



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113677401 A

(43) 申请公布日 2021. 11. 19

(21) 申请号 202080025172.8

(22) 申请日 2020.03.19

(30) 优先权数据

62/824481 2019.03.27 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.09.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/023534 2020.03.19

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/197917 EN 2020.10.01

(71) 申请人 伊莱利利公司

地址 美国印第安纳州

(72) 发明人 D·A·科亚茨 S·约瑟夫

M·A·波利齐 D·M·雷米克

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司 72001

代理人 王颖煜 彭昶

(51) Int.Cl.

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 495/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

C07C 303/32 (2006.01)

权利要求书1页 说明书11页

(54) 发明名称

作为ERK抑制剂的5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮化合物的盐

(57) 摘要

本发明提供了6,6-二甲基-2-[2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基]-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮的新结晶盐形式。

1. 化合物, 其为6,6-二甲基-2-[2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基]-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮; 甲磺酸。

2. 根据权利要求1所述的化合物, 其中所述化合物为结晶。

3. 根据权利要求2所述的化合物, 其特征在于包括20.2处的峰以及20.9、16.9和23.8处的一个或多个峰( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末衍射图(CuK $\alpha$ 辐射,  $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ )。

4. 化合物, 其为6,6-二甲基-2-[2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基]-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮; 甲磺酸二水合物。

5. 根据权利要求4所述的化合物, 其中所述化合物为结晶。

6. 根据权利要求5所述的化合物, 其特征在于包括16.6处的峰和15.9、21.7和15.6处的一个或多个峰( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末衍射图(CuK $\alpha$ 辐射,  $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ )。

7. 化合物, 其为6,6-二甲基-2-[2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基]-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮; 4-甲基苯磺酸。

8. 根据权利要求7所述的化合物, 其中所述化合物为结晶。

9. 根据权利要求8所述的化合物, 其特征在于包括4.4.处的峰和22.1、11.6和17.3处的一个或多个峰( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末衍射图(CuK $\alpha$  辐射,  $\lambda = 1.54060 \text{ \AA}$ )。

10. 药物组合物, 其包含根据权利要求1至9中任一项所述的化合物以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

11. 根据权利要求10所述的药物组合物, 其中所述组合物包含约65wt%的所述化合物。

12. 一种治疗黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、肝癌、乳腺癌、胆管癌、白血病或甲状腺癌的方法, 包括向有需要的患者施用有效量的根据权利要求1至9中任一项所述的化合物。

13. 用于治疗根据权利要求1至9中任一项所述的化合物。

14. 用于治疗癌症的根据权利要求1至9中任一项所述的化合物。

15. 根据权利要求14所述的化合物, 其中所述癌症为黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、肝癌、乳腺癌、胆管癌、白血病或甲状腺癌。

## 作为ERK抑制剂的5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮化 合物的盐

[0001] 本发明提供了可用于治疗某些癌症的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮的新颖的结晶盐形式。

[0002] 6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮在US9469652中公开为可用于治疗某些癌症的ERK1/2抑制剂。Erk与几种不同类型的癌症有关。例如,头颈癌,参见Rampias, T.等人, Clin Cancer Therapy, 2014, 20(11):2933-2946;对于肝癌,参见Yang, S等人, Oncology letters, 2017, 13(3):1041-1047;对于乳腺癌,参见Bartholomeusz, C.等人, The Oncologist, 2012, 17:766-774和Santen, R.等人, J. Steroid Biochem & Mol Bio., 2002, 80:239-256;对于胆管癌,参见Marks, E.等人, World J Gastroenterology, 2016, 22(4):1335-1347;对于白血病,参见Steelman, L.等人, Leukemia, 2011, 25:1080-1094;和对于甲状腺癌,参见Nikiforov, Y, Mod. Pathol., 2008, 21(增刊2):S37-S43。

