **Техническая задача**

[7] При определении возможности разработки соединения в качестве лекарственного препарата высокая фармакологическая активность и хороший фармакологический профиль являются не единственными факторами, которые следует учитывать. Хороший кандидатный лекарственный препарат должен содержать небольшое

количество примесей, быть физически и химически стабильным и демонстрировать допустимый уровень биодоступности. Поскольку соединение N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил) акриламида в форме свободного основания имеет не только низкую растворимость в воде, но также и низкую растворимость в кислой среде, недостатком этого соединения является то, что его растворимость и биодоступность являются неидеальными при его применении в качестве лекарственного препарата. Таким образом, задача состояла в получении лекарственной формы этого соединения с превосходными растворимостью и биодоступностью по сравнению с формой свободного основания.

[8] Соответственно, целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтически приемлемой соли соединения N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил) акриламида, у которой улучшены различные физико-химические параметры, такие как растворимость и гигроскопичность, с целью повышения растворимости и биодоступности соединения в форме свободного основания. Это означает, что по результатам исследования на животных соединения в виде свободного основания, имеющего низкую растворимость, существует проблема, заключающаяся в низком уровне абсорбции лекарственного препарата и вариациях в уровне абсорбции среди отдельных особей. Соответственно, для решения этой задачи целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтически приемлемой соли соединения в форме свободного основания и ее кристаллической формы с улучшенными растворимостью и биодоступностью.

[9] В то же время большинство пациентов, страдающих от опосредованных протеинкиназой расстройств, имеют сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта, такие как рефлюксный эзофагит, диспепсия и гастрит. В таком случае для предотвращения стимуляции выработки желудочного сока в комбинации с лекарственным препаратом для лечения опосредованных протеинкиназой расстройств часто назначают лекарственный препарат, например, ингибитор протонного насоса, такой как эзомепразол, или антагонист H<sub>2</sub>-рецептора, такой как циметидин.

[10] Однако в случае, когда лекарственный препарат для лечения опосредованных протеинкиназой расстройств вводят в комбинации с лекарственным препаратом для предотвращения

стимуляции выработки желудочного сока, существует проблема, заключающаяся в том, что скорость абсорбции лекарственного препарата для лечения опосредованных протеинкиназой расстройств может меняться за счет взаимодействия между лекарственными препаратами.

[11] В частности, когда лекарственный препарат для лечения опосредованных протеинкиназой расстройств вводят в комбинации с лекарственным препаратом для предотвращения стимуляции выработки желудочного сока, существует проблема, заключающаяся в том, что снижается концентрация в плазме лекарственного препарата для лечения опосредованных протеинкиназой расстройств так, что его концентрация в плазме оказывается ниже эффективного терапевтического диапазона.

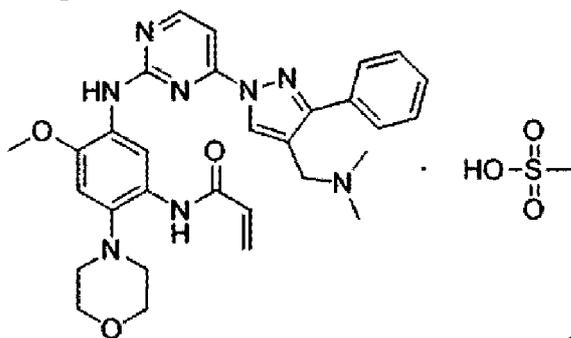
[12] Соответственно, другой целью настоящего изобретения является обеспечение фармацевтически приемлемой соли соединения в форме свободного основания и ее кристаллической формы, которые отличаются превосходной биодоступностью, даже при совместном введении с лекарственным препаратом, который в большинстве случаев вводят в комбинации с лекарственным препаратом для лечения опосредованных протеинкиназой расстройств, и которое предотвращает стимуляцию выработки желудочного сока (например, ингибитором протонного насоса или антагонистом H<sub>2</sub>-рецептора).

[13] В результате достижения вышеуказанной цели возможно уменьшить воздействие пищи или антацида, принимаемых пациентом, на абсорбцию лекарственного препарата, что в ином случае может представлять проблему в клинической практике.

#### Решение задачи

[14] В соответствии с одним аспектом настоящего изобретения предложена мезилатная соль N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пирозол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида, представленная нижеприведенной Формулой 1:

[15] [Формула 1]

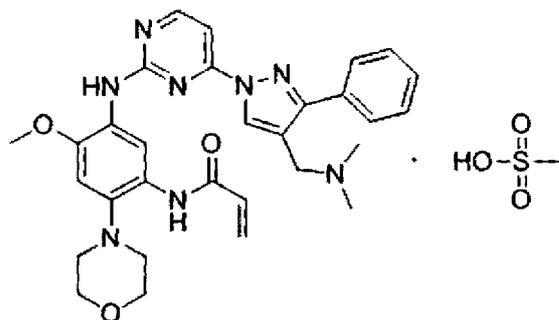


[16]

[17] Кроме того, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложен способ получения мезилатной соли, представленной нижеприведенной Формулой 1, который включает: (1) смешивание соединения, представленного нижеприведенной Формулой 2, и одного органического растворителя или смешанного растворителя с последующим добавлением метансульфоновой кислоты с получением смеси мезилатной соли, представленной Формулой 1; и

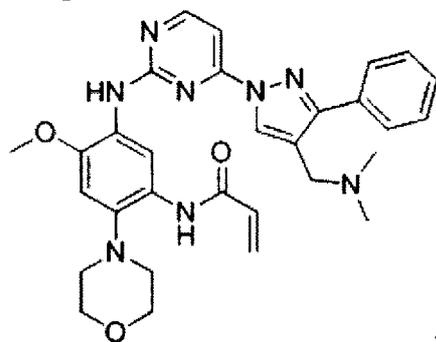
[18] (2) добавление в смесь органического растворителя для кристаллизации мезилатной соли, представленной Формулой 1:

[19] [Формула 1]



[20]

[21] [Формула 2]



[22]

[23] В соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для лечения опосредованного протеинкиназой расстройства, которая содержит мезилатную соль и фармацевтически приемлемую добавку.

[24] Кроме того, в соответствии с другим аспектом настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция для ингибирования активности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), имеющего одну или более мутаций по сравнению с EGFR дикого типа, которая содержит мезилатную соль и фармацевтически приемлемую добавку.

#### **Преимущества изобретения**

[25] Соединение мезилатной соли и ее кристаллическая форма, предложенные в настоящем изобретении, имеют преимущества,

закрывающиеся в том, что они отличаются превосходными стабильностью, растворимостью и биодоступностью по сравнению с другими фармацевтически приемлемыми солями, имеют высокую степень чистоты и обеспечивают превосходную биодоступность, как упомянуто выше, при введении не только в монотерапии, но и в комбинации с антацидом. Кроме того, преимущество способа получения, предложенного в настоящем изобретении, заключается в том, что можно получать соединение мезилатной соли, имеющее вышеуказанные преимущества, в большом масштабе.

#### **Краткое описание графических материалов**

[26] На Фиг. 1 представлен график по результатам порошковой рентгеновской дифракции (ПРД) соединения, полученного в примере 1 настоящего изобретения.

[27] На Фиг. 2 представлен график по результатам дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) соединения, полученного в примере 1 настоящего изобретения.

[28] На Фиг. 3 представлен график, демонстрирующий результаты исследований растворимости для соединения, полученного в сравнительном примере 1 (слева), и результаты для соединения, полученного в примере 1 (справа) (FaSSGF: искусственный желудочный сок, FaSSIF: искусственный кишечный сок).

[29] На Фиг. 4 представлен снимок, демонстрирующий результаты исследований стабильности, проводимых в стрессовых условиях, для соединения, полученного в примере 1 (Исходный: в начале, 2 недели: через 2 недели, 4 недели: через 4 недели).

[30] На Фиг. 5 представлен снимок, демонстрирующий результаты исследований стабильности, проводимых в стрессовых условиях, для соединения, полученного в сравнительном примере 2 (Исходный: в начале, 2 недели: через 2 недели, 4 недели: через 4 недели).

[31] На Фиг. 6 представлен снимок, демонстрирующий результаты исследований стабильности, проводимых в стрессовых условиях, для соединения, полученного в сравнительном примере 3 (Исходный: в начале, 2 недели: через 2 недели, 4 недели: через 4 недели).

[32] На Фиг. 7 представлен снимок, демонстрирующий результаты исследований стабильности, проводимых в стрессовых условиях, для соединения, полученного в сравнительном примере 4 (Исходная: в начале, 2 недели: через 2 недели, 4 недели: через 4

недели).

[33] На Фиг. 8 представлен снимок, демонстрирующий результаты исследований стабильности, проводимых в ускоренных условиях, для соединения, полученного в примере 1 (Исходный: в начале, 1 месяц: через 1 месяц; 3 месяца: через 3 месяца; 6 месяцев: через 6 месяцев).

[34] На Фиг. 9 представлен снимок, демонстрирующий результаты исследований стабильности, проводимых в ускоренных условиях, для соединения, полученного в сравнительном примере 2 (Исходный: в начале, 1 месяц: через 1 месяц; 3 месяца: через 3 месяца; 6 месяцев: через 6 месяцев).

[35] На Фиг. 10 представлен снимок, демонстрирующий результаты исследований стабильности, проводимых в ускоренных условиях, для соединения, полученного в сравнительном примере 3 (Исходный: в начале, 1 месяц: через 1 месяц; 3 месяца: через 3 месяца; 6 месяцев: через 6 месяцев).

[36] На Фиг. 11 представлен снимок, демонстрирующий результаты исследований стабильности, проводимых в ускоренных условиях, для соединения, полученного в сравнительном примере 4 (Исходный: в начале, 1 месяц: через 1 месяц; 3 месяца: через 3 месяца; 6 месяцев: через 6 месяцев).

[37] На Фиг. 12 представлен график, демонстрирующий результаты фармакокинетических сравнительных исследований, проводимых на здоровых крысах в тестовом примере 4.

[38] На Фиг. 13 представлен график, демонстрирующий результаты фармакокинетических сравнительных исследований, проводимых на крысах, которым вводили эзомепразол в тестовом примере 4.

[39] На Фиг. 14 представлен график, демонстрирующий результаты фармакокинетических сравнительных исследований, проводимых на собаках породы бигль в тестовом примере 5.

#### **Наилучший вариант осуществления данного изобретения**

[40] Описание терминов

[41] Если не указано или не определено иное, все технические и научные термины, употребляемые в данном документе, имеют общепринятое значение, понятное любому специалисту в области техники, к которой относится данное изобретение.

[42] Если не указано иное, все проценты, доли и соотношения являются массовыми.

[43] В данном описании, если указано, что часть «содержит»

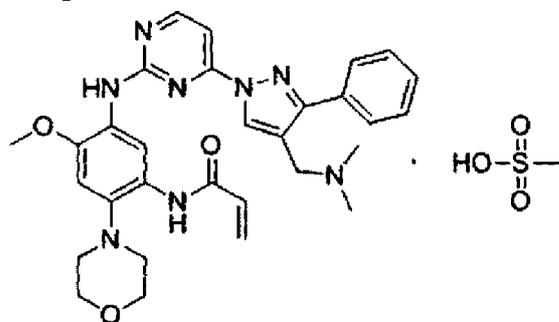
элемент, следует понимать, что эта часть может также содержать и другие элементы, а не исключать другие элементы, если специально не указано иное.

[44] Все числа, выражающие количества в связи с компонентами, свойствами, такими как молекулярная масса, условия реакции и т. п., употребляемые в данном документе, следует понимать как модифицируемые во всех случаях термином «около».

[45] Далее настоящее изобретение будет описано подробно.

[46] Настоящее изобретение относится к мезилатной соли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида, представленной нижеприведенной Формулой 1.

[47] [Формула 1]



[48]

[49] Авторы настоящего изобретения впервые синтезировали мезилатную соль соединения N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида, которая отличается превосходными растворимостью и биодоступностью по сравнению с соединением N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида в форме свободного основания, которая отличается превосходными стабильностью, растворимостью и биодоступностью по сравнению с другими фармацевтически приемлемыми солями этого соединения и которая имеет высокую степень чистоты, тем самым полностью осуществив настоящее изобретение.

[50] В целом, на гидрохлоридные соли приходится наибольшая доля солей коммерчески доступных соединений, одобренных FDA. Далее большие доли приходятся на сульфаты, бромиды, хлориты, тартраты, фосфаты, цитраты и малаты в указанном порядке. На мезилатные соли приходится всего около 2%. Это означает, что мезилатная соль конкретного соединения в целом не является обычно выбираемой солью. Но авторы настоящего изобретения в ходе повторных исследований обнаружили, что мезилатная соль N-(5-(4-

(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил) акриламида отличается превосходными стабильностью, растворимостью и биодоступностью по сравнению с другими фармацевтически приемлемыми солями и имеет высокую степень чистоты. Кроме того, авторы настоящего изобретения провели множество исследований для ее получения в больших масштабах. В результате авторы настоящего изобретения полностью осуществили настоящее изобретение.

[51] В одном аспекте настоящего изобретения мезилатная соль, представленная вышеприведенной Формулой 1, отличается тем, что она находится в кристаллической форме, а кристаллическая форма входит в объем настоящего изобретения. Кристаллические формы фармацевтического соединения могут иметь важное значение при разработке подходящих лекарственных форм. Определенные кристаллические формы можно улучшать в отношении растворимости, стабильности и биодоступности, и они могут иметь высокую степень чистоты по сравнению с другими кристаллическими формами. Таким образом, их можно выбирать как хорошие кандидатные лекарственные препараты. Преимущество определенных кристаллических форм заключается в том, что они имеют улучшенную термодинамическую стабильность.

[52] В одном аспекте настоящего изобретения кристаллическая форма мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1, может представлять собой кристаллическую форму (I). Предпочтительно, чтобы дифракционные пики на графике ПРД соответствовали углам  $2\theta$  (тета)  $5,614 \pm 0,2$ ,  $12,394 \pm 0,2$ ,  $14,086 \pm 0,2$ ,  $17,143 \pm 0,2$ ,  $18,020 \pm 0,2$ ,  $19,104 \pm 0,2$ ,  $21,585 \pm 0,2$ ,  $22,131 \pm 0,2$  и  $22,487 \pm 0,2$  градуса; и более предпочтительно, чтобы дифракционные пики на графике ПРД соответствовали углам  $2\theta$   $5,614$ ,  $12,394$ ,  $14,086$ ,  $17,143$ ,  $18,020$ ,  $19,104$ ,  $21,585$ ,  $22,131$  и  $22,487$  градуса. Но настоящее изобретение не ограничено этим.

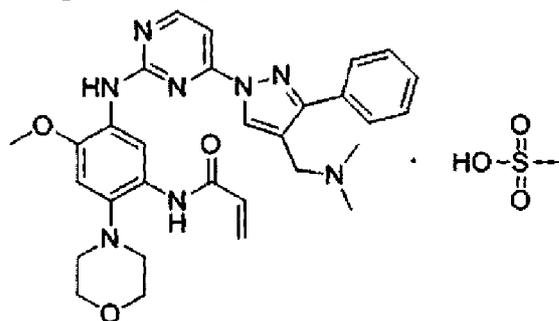
[53] В другом аспекте настоящего изобретения кристаллическая форма (I) мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1, может иметь пиковое значение эндотермического перехода при  $210-230^\circ\text{C}$ , предпочтительно  $217 \pm 2^\circ\text{C}$ , на графике ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии); и предпочтительно, чтобы начало приходилось на  $214 \pm 2^\circ\text{C}$ . Но настоящее изобретение не ограничено этим.

[54] Кроме того, настоящее изобретение относится к способу

получения мезилатной соли, представленной нижеприведенной Формулой 1, который включает: (1) смешивание соединения, представленного нижеприведенной Формулой 2, и одного органического растворителя или смешанного растворителя с последующим добавлением метансульфоновой кислоты с получением смеси мезилатной соли, представленной Формулой 1; и

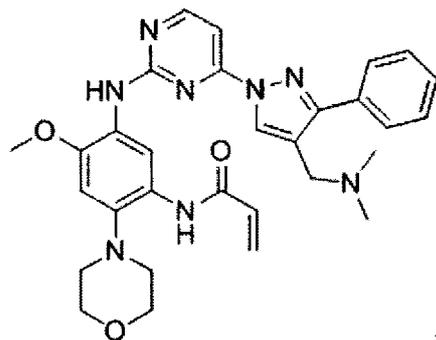
[55] (2) добавление в смесь органического растворителя для кристаллизации мезилатной соли, представленной Формулой 1:

[56] [Формула 1]



[57]

[58] [Формула 2]



[59]

[60] Кристаллическую форму (I) мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1, можно получать с помощью этого способа получения. Но настоящее изобретение не ограничено этим.