[0003] 在升高的pH下,6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮的溶解度低得多,且这阻止了药物的溶出。升高的胃pH可由内在因素(诸如年龄、种族或潜在病况(如胃酸缺乏))引起。它也可能由外在因素引起,所述外部因素如维生素/营养素缺乏、既往胃手术、高压力水平、某些膳食补充剂、某些感染或伴随的酸减少疗法(如H2阻滞剂、质子泵抑制剂或抗酸剂)。对于进行肿瘤治疗的患者来说,采用质子泵治疗以控制副作用也是常见的(N. R. Budha等人, Clinical Pharmacology and Therapeutics, Aug. 2012, 92(2):203-213)。由于患者群体中需要持续暴露,因此需要发现消除固有的溶解度限制的物理和化学稳定的固体形式。

[0004] 本发明提供了6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮的甲磺酸和4-甲基苯磺酸盐形式,其相对于游离碱形式具有提高的溶解度。某些化合物相对于游离碱形式也具有提高的物理或化学特性,例如,溶解度和可压片性。

[0005] 本发明提供了一种化合物,其为6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸。优选地,所述化合物为二水合物。

[0006] 本发明还提供了一种化合物,其为6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸。

[0007] 在一个实施方案中,6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸为晶体形式。优选地,所述化合物为二水合物。在一个实施方案中,6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-

吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸为晶体形式,其特征在于包括20.2处的峰以及20.9、16.9和23.8处的一个或多个峰( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末衍射图(CuK $\alpha$ 辐射, $\lambda=1.54060\text{\AA}$ )。在一个实施方案中,6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮甲磺酸二水合物为晶体形式,其特征在于包括16.6处的峰以及15.9、21.7和15.6处的一个或多个峰( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末衍射图(CuK $\alpha$ 辐射, $\lambda=1.54060\text{\AA}$ )。

[0008] 在一个实施方案中,6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸为晶体形式。在一个实施方案中,6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮4-甲基苯磺酸为晶体形式,其特征在于包括4.4处的峰以及22.1、11.6和17.3处的一个或多个峰( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )的X射线粉末衍射图(CuK $\alpha$ 辐射, $\lambda=1.54060\text{\AA}$ )。

[0009] 本发明提供了一种药物组合物,其包含6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。优选地,所述化合物为二水合物。优选地,所述药物组合物(片剂的100%重量(wt))包含约65 wt%的化合物。优选地,所述药物组合物包含约65 wt%的化合物、约26 wt%的稀释剂/粘合剂、约5 wt%的崩解剂、约2 wt%的润滑剂和约2 wt%的助流剂。优选地,所述药物组合物包含约65 wt%的化合物、约26 wt%的微晶纤维素、约5 wt%的交联羧甲基纤维素钠、约2 wt%的硬脂基富马酸钠和约2 wt%的二氧化硅。

[0010] 本发明提供了一种药物组合物,其包含6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸以及一种或多种药学上可接受的载体、稀释剂或赋形剂。

[0011] 本发明提供了一种治疗黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、肝癌、乳腺癌、胆管癌、白血病或甲状腺癌的方法,包括向有需要的患者施用有效量的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸。优选地,所述化合物为二水合物。优选所述化合物以600 mg/天给药。

[0012] 本发明还提供了一种治疗黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、肝癌、乳腺癌、胆管癌、白血病或甲状腺癌的方法,包括向有需要的患者施用有效量的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸。

[0013] 本发明提供了用于治疗的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸。本发明还提供了用于治疗癌症的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸。本发明还提供了用于治疗黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、肝癌、乳腺癌、胆管癌、白血病或甲状腺癌的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-

[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸。本发明还提供了6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸用于制备用于治疗黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、肝癌、乳腺癌、胆管癌、白血病或甲状腺癌的药物中的用途。优选地,所述化合物为二水合物。本发明提供了用于治疗6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸。本发明还提供了用于治疗癌症的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸。本发明还提供了用于治疗黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、肝癌、乳腺癌、胆管癌、白血病或甲状腺癌的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸。本发明还提供了6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸用于制备用于治疗黑色素瘤、结直肠癌、胰腺癌、非小细胞肺癌、头颈癌、肝癌、乳腺癌、胆管癌、白血病或甲状腺癌的药物中的用途。