[61] В одном аспекте настоящего изобретения единственный органический растворитель на этапе (1) не имеет конкретных ограничений при условии, что он подходит для настоящего изобретения. И он предпочтительно выбран из группы, состоящей из ацетона, метилэтилкетона и этилацетата. При применении этого единственного органического растворителя преимуществом является то, что кристаллическую форму (I) мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1, можно получать стабильным образом.

[62] В другом аспекте настоящего изобретения смешанный растворитель на этапе (1) может представлять собой смешанный

растворитель из воды и по меньшей мере одного подходящего органического растворителя. В частности, он предпочтительно представляет собой смешанный растворитель из воды и по меньшей мере одного органического растворителя, выбранного из ацетона и метилэтилкетона. Но настоящее изобретение не ограничено этим. При применении этого растворителя преимуществом является то, что кристаллическую форму (I) мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1, можно получать стабильным образом.

[63] В другом аспекте настоящего изобретения соотношение воды и органического растворителя в смеси может составлять от 1:1 до 1:10, в частности от 1:4 до 1:6 по объему. Но настоящее изобретение не ограничено этим.

[64] В одном аспекте настоящего изобретения этап (1) можно проводить при температуре от 20 до 70°C, предпочтительно при температуре от 45 до 60°C. В пределах вышеприведенного температурного диапазона преимуществом является улучшение качества кристаллической формы (I) мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1.

[65] При этом этап (2) представляет собой этап кристаллизации мезилатной соли, представленной Формулой 1, путем добавления в смесь органического растворителя. В частности, на этапе (2) мезилатную соль, представленную Формулой 1, можно кристаллизовать путем добавления органического растворителя к смеси, перемешивания полученной в результате смеси, охлаждения и фильтрования смеси и сушки полученного в результате твердого вещества.

[66] В одном аспекте настоящего изобретения органический растворитель, применяемый на этапе (2), может быть таким же, как и единственный органический растворитель, применяемый на этапе (1), и отличаться от него. В частности, органический растворитель, применяемый на этапе (2), может представлять собой по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетона, метилэтилкетона и этилацетата. Но настоящее изобретение не ограничено этим.

[67] Кроме того, на этапе (2) органический растворитель можно добавлять в объеме в диапазоне от 3 мл до 20 мл на 1 г соединения, представленного Формулой 2. В частности, на этапе (2) органический растворитель можно добавлять в объеме в диапазоне от 5 мл до 20 мл, конкретнее, в объеме в диапазоне от 5 мл до 10 мл на 1 г соединения, представленного Формулой 2. Но

настоящее изобретение не ограничено этим. Когда органический растворитель добавляют в указанном объеме, преимуществом является возможность минимизации снижения выхода кристаллической формы (I) мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1.

[68] В другом аспекте настоящего изобретения смесь можно охлаждать до температуры от 0 до 30°C, предпочтительно до температуры от 0 до 10°C, на этапе (2). Если смесь охлаждают до вышеприведенного температурного диапазона, преимуществом является возможность минимизации снижения выхода кристаллической формы (I) мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1.

[69] В другом аспекте настоящего изобретения остаточную смесь можно сушить при температуре от 30 до 70°C после охлаждения на этапе (2). Если остаточную смесь сушат в вышеприведенном температурном диапазоне, преимуществом является возможность эффективного удаления остатка растворителя.

[70] Дополнительно в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для лечения опосредованного протеинкиназой расстройства, которая содержит мезилатную соль, представленную вышеприведенной Формулой 1, и фармацевтически приемлемую добавку.

[71] Кроме того, в настоящем изобретении предложена фармацевтическая композиция для ингибирования рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), имеющего одну или более мутаций по сравнению с EGFR дикого типа, которая содержит мезилатную соль, представленную вышеприведенной Формулой 1, и фармацевтически приемлемую добавку.

[72] В одном аспекте изобретения мутация может представлять собой Del E746-A750, L858R или T790M и может представлять собой двойные мутации, выбранные из Del E746-A750/T790M или L858R/T790M.

[73] В одном аспекте настоящего изобретения фармацевтическую композицию можно применять для предотвращения или лечения отторжения аллотрансплантата, реакции «трансплантат против хозяина», диабетической ретинопатии, хориоидальной неоваскуляризации вследствие возрастной макулярной дегенерации, псориаза, артрита, остеоартрита, ревматоидного артрита, образования синовиального паннуса при артрите, рассеянного склероза, миастении гравис, сахарного диабета, диабетического

сосудистого нарушения, ретинопатии недоношенных, младенческой гемангиомы, немелкоклеточного рака легкого, рака мочевого пузыря, рака головы и шеи, рака предстательной железы, рака молочной железы, рака яичника, рака желудка, рака поджелудочной железы, фиброза, атеросклероза, рестеноза, аутоиммунного расстройства, аллергии, респираторного расстройства, астмы, отторжения трансплантата, воспаления, тромбоза, пролиферации сосудов сетчатки, воспалительного заболевания кишечника, болезни Крона, язвенного колита, поражения костей, отторжения пересаженной ткани или трансплантата костного мозга, волчанки, хронического панкреатита, кахексии, септического шока, фибропролиферативного или дифференцирующего кожного заболевания или расстройства, расстройства центральной нервной системы, нейродегенеративного расстройства, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, расстройства или состояния, связанного с повреждением нервов после травмы головного или спинного мозга или дегенерацией экзонов, острого или хронического рака, заболевания глаз, вирусной инфекции, сердечной недостаточности, легочной недостаточности или почечной недостаточности и бронхита. Предпочтительно фармацевтическую композицию можно применять для предотвращения или лечения острого или хронического рака, более предпочтительно рака легкого, наиболее предпочтительно немелкоклеточного рака легкого или немелкоклеточного рака легкого с метастазами в головной мозг, но применения не ограничиваются этим.

[74] В одном аспекте изобретения фармацевтическая композиция может ингибировать рецептор эпидермального фактора роста (EGFR), имеющий по меньшей мере одну мутацию по сравнению с EGFR дикого типа, и, таким образом, ее можно применять для предотвращения или лечения заболевания.

[75] Соединение по настоящему изобретению можно вводить отдельно или как часть фармацевтической композиции в терапевтически эффективном количестве, а фармацевтическая композиция облегчает введение соединения в организм. Кроме того, соединение и композицию можно вводить отдельно или в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Существуют различные способы введения соединения и композиции, которые включают внутривенное введение, ингаляцию, пероральное введение, ректальное введение, парентеральное введение, интравитреальное введение, подкожное введение, внутримышечное

введение, интраназальное введение, трансдермальное введение, местное введение, глазное введение, буккальное введение, трахеальное введение, бронхиальное введение, подъязычное введение или введение в зрительный нерв, но не ограничиваются этим. Соединение, предложенное в данном документе, вводят в виде общеизвестной фармацевтической формы выпуска, например, таблетки, капсулы или эликсира для перорального введения, суппозитория для ректального введения, стерильного раствора или суспензии для парентерального или внутримышечного введения, лосьона, геля, мази или крема для местного применения и т. д.

[76] Предпочтительная дозировка мезилатной соли, представленной Формулой (1), содержащейся в фармацевтической композиции по настоящему изобретению, варьируется в зависимости от состояния и массы пациента, степени заболевания, типа лекарственного препарата, пути и продолжительности введения, но специалист в данной области техники может надлежащим образом выбрать дозировку. В общем случае предпочтительная дозировка мезилатной соли, представленной Формулой (I), может находиться в диапазоне от около 10 мг/сутки до около 1000 мг/сутки.

[77] В качестве фармацевтически приемлемой добавки для применения в фармацевтической композиции по настоящему изобретению можно использовать по меньшей мере один обычно применяемый разбавитель или наполнитель, такой как смачивающий агент, разрыхлитель, смазывающее вещество, связующее вещество, поверхностно-активное вещество и т. п.

[78] Фармацевтически приемлемая добавка может включать коллидон, шеллак, аравийскую камедь, тальк, оксид титана, сахар (например, сахарный тростник), желатин, воду, полисахарид, такой как лактоза или глюкоза, парафин (например, нефтяную фракцию), растительное масло (например, арахисовое масло или кунжутное масло) и фармацевтически приемлемый органический растворитель, такой как спирт (например, этанол или глицерин), натуральный минеральный порошок (например, каолин, глину, тальк и мел), синтетический минеральный порошок (например, высокодисперсную кремниевую кислоту и силикат), эмульсификатор (например, лигнин, сульфитный щелок, метилцеллюлозу, крахмал и поливинилпирролидон), стеарат магния, стеариновую кислоту, лаурилсульфат натрия и т. п., но не ограничивается этим.

[79] В настоящем изобретении предложено применение мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1, для

производства лекарственного препарата для лечения опосредованного протеинкиназой расстройства.