[0014] 如本文所使用,术语“患者”是指人类。

[0015] 如本文所使用,术语“治疗(treating)”(或“治疗(treat)”或“治疗(treatment)”)是指涉及减缓、中断、阻止、控制、减少或逆转症状、病症、病况或疾病(如癌症)的进展或严重程度过程。

[0016] 本发明化合物可通过本领域已知的各种程序制备,其中一些程序在下文的制备和实施例中说明。所描述的每一路线的具体合成步骤可以以不同方式组合,或与来自不同程序的步骤结合,以制备本文所述化合物。产物可通过本领域众所周知的常规方法回收,包括萃取、蒸发、沉淀、色谱、过滤、研磨和结晶。试剂和起始材料为本领域普通技术人员很容易获得的。

[0017] 除非特别指出,本文中使用的缩写是根据Aldrichimica Acta,第17卷,第1期,1984定义的。其他缩写定义如下:“ACN”是指乙腈;“API”是指活性药物成分;“DCM”是指二氯甲烷;“EtOAc”是指乙酸乙酯;“EtOH”是指乙醇;“FaSSIF”是指禁食状态的模拟肠液;“FedSSIF”是指喂食状态的模拟肠液;“hr”或“hrs”是指小时;“IPA”是指异丙醇;“kN”是指千牛顿;“MeOH”是指甲醇;“mesylate”是指甲磺酸;“MPa”是指兆帕;“PK”是指药代动力学;“pKa”是指酸离解常数;“PPI”是指质子泵抑制剂;“RH”是指相对湿度;“rpm”是指每分钟的转数;“SGF”是指模拟胃液;“TFA”是指三氟乙酸;“THF”是指四氢呋喃;以及“tosylate”是指4-甲基苯磺酸或对甲苯磺酸。

[0018] 制备和实施例

以下的制备和实施例进一步说明本发明。

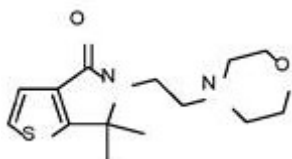
[0019] 6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮可以如US9469652中所描述的制备,也可以被认为是本文中的游离碱。

[0020] 以下制备还可以用作制备下文所描述的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮以

及6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]噻吩-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮的盐实施例中的中间体。

[0021] 制备1

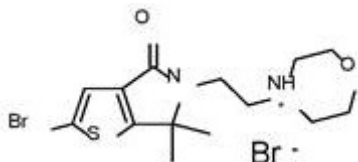
6,6-二甲基-5-(2-吗啉代乙基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮



将2-(2-羟基丙烷-2-基)噻吩-3-甲酸(6.5 g, 34.9 mmol)溶解于MeOH(49.5 mL, 注:水也可用作反应溶剂,具有类似结果)中,接着添加2-吗啉代乙烷-1-胺(5.5 mL, 41.9 mmol)。将得到的混合物密封在反应器中并加热至140 °C保持 21.0小时。冷却反应器并浓缩反应混合物,得到油状的标题化合物(10.8 g, 89%, 约81%效力)。将粗品标题化合物温热下溶解在IPA(104 mL)中,并搅拌下加热至50°C。将L-酒石酸(4.7 g, 31.2 mmol)溶解在IPA(100 mL)中,并经0.5小时添加到混合物中。将得到的浆液短暂加热至75°C,然后经2.0小时冷却至22°C。将固体过滤并用IPA(100 mL)洗涤,并在真空烘箱中于45°C干燥,得到为白色结晶固体的L-酒石酸盐形式的标题化合物(11.6 g, 86%)。将6,6-二甲基-5-(2-吗啉代乙基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮L-酒石酸盐溶解于DCM和1M NaOH的混合物中,分离有机相并用碳酸氢钠水溶液和盐水洗涤。有机相用Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>干燥并浓缩,从酒石酸盐得到基本定量产率的标题化合物,为稠油,其在静置时结晶,生成蜡状固体。MS (m/z: 281.1 (M+H))。