[80] Кроме того, в настоящем изобретении предложено применение мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1, для производства лекарственного средства для ингибирования активности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), имеющего по меньшей мере одну мутацию по сравнению с EGFR дикого типа.

[81] Дополнительно в настоящем изобретении предложен способ лечения опосредованного протеинкиназой расстройства, который включает этап введения субъекту мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1.

[82] Также в настоящем изобретении предложен способ ингибирования рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), имеющего одну мутацию по сравнению с EGFR дикого типа, который включает этап введения субъекту мезилатной соли, представленной вышеприведенной Формулой 1.

#### **Техническое осуществление изобретения**

[83] Ниже в данном документе представлены предпочтительные примеры настоящего изобретения для облегчения понимания настоящего изобретения. Однако эти примеры всего лишь иллюстрируют настоящее изобретение, и для специалиста в данной области техники очевидно, что в рамках объема настоящего изобретения и его технической идеи можно вносить различные изменения и модификации, и что такие вариации и модификации входят в объем прилагаемой формулы изобретения.

#### **[84] Пример**

[85] Пример 1: Получение мезилатной соли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида

[86] Реактор наполняли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламидом (1100,0 г, 1983,2 ммоль), полученным способом, описанным в WO 2016-060443, ацетоном (4,4 л) и очищенной водой (1,1 л), которые перемешивали при нагревании от 45 до 55°C. Метансульфоновую кислоту (186,8 г, 1943,6 ммоль) разводили в очищенной воде (0,55 л), которую по каплям добавляли к ней, поддерживая температуру 45°C или выше. Затем смесь перемешивали в течение 30 минут или более для получения смеси мезилатной соли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1Н-

пиразол-1-ил) пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил) акриламида.

[87] Затем для кристаллизации мезилатной соли в смеси по каплям добавляли ацетон (8,8 л) при 40–50°C, перемешивали в течение 30 минут или более, охлаждали до 0–5°C и перемешивали в течение 3 часов или более. По каплям добавляли ацетон (8,8 л), поддерживая температуру от 40 до 50°C, и перемешивали смесь в течение 30 минут или более, охлаждали до 0–5°C и перемешивали в течение 3 часов или более. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении, а влажный осадок затем промывали ацетоном (5,5 л). Полученное таким образом твердое вещество сушили в вакууме при 55°C с получением 1095,8 г указанного в заголовке соединения (выход: 84,9%).

[88] Результаты измерений <sup>1</sup>H ЯМР для указанного в заголовке соединения (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) представлены ниже:

[89] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,79 (с, 1H), 9,35 (с, 1H), 9,21 (с, 1H), 8,78 (с, 1H), 8,59 (д, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,77 (д, 2H), 7,55 (м, 3H), 7,34 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,71–6,76 (кв, 1H), 6,28–6,31 (д, 1H), 5,81–5,83 (д, 1H), 4,48 (д, 2H), 3,90 (с, 3H), 3,81–3,83 (т, 4H), 2,86–2,88 (т, 4H), 2,66 (с, 6H), 2,35 (с, 3H).

[90] Проводили измерения для указанного в заголовке соединения методом дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК). В результате график ДСК имел пик эндотермического перехода при температуре около 217°C. Измерения методом ДСК проводили, используя прибор Mettler Toledo DSC 1 Star (пробоотборник: герметичная алюминиевая кювета в условиях 99% азота и повышение температуры от 30°C до 300°C со скоростью 10°C/мин).

[91] Проводили измерения для указанного в заголовке соединения методом ПРД, которые выявили, что дифракционные пики на графике ПРД находились при углах 2θ 5,614, 12,394, 14,086, 17,143, 18,020, 19,104, 21,585, 22,131 и 22,487 градуса (смотрите Фиг. 1). Спектр ПРД для соединения был получен с помощью Bruker D8 advance (источник рентгеновского излучения: CuKα, рабочее напряжение лампы: 40 кВ/ток лампы: 40 мА, щель расходимости: 0,3 и щель рассеяния: 0,3).

[92] Сравнительный пример 1: Получение N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил) пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил) акриламида в форме

свободного основания

[93] N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид в форме свободного основания получали способом, описанным в WO 2016-060443.

[94] Сравнительный пример 2: Получение гидрохлоридной соли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида

[95] Реактор наполняли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламидом (50,00 г, 90,1 ммоль), полученным способом, описанным в WO 2016-060443, ацетоном (450 мл) и очищенной водой (50 мл), которые охлаждали до 0-5°C. Хлористоводородную кислоту (9,39 г, 90,1 ммоль) разводили в ацетоне (50 мл), который по каплям добавляли к ней, поддерживая при 0-5°C. Затем смесь доводили до 20-25°C и перемешивали в течение 2 часов или более. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении, а полученное таким образом твердое вещество сушили в вакууме с получением 49,91 г указанного в заголовке соединения (выход: 93,7%).

[96] Измерения для указанного в заголовке соединения проводили в тех же условиях, что и в примере 1. Результаты измерений <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) представлены ниже:

[97] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,82 (с, 1H), 9,36 (с, 1H), 9,26 (с, 1H), 8,69 (с, 1H), 8,57 (д, 1H), 8,39 (с, 1H), 7,77 (д, 2H), 7,49-7,57 (м, 3H), 7,33 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,69-6,76 (кв, 1H), 6,28 (д, 1H), 5,78 (д, 1H), 4,42 (д, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,81 (с, 4H), 2,88 (с, 4H), 2,58 (д, 6H).

[98] Сравнительный пример 3: Получение цитратной соли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида

[99] Реактор наполняли N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламидом (15,00 г, 27,0 ммоль), полученным способом, описанным в WO 2016-060443, и этилацетатом (600 мл), которые перемешивали с обратным холодильником для растворения реакционной смеси. Лимонную кислоту (5,68 г, 29,6 ммоль) разводили в ацетоне (25 мл), который по каплям добавляли к ней, поддерживая при 50-70°C. Затем реакционную смесь охлаждали до 20-30°C и перемешивали в течение 2 часов или более. Реакционную

смесь фильтровали при пониженном давлении, а влажный осадок затем промывали этилацетатом (300 л). Полученное таким образом твердое вещество сушили в вакууме с получением 20,15 г N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновой соли в виде неочищенного соединения (выход: 99,8%).

[100] Реактор наполняли N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламид 2-гидроксипропан-1,2,3-трикарбоновой солью (18,70 г) и очищенной водой (187 мл), которые перемешивали при 20–30°C в течение 2 часов или более. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении, а полученное таким образом твердое вещество сушили в вакууме с получением 15,67 г указанного в заголовке соединения (выход: 83,8%).

[101] Измерения для указанного в заголовке соединения проводили в тех же условиях, что и в примере 1. Результаты измерений <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) представлены ниже:

[102] <sup>1</sup>H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 9,22 (с, 1H), 9,17 (с, 1H), 8,97 (с, 1H), 8,54 (д, 1H), 8,24 (с, 1H), 7,93 (д, 2H), 7,43–7,53 (м, 3H), 7,33 (д, 1H), 6,95 (с, 1H), 6,71–6,78 (кв, 1H), 6,36 (д, 1H), 5,82 (д, 1H), 3,90 (с, 3H), 3,82 (с, 6H), 2,86 (с, 4H), 2,50–2,71 (д, 4H), 2,37 (с, 6H) 4

[103] Сравнительный пример 4: Получение эзилатной соли N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида

[104] Реактор наполняли N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламидом (15,00 г, 27,0 ммоль), полученным способом, описанным в WO 2016-060443, и тетрагидрофураном (300 мл), которые перемешивали. Этансульфоновую кислоту (2,98 г, 27,1 ммоль) разводили в тетрагидрофуране (45 мл), который по каплям добавляли к ней, поддерживая при 20–25°C. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 11 часов или более. Реакционную смесь фильтровали при пониженном давлении, а полученный таким образом твердый остаток сушили в вакууме с получением 16,20 г эзилатной соли N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида (выход: 90,1%) в виде указанного в заголовке соединения.