[0022] 制备2

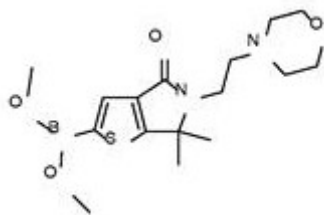
2-溴-6,6-二甲基-5-(2-吗啉代乙基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮氢溴酸盐



将6,6-二甲基-5-(2-吗啉代乙基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮(0.5 g, 1.78 mmol)溶解于MeOH(5 mL)中。将混合物温热至45°C,并经约2.0小时分批添加溴(0.37 mL, 7.12 mmol)。将得到的浆液冷却至22°C,并过滤固体,用IPA洗涤并干燥,得到标题化合物(0.46 g, 58%)。MS (m/z: 359.0 (M+H))。

[0023] 制备3

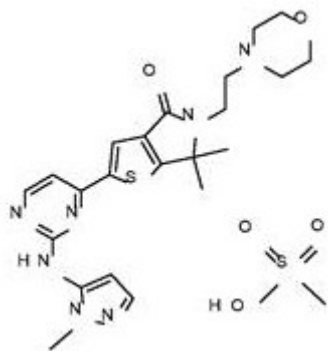
{6,6-二甲基-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-4-氧代-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-2-基}硼酸二甲酯



将2-溴-6,6-二甲基-5-(2-吗啉代乙基)-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮(200 g, 556.67 mmol)与THF(3L)在15至30°C在氮气气氛下合并,并将得到的混合物搅拌0.5小时。将混合物冷却至0至10°C,并添加硼酸三甲酯(86.77 g, 835.05 mmol),然后添加在THF中的2 M异丙基氯化镁(419.42 mL, 835.05 mmol)。中间体无需分离,直接使用。

#### [0024] 实施例1

6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸



将6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮(10.0g, 22mmol)悬浮在丙酮(100 mL)中,并在60°C以1000 rpm搅拌。缓慢添加甲磺酸(2.4 g, 1.600 mL, 25 mmol)。将混合物在60°C搅拌60分钟,并得到粘稠的灰白色浆料。通过过滤收集固体并在80°C干燥2小时,得到标题化合物(12.1 g, 98.9%)。

#### [0025] X射线粉末衍射(XRD)

结晶固体的XRPD图获自Bruker D4 Endeavor X射线粉末衍射仪,该衍射仪配备有CuK $\alpha$ 源和Vantec检测器,在35 kV和50 mA运行。样品在4和40  $2\theta^\circ$ 之间扫描,步长为0.008  $2\theta^\circ$ ,扫描速率为0.5秒/步,且使用1.0 mm发散狭缝、6.6 mm固定防散射狭缝和11.3 mm检测器狭缝。干粉装在石英样品架上,并使用载玻片获得光滑表面。在环境温度和相对湿度收集晶体形式的衍射图。基于具有8.853和26.774  $2\theta^\circ$ 处的峰的内部NIST 675标准,在整个图位移后在MDI-Jade中确定结晶峰位置。在结晶学领域众所周知,对于任何给定的晶体形式,衍射峰的相对强度可能由于诸如结晶形态和晶习等因素导致的择优取向而变化。在存在择优取向作用之处,峰强度被改变,但多晶型的特征峰位置不变。参见,例如美国药典#23,国家处方集#18,第1843-1844页,1995(The United States Pharmacopeia #23, National Formulary #18, pages 1843-1844, 1995)。此外,在结晶学领域中还众所周知,对于任何给定的晶体形式,角峰位置可能略有变化。例如,由于分析样品时的温度变化、样品位移或存在或不存在内标,峰位置可能移动。在本案中,假定 $\pm 0.2$   $2\theta^\circ$ 的峰位置变化考虑了这些潜在变化,而不会妨碍对指定晶型的明确识别。可以基于区别峰的任何独特组合进行晶型的确认。

[0026] 结晶6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸的制备样品的特征在于使用CuK $\alpha$ 辐射的XRD图具有如下表1中所述的衍射峰( $2\theta$ 值),且尤其是在20.2处具有峰,结合选自20.9、16.9和23.8的一个或多个峰;衍射角公差为0.2度。

[0027] 表1:结晶实施例1的X射线粉末衍射峰

峰	实施例 1 峰位置	
	角 ( $^{\circ}2\theta$ ) $\pm 0.2^{\circ}$	相对强度 (最强峰的%)
1	12.3	25.3%
2	16.0	24.3%
3	16.9	49.8%
4	19.2	25.1%
5	20.2	100.0%
6	20.9	52.6%
7	21.9	28.9%
8	23.8	31.6%
9	25.5	15.0%
10	27.1	21.4%

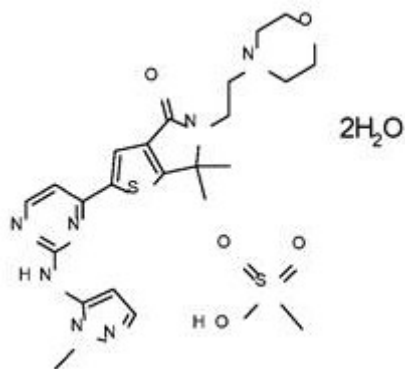
## [0028] 实施例1的替代制备

6,6-二甲基-2- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -5- [2- (吗啉-4-基) 乙基] -5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮; 甲磺酸

将甲磺酸(110 mg, 1.14 mmol)添加到6,6-二甲基-2- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -5- [2- (吗啉-4-基) 乙基] -5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮(518 mg, 1.14 mmol)在MeOH(6 mL)和DCM(6 mL)的混合物中的溶液中。将混合物在室温超声处理30分钟。反应在真空下浓缩,得到标题化合物(633 mg, 100%)。MS (m/z): 454 (M+1)。

## [0029] 实施例2

6,6-二甲基-2- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -5- [2- (吗啉-4-基) 乙基] -5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮; 甲磺酸二水合物



将6,6-二甲基-2- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -5- [2- (吗啉-4-基) 乙基] -5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮(16.07 g, 35.4 mmol)悬浮在90%乙醇中,搅拌并加热至70 $^{\circ}$ C。添加额外的乙醇(100 mL)以得到溶液。逐滴添加甲磺酸(3.75 g, 39 mmol)并用90%乙醇(2 mL)冲洗。将混合物冷却至60 $^{\circ}$ C并添加标题化合物的晶种,该晶种在添加后溶解。在50 $^{\circ}$ C重复添加晶种。将混合物在50 $^{\circ}$ C搅拌2小时,然后冷却至室温。将得到的沉淀物通过过滤分离,并使其风干,得到标题化合物(13.4 g, 70%)。

[0030] 结晶6,6-二甲基-2- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -5- [2- (吗啉-



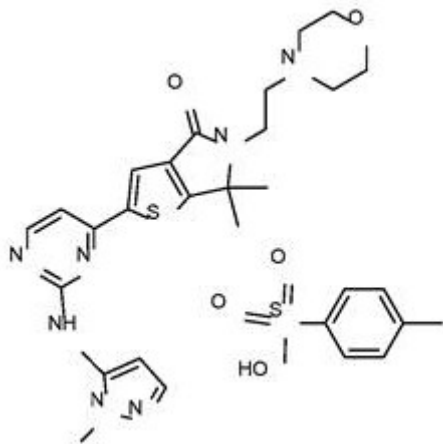
4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;甲磺酸二水合物的制备样品的特征在于使用CuK $\alpha$ 辐射的XRD图具有如下表2中所述的衍射峰(2 $\theta$ 值),且尤其是在16.6处具有峰,结合选自15.9、27.1和15.6中的一个或多个峰;衍射角公差为0.2度。