[105] Измерения для указанного в заголовке соединения N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида эзилата проводили в тех же условиях, что и в примере 1. Результаты измерений  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, ДМСО- $d_6$ ) представлены ниже:

[106]  $^1\text{H}$ -ЯМ Р (400 МГц, ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  9,69 (с, 1H), 9,34 (с, 1H), 9,22 (с, 1H), 8,75 (с, 1H), 8,58 (д, 1H), 8,36 (с, 1H), 7,77 (д, 2H), 7,52-7,58 (кв, 3H), 7,33 (д, 1H), 6,94 (с, 1H), 6,69-6,76 (кв, 1H), 6,26 (д, 1H), 5,80 (д, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,89 (с, 3H), 3,82 (с, 4H), 2,87 (с, 4H), 2,65 (с, 6H), 2,34-2,39 (кв, 2H), 1,03-1,06 (т, 3H)

[107] Тестовый пример

[108] Тестовый пример 1: Исследование растворимости

[109] Соединения, полученные в примере 1 и сравнительном примере 1, исследовали в отношении растворимости в зависимости от pH и сравнивали значения растворимости в искусственном желудочном соке, искусственном кишечном соке, воде и этаноле.

[110] 120 мг соединения (что соответствует 100 мг в виде соединения Формулы 2), полученного в примере 1, добавляли в 5 мл буферного раствора, имеющего каждое из значений pH, описанных в таблице 1 ниже, искусственный желудочный сок, искусственный кишечный сок, воду или этанол, которые перемешивали на водяной бане при 37°C в условиях 50 об/мин в течение 12 часов. Кроме того, 100 мг соединения, полученного в сравнительном примере 1, исследовали в тех же условиях, что описаны выше. После перемешивания измеряли концентрацию растворенного соединения, представленного Формулой 2, и проводили относительное сравнение значений растворимости соединений, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1. Результаты представлены на Фиг. 3 и в Таблице 1 ниже.

[111] [Таблица 1]

[112]

	Растворимость (мг/мл)										
	pH 1,2	pH 2,0	pH 3,0	pH 4,0	pH 5,0	pH 6,0	pH 7,0	Искусственный желудочный сок (FaSSGF)	Искусственный кишечный сок (FaSSIF)	Вода	Этанол
С. Пр. 1	4,4	3,7	1,9	1,0	0,01	0,003	0,001	1,5	0,027	0,001	0,599
Пр. 1	14,9	14,1	17,9	20,9	18,4	1,2	0,018	10,1	0,68	21,6	17,3

[113] Как показано на Фиг. 3 и в Таблице 1 выше, соединение в форме мезилатной соли, полученное в примере 1, имело

растворимость, по меньшей мере в 20000 раз большую в воде, растворимость, в около 10 раз большую в искусственном желудочном соке (FaSSGF), и растворимость, в около 25 раз большую в искусственном кишечном соке (FaSSIF), чем соединение в форме свободного основания, полученное в сравнительном примере 1.

[114] Тестовые примеры 2 и 3: Исследование стабильности

[115] Каждое из соединений, полученных в примере 1 и сравнительных примерах 2-4, исследовали в отношении стабильности. Пять соединений исследовали в отношении стабильности в стрессовых условиях и в ускоренных условиях. Два варианта условий специально приведены в Таблице 2 ниже.

[116] [Таблица 2]

[117]		<b>Стрессовые условия</b>	<b>Ускоренные условия</b>
	Температура	60 ± 2 °C	40 ± 2 °C
	Влажность	75 ± 5% (относительная влажность)	75 ± 5% (относительная влажность)
	Контейнер	Стеклянный флакон объемом 10 мл с резиновой крышкой	Двойной полиэтиленовый пакет и бутылка из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП);
	Время отбора образцов	В начале и через две и четыре недели	В начале и через 1, 3 и 6 месяцев

[118] Тестовый пример 2: Исследование стабильности соединений, полученных в примере 1 и сравнительных примерах 2-4 в стрессовых условиях

[119] Каждое из соединений, полученных в примере 1 и сравнительных примерах 2-4, исследовали в отношении стабильности в стрессовых условиях, приведенных в Таблице 2 выше. Результаты представлены на Фиг. 4-7 и в Таблицах 3 и 4 ниже. Условия для измерений ПРД и ДСК являются таким же, как описаны в примере 1.

[120] [Таблица 3]

[121]		<b>Профиль ПРД</b>		<b>Начало ДСК (°C)</b>			<b>Внешний вид (цвет)</b>			
		<b>Начало</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>Начало</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>Начало</b>	<b>2</b>	<b>4</b>
		<b>недели</b>	<b>недели</b>	<b>недели</b>	<b>недели</b>	<b>недели</b>	<b>недели</b>	<b>недели</b>	<b>недели</b>	<b>недели</b>
	Пр. 1	-	Такой же профиль	Такой же профиль	214	214	214	Белый	Белый	Белый



Пр. 1	–	Такой же профиль	Такой же профиль	Такой же профиль	214	214	214	214	Б	Б	Б	Б
С. Пр. 2	–	Измененный профиль	Измененный профиль	Измененный профиль	267	272	271	271	Ж	Ж	Ж	СЖ
С. Пр. 3	–	Такой же профиль	Измененный профиль	Измененный профиль	182	182	180	183	СЖ	СЖ	СЖ	СЖ
С. Пр. 4	–	Такой же профиль	Такой же профиль	Такой же профиль	223	222	219	218	Ж	СЖ	СФ	Ф

[130] Б: белый, Ж: желтый, СЖ: светло-желтый, Ф: фиолетовый, СФ: светло-фиолетовый

[131] Кроме того, результаты измерения методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) приведены в Таблице 6 ниже, а условия измерения были такими же, как описаны в тестовом примере 2:

[132] [Таблица 6]

[133]	Чистота (%)					Содержание (%)					Содержание воды (%)				
	Начало	1 мес.	3 мес.	6 мес.	Изменение	Начало	1 мес.	3 мес.	6 мес.	Изменение	Начало	1 мес.	3 мес.	6 мес.	Изменение
Пр. 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
С. Пр. 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
С. Пр. 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
С. Пр. 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

[134] По результатам вышеописанного исследования стабильности соединения, полученное в примере 1, отличалось превосходной стабильностью, поскольку оно продемонстрировало небольшие изменения чистоты и содержания воды в начале и в конце исследования стабильности, отсутствие изменений в профиле ПРД и отсутствие изменений внешнего вида, определяемых по цвету. В противоположность этому, соединения сравнительных примеров 2–4 имели плохую стабильность, поскольку они демонстрировали большие изменения чистоты и содержания воды, чем соединение, полученное в примере 1, и также наблюдали некоторые изменения в профиле ПРД

и внешнем виде.

[135] Тестовый пример 4: Фармакокинетическое сравнительное исследование для соединений, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1, у здоровых крыс и крыс, которым вводили эзомепразол

[136] Каждое из соединений, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1, исследовали в отношении фармакокинетики у здоровых крыс и крыс, которым вводили эзомепразол, который представляет собой ингибитор протонного насоса. В частности, сравнивали максимальную концентрацию в плазме ( $C_{\text{макс}}$ ) и площадь под кривой концентрации в плазме (ППК<sub>посл.</sub>) у здоровых крыс и крыс, которым вводили эзомепразол, чтобы оценить абсорбцию лекарственных препаратов у реальных животных.

[137] Для сравнения фармакокинетических параметров в качестве подопытных животных использовали 8-недельных самцов крыс (крыс SD) с массой тела около 250 г. Каждое из соединений, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1, суспендировали в 0,5% метилцеллюлозе и перорально вводили здоровым крысам в дозе 30 мг/5 мл/кг.

[138] При этом эзомепразол (эзомепразол магния дигидрат, Sigma Aldrich) вводили внутривенно 8-недельным самцам крыс с массой тела около 250 г в дозе 5 мг/2 мл/кг в течение 3 суток, а каждое из соединений, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1, перорально вводили крысам в той же дозе, что и здоровым крысам (т. е. 30 мг/5 мл/кг). Результаты сравнения фармакокинетических параметров (т. е. максимальной концентрации в плазме и площади под кривой концентрации в плазме), рассчитанные по полученным данным, приведены в Таблице 7 и на Фиг. 12 и 13.

[139] [Таблица 7]

[140]

Фармакокинетический параметр	Здоровые крысы		Крысы, которым вводили эзомепразол	
	Пр. 1	С. Пр. 1	Пр. 1	С. Пр. 1
Максимальная концентрация в плазме ( $C_{\text{макс}}$ , нг/мл)	815,6	725,7	427,5	223,0

Площадь под кривой концентрации в плазме (ППК <sub>посл.</sub> , нг·ч/мл)	8139,0	7293,6	5210,9	2636,7
---	--------	--------	--------	--------

[141] Как показано в вышеприведенных результатах, максимальная концентрация в плазме и площадь под кривой концентрации в плазме соединения в форме свободного основания (сравнительный пример 1) у здоровых крыс были ниже, чем у соединения в форме мезилатной соли (пример 1) на 11,0% и 10,4%, соответственно. Максимальная концентрация в плазме и площадь под кривой концентрации в плазме первого соединения у крыс, которым вводили эзомепразол, были ниже, чем у последнего соединения на 47,8% и 49,4%, соответственно. Таким образом, было подтверждено, что соединение, полученное в сравнительном примере 1, имеет меньшее воздействие на крыс, чем соединение, полученное в примере 1.

[142] Кроме того, максимальная концентрация в плазме и площадь под кривой концентрации в плазме соединения, полученного в примере 1, были снижены у крыс, которым вводили эзомепразол, на 47,6% и 36,0%, соответственно, по сравнению со здоровыми крысами. В противоположность этому, максимальная концентрация в плазме и площадь под кривой концентрации в плазме соединения, полученного в сравнительном примере 1, были снижены у крыс, которым вводили эзомепразол, на 69,3% и 63,8%, соответственно, по сравнению со здоровыми крысами. Эти результаты подтвердили, что соединение, полученное в примере 1, характеризуется меньшими изменениями фармакокинетики вследствие введения эзомепразола, по сравнению с соединениями, полученными в сравнительном примере 1; следовательно, первое соединение сохраняет высокую концентрацию в плазме у крыс.

[143] Тестовый пример 5: Фармакокинетическое сравнительное исследование для соединений, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1, у собак породы бигль

[144] Для сравнения фармакокинетических параметров в качестве подопытных животных использовали 15-17-месячных самцов собак породы бигль с массой тела около 10 кг, а каждое из соединений, полученных в примере 1 и сравнительном примере 1, суспендировали в 0,5% метилцеллюлозы и перорально вводили собакам породы бигль в дозе 5 мг/2 мл/кг. Сравнение фармакокинетических параметров (т. е. максимальной концентрации в плазме и площади под кривой концентрации в плазме),

рассчитанных по полученным данным, приведены в Таблице 8 и на Фиг. 14.

[145] [Таблица 8]

[146]	Пр. 1	С. Пр. 1
Максимальная концентрация в плазме ( $C_{\text{макс}}$ , нг/мл)	134,7	80,7
Площадь под кривой концентрации в плазме ( $\text{ППК}_{\text{посл.}}$ , нг·ч/мл)	811,5	379,1

[147] Как показано в вышеприведенных результатах, максимальная концентрация в плазме и площадь под кривой концентрации в плазме соединения в форме свободного основания (сравнительный пример 1) у собак породы бигль были ниже, чем у соединения в форме мезилатной соли (пример 1) на 40,1% и 50,4% соответственно. Эти результаты подтвердили, что соединение, полученное в примере 1, демонстрировало более высокий уровень воздействия, чем соединение, полученное в сравнительном примере 1, у собак породы бигль.

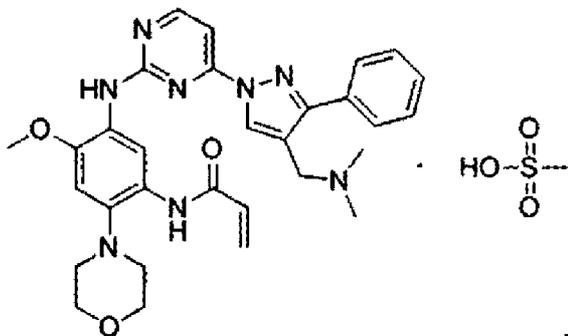
[148] Как описано выше, мезилатная соль соединения N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида в соответствии с настоящим изобретением отличается превосходными характеристиками в том, что она имеет превосходные растворимость и биодоступность по сравнению с формой свободного основания соединения N-(5-(4-(4-((диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил)акриламида, и отличается улучшенными стабильностью, растворимостью и биодоступностью по сравнению с другими фармацевтически приемлемыми солями этого соединения и имеет высокую степень чистоты.

[149] В данном документе настоящее изобретение было объяснено на основании предпочтительного примера. Однако для специалиста в данной области очевидно, что возможны различные изменения и модификации без отступления от технической идеи настоящего изобретения, описанной в формуле изобретения, путем добавления, модификации и удаления составляющих элементов и что такие вариации и модификации входят в объем настоящего изобретения.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Мезилатная соль N-(5-(4-(4-(диметиламино)метил)-3-фенил-1H-пиразол-1-ил)пиримидин-2-иламино)-4-метокси-2-морфолинофенил) акриламида, представленная нижеприведенной Формулой 1:

[Формула 1]



2. Мезилатная соль по п. 1, которая находится в кристаллической форме.

3. Мезилатная соль по п. 2, отличающаяся тем, что кристаллическая форма представляет собой кристаллическую форму (I), которая имеет дифракционные пики на графике ПРД (порошковой рентгеновской дифракции), соответствующие углам  $2\theta$  (тета)  $5,614 \pm 0,2$ ,  $12,394 \pm 0,2$ ,  $14,086 \pm 0,2$ ,  $17,143 \pm 0,2$ ,  $18,020 \pm 0,2$ ,  $19,104 \pm 0,2$ ,  $21,585 \pm 0,2$ ,  $22,131 \pm 0,2$  и  $22,487 \pm 0,2$  градуса.

4. Мезилатная соль по п. 2, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет дифракционные пики на графике ПРД, соответствующие углам  $2\theta$   $5,614$ ,  $12,394$ ,  $14,086$ ,  $17,143$ ,  $18,020$ ,  $19,104$ ,  $21,585$ ,  $22,131$  и  $22,487$  градуса.

5. Мезилатная соль по п. 2, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет пиковое значение эндотермического перехода при температуре от  $210$  до  $230^\circ\text{C}$  на графике ДСК (дифференциальной сканирующей калориметрии).

6. Мезилатная соль по п. 2, отличающаяся тем, что кристаллическая форма имеет пиковое значение эндотермического перехода при  $217 \pm 2^\circ\text{C}$  на графике ДСК.

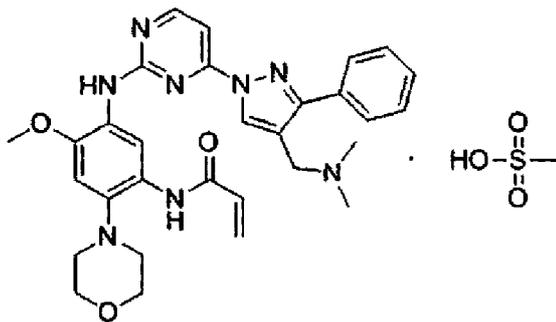
7. Способ получения мезилатной соли по любому из пп. 1-6, представленной нижеприведенной Формулой 1, который включает:

(1) смешивание соединения, представленного нижеприведенной Формулой 2, и одного органического растворителя или смешанного растворителя с последующим добавлением метансульфоновой кислоты с получением смеси мезилатной соли, представленной Формулой 1; и

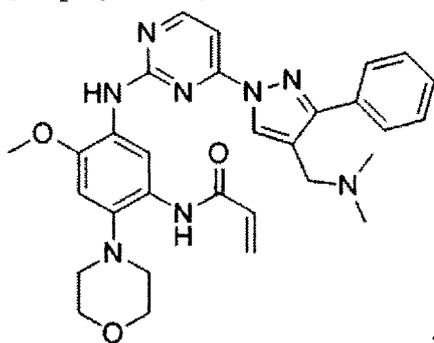
(2) добавление в смесь органического растворителя для

кристаллизации мезилатной соли, представленной Формулой 1:

[Формула 1]



[Формула 2]



8. Способ по п. 7, отличающийся тем, что единственный органический растворитель, применяемый на этапе (1), представляет собой растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетона, метилэтилкетона и этилацетата.

9. Способ по п. 7, отличающийся тем, что смешанный растворитель, применяемый на этапе (1), представляет собой смешанный растворитель из воды и по меньшей мере одного органического растворителя, выбранного из ацетона и метилэтилкетона.

10. Способ по п. 9, отличающийся тем, что соотношение воды и органического растворителя в смеси составляет от 1:1 до 1:10 по объему.

11. Способ по п. 7, отличающийся тем, что этап (1) проводят при температуре от 20 до 70°C.

12. Способ по п. 7, отличающийся тем, что этап (1) проводят при температуре от 45 до 60°C.

13. Способ по п. 7, отличающийся тем, что органический растворитель, применяемый на этапе (2), представляет собой по меньшей мере один растворитель, выбранный из группы, состоящей из ацетона, метилэтилкетона и этилацетата.

14. Способ по п. 7, отличающийся тем, что на этапе (2) органический растворитель добавляют в объеме в диапазоне от 3 мл

до 20 мл на 1 г соединения, представленного Формулой 2.