[0031] 表2:结晶实施例的X射线粉末衍射峰

实施例 2 峰位置		
峰	角(°2- $\theta$ ) +/- 0.2°	相对强度 (最强峰的%)
1	10.2	26.0%
2	12.1	29.9%
3	15.6	91.2%
4	15.9	96.8%
5	16.6	100.0%
6	18.5	40.6%
7	21.0	81.9%
8	23.5	71.2%
9	24.5	32.2%
10	27.1	94.8%

[0032] 实施例3

6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸



在95%乙醇(10 mL)中的6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮(1125 mg, 2.5 mmol),并在70°C以1000 rpm搅拌该混合物。将4-甲基苯磺酸(460 mg, 2.7 mmol)溶解在EtOAc(5 mL)中,和初始浆液变成粘性黄色固体。将混合物搅拌30分钟,得到白色固体。过滤收集固体,并在60°C真空下干燥,得到标题化合物。

[0033] 结晶6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮;4-甲基苯磺酸的制备样品的特征在于使用CuK $\alpha$ 辐射的XRD图具有如下表3中所述的衍射峰(2 $\theta$ 值),且尤其是在4.4处具有峰,结合选自22.1、11.6和17.3中的一个或多个峰;衍射角公差为0.2度。

[0034] 表3:结晶实施例3的X射线粉末衍射峰

实施例 3 峰位置		
峰	角 ( $2\theta$ ) $\pm 0.2^\circ$	相对强度 (最强峰的%)
1	4.4	100.0%
2	11.6	23.9%
3	12.8	16.1%
4	13.6	16.0%
5	14.3	21.3%
6	17.3	23.1%
7	18.2	19.4%
8	22.1	40.3%
9	26.1	18.4%
10	27.4	21.6%

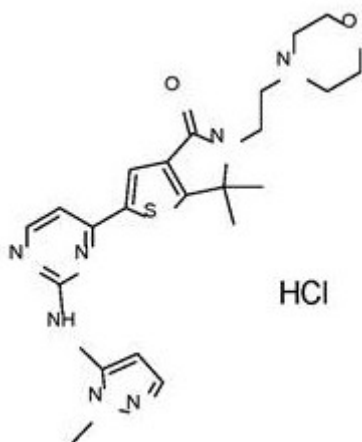
[0035] 实施例3的替代制备

6,6-二甲基-2- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -5- [2- (吗啉-4-基) 乙基] -5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮; 4-甲基苯磺酸

将4-甲基苯磺酸一水合物 (216 mg, 1.14 mmol) 溶解于DCM (3 mL) 中, 并添加到6,6-二甲基-2- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -5- [2- (吗啉-4-基) 乙基] -5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮 (516 mg, 1.14 mmol) 在DCM (3 mL) 中的溶液中。在室温超声处理混合物30分钟。在真空下浓缩反应, 得到标题化合物 (708 mg, 100%)。MS (m/z): 454 (M+1) 和 171 (M+1)。

[0036] 参考实施例4

6,6-二甲基-2- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -5- [2- (吗啉-4-基) 乙基] -5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮; 盐酸盐



将浓盐酸 (10 mL, 120 mmol) 缓慢添加到6,6-二甲基-2- {2- [(1-甲基-1H-吡唑-5-基) 氨基] 嘧啶-4-基} -5- [2- (吗啉-4-基) 乙基] -5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮 (500 mg, 1.10 mmol) 在MeOH (50 mL) 中的溶液中。将混合物在室温超声处理20分钟。在真空下浓缩反应, 得到标题化合物 (531 mg, 98%)。MS (m/z): 454 (M+1)。