15. Фармацевтическая композиция для лечения опосредованного протеинкиназой расстройства, которая содержит мезилатную соль по любому из пп. 1–6 и фармацевтически приемлемую добавку.

16. Фармацевтическая композиция для ингибирования активности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), имеющего по меньшей мере одну мутацию по сравнению с EGFR дикого типа, которая содержит мезилатную соль по любому из пп. 1–6 и фармацевтически приемлемую добавку.

17. Фармацевтическая композиция по п. 15, отличающаяся тем, что опосредованное протеинкиназой расстройство представляет собой рак.

18. Фармацевтическая композиция по п. 17, отличающаяся тем, что рак представляет собой немелкоклеточный рак легкого или немелкоклеточный рак легкого с метастазами в головной мозг.

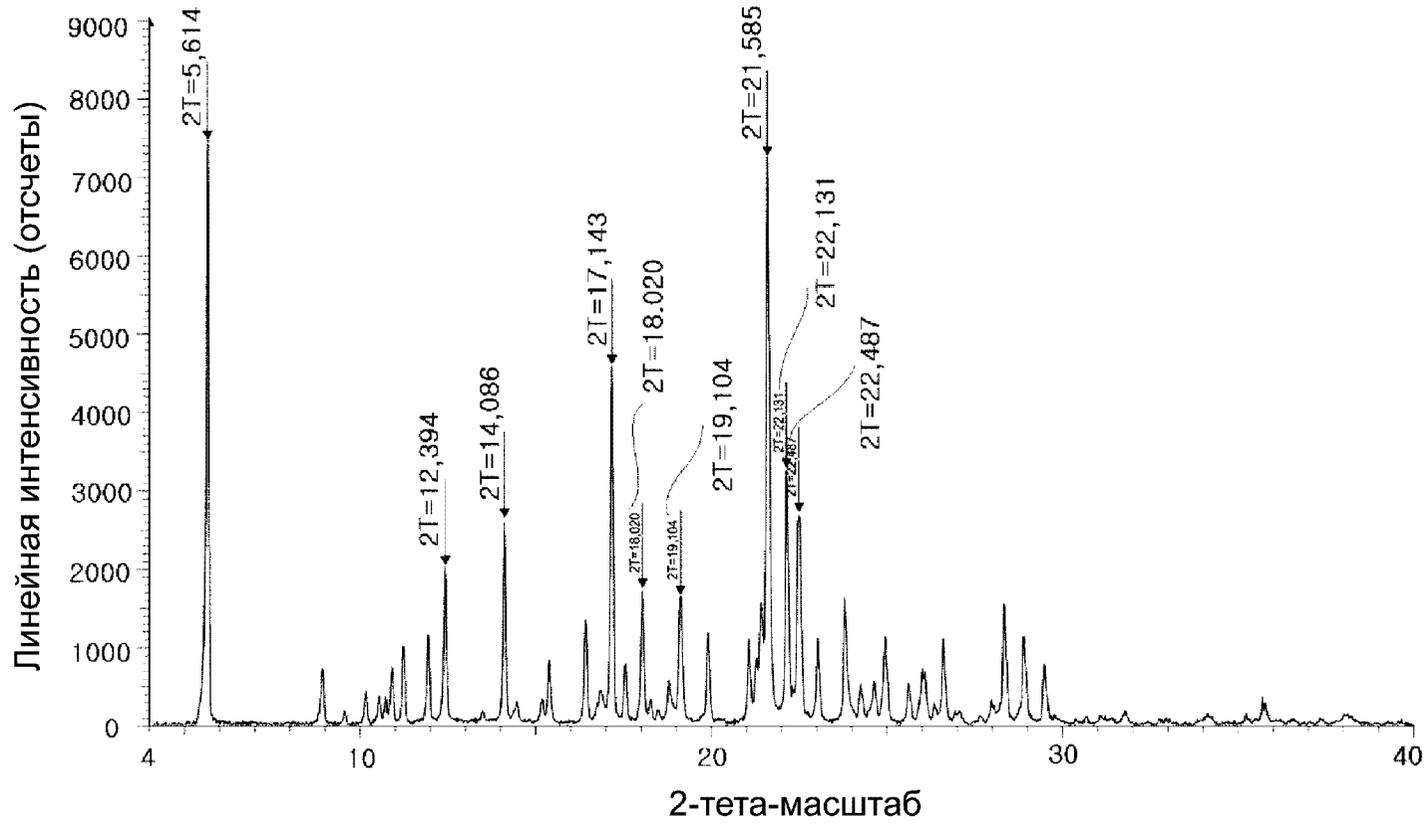
19. Применение мезилатной соли по любому из пп. 1–6 для производства лекарственного средства для лечения опосредованного протеинкиназой расстройства.

20. Применение мезилатной соли по любому из пп. 1–6 для производства лекарственного средства для ингибирования активности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), имеющего по меньшей мере одну мутацию по сравнению с EGFR дикого типа.

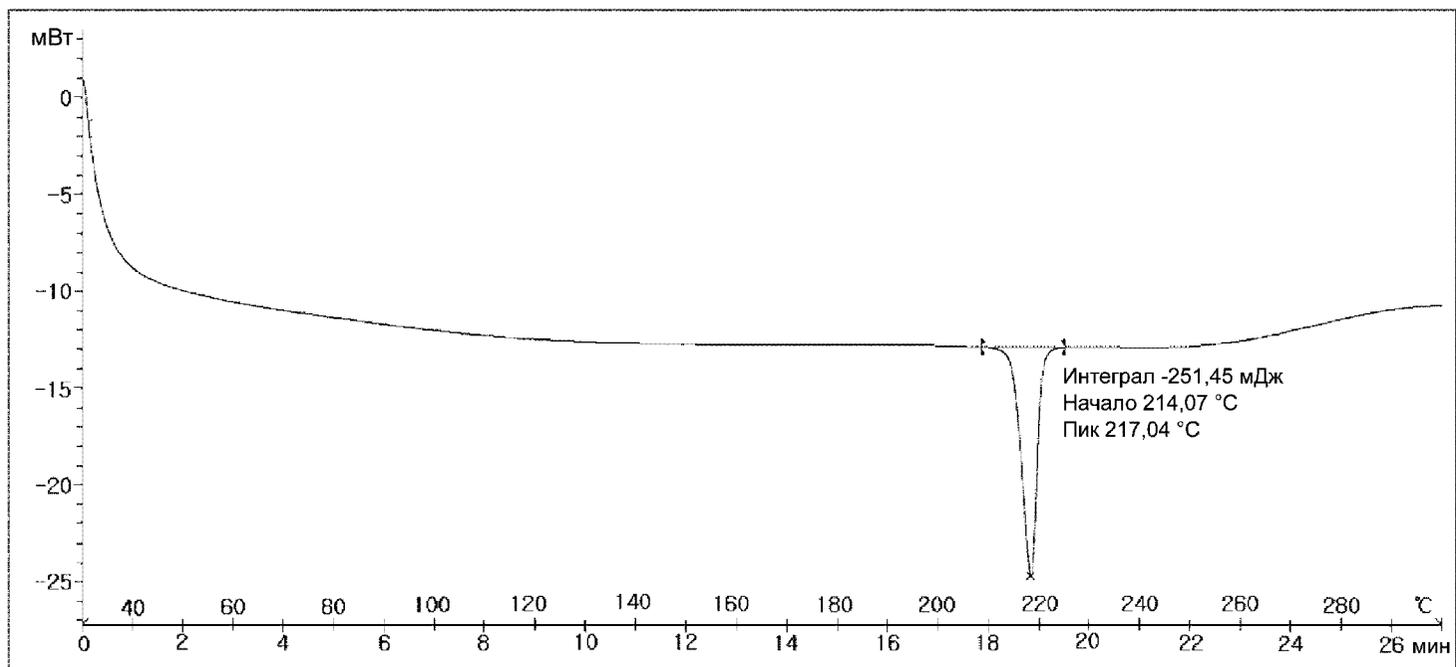
21. Способ лечения опосредованного протеинкиназой расстройства, который включает этап введения субъекту мезилатной соли по любому из пп. 1–6.

22. Способ ингибирования активности рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), имеющего по меньшей мере одну мутацию по сравнению с EGFR дикого типа, который включает этап введения субъекту мезилатной соли по любому из пп. 1–6.

По доверенности



[Г. лиФ]

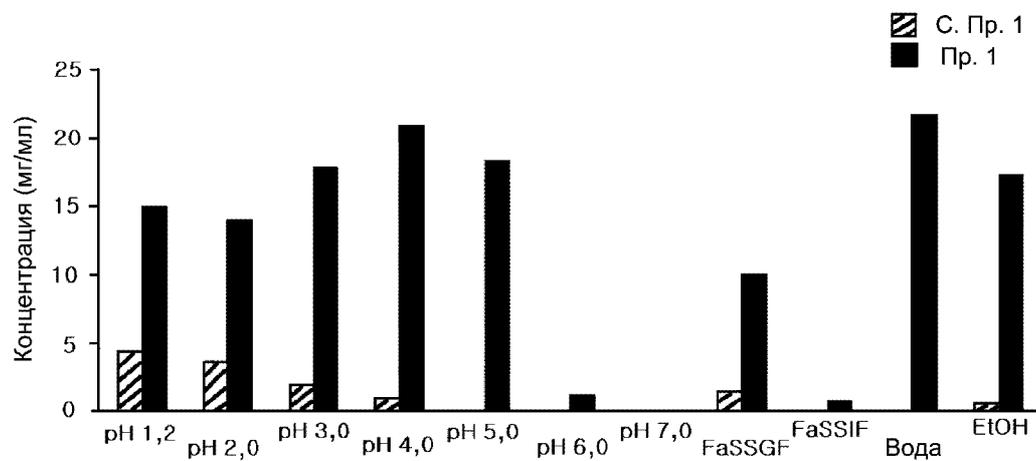


[Фиг. 2]

Yuhan:csy

STAR<sup>e</sup> SW 10,00

[Фиг. 3]



[Фиг. 4]



[Фиг. 5]



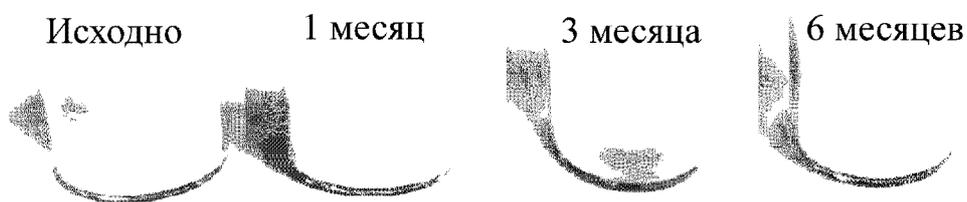
[Фиг. 6]



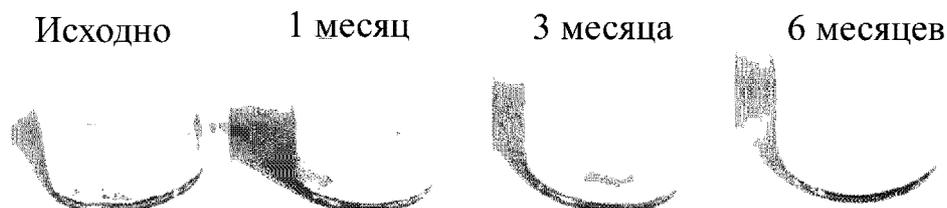
[Фиг. 7]



[Фиг. 8]



[Фиг. 9]



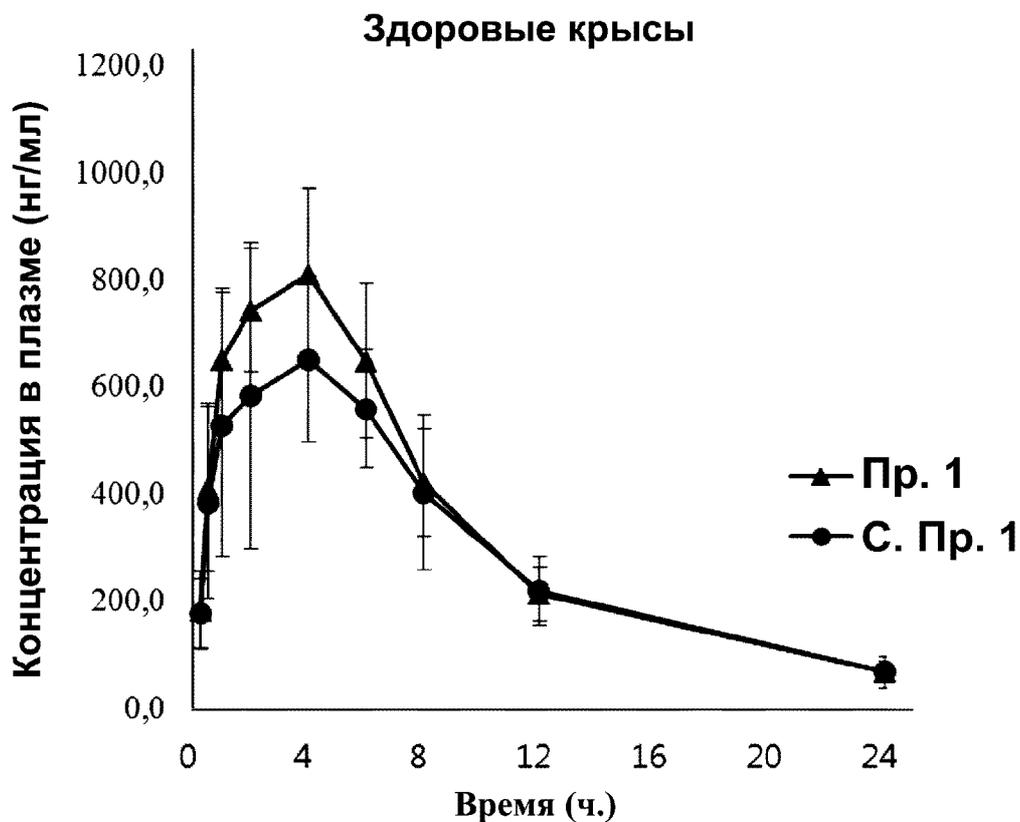
[Фиг. 10]



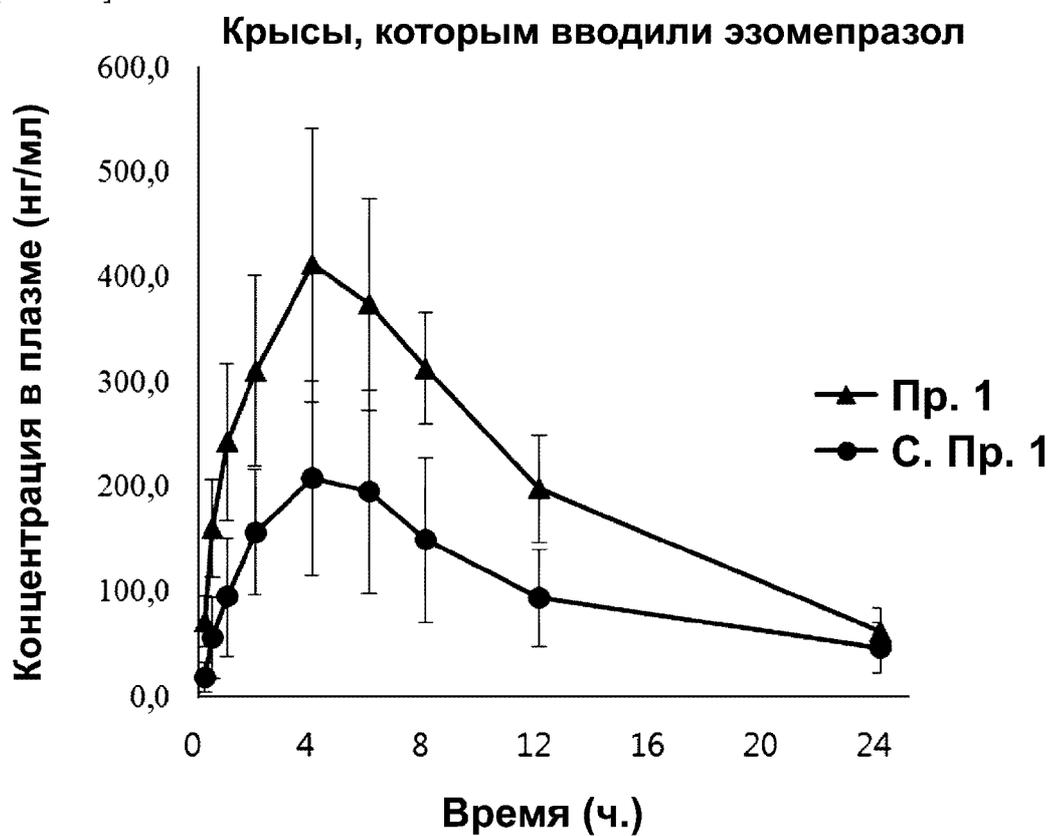
[Фиг. 11]



[Фиг. 12]



[Фиг. 13]



[Фиг. 14]