[0037] 测定

### 溶解度

预期盐(结晶)在低pH具有更低的溶解度,但如果它们相对于pKa附近或高于pKa的游离碱溶解度是亚稳的,则可能保持更高的溶解度。稳定性程度是不可预测的,但必须由溶出和溶解度实验确定。

[0038] 本测定的目的是测量本发明的某些固体形式相比于6,6-二甲基-2-[2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基]-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮(游离碱)的溶解度。pKa测定采用紫外分光光度法进行。在水相条件下,在pH 2-12之间、在31-19 $\mu$ M的浓度的快速UV三重滴定中滴定样品。随后,在pH1.5-10、在30-27 $\mu$ M的浓度无沉淀的情况下,将样品以三次UV滴定进行滴定,并报告观察到的pKa平均值。

[0039] 为了确定三种不同晶体形式的溶解度,将试验介质的单份等分试样(2 mL,见表4)添加到准确称量的样品中。将样品在室温混合24小时的时段。如果观察到溶液,则添加更多结晶材料,并将悬浮液浆化至少2小时,之后,提取等分试样,通过0.45 $\mu$ m PTFE过滤器过滤,并使用以下HPLC条件通过HPLC进行表征:柱Waters Xbridge Phenyl, 4.6 x 100 mm, 3.5  $\mu$ m,流动相A为0. %在水中的NH<sub>4</sub>OH,流动相B为MeOH,稀释剂为75%CAN和25%水,梯度为在时间0时为50%A,在时间10-13分钟时为25%A,和在时间13.1至18分钟时为50%A,流速为0.9 mL/分钟,柱温35 $^{\circ}$ C,UV在225 nm,进样量5 $\mu$ L,以及在环境温度的自动进样器。在通过XRPD进行分析之前,对剩余固体进行风干。来自每个样品的一个平行测定具有一式三份HPLC分析。使用经校准的科学pH设备对溶液进行pH测量。6,6-二甲基-2-[2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基]-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮(游离碱)在相关生理pH范围内具有2.3和6.3两个基本pKa位点。游离碱(假定为结晶)与结晶甲磺酸二水合物盐(实施例2)和4-甲基苯磺酸盐(实施例3)(假定为结晶)相比在模拟肠液中的平衡溶解度示于表4。

[0040] 表4:模拟肠液中结晶固体形式的平衡溶解度

介质	游离碱		甲磺酸二水合物, 实施例 2		4-甲基苯磺酸, 实施例 3	
	mg/mL	pH	mg/mL	pH	mg/mL	pH
SGF	3.70	5.05	>9.70	2.62	7.08	2.46
FaSSIF	0.13	6.70	>19.00	5.33	12.24	5.44
FedSSIF	5.65	5.36	>20.34	5.09	13.49	5.04

[0041] 这些结果表明游离碱具有典型的游离碱溶解度行为,在低pH溶解度更高,且在更高pH溶解度更低,参见,例如,P. Stahl 等人,Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use, VCHA/Wiley-VCH,修订的第 2 版。此外,与游离碱相比,甲磺酸二水合物(实施例2)和4-甲基苯磺酸(实施例3)盐形式二者在FaSSIF和FedSSIF中都具有更高的溶解度。另外,甲磺酸二水合物盐(实施例2)对于在FaSSIF和FedSSIF中的溶液介导的形式转化是物理稳定的。

[0042] 建模

基于临床建模研究(E. Kosewicz等人,European J Pharma Sciences, 16 June 2014, 57:300-321),甲磺酸二水合物盐(实施例2)优越的体外溶解度将提高患者对任何PPI 或可具有另外的升高的胃pH的那些的暴露。实施例2去除了高达至少600mg口服剂量的

游离碱的预期人剂量依赖性吸收分数 (Fa)。

[0043] 物理稳定性

物理稳定性不仅是在确保溶出和溶解度方面的一个重要属性,也是API和剂型药物开发和制造操作(干燥、储存、运输转移等)的一个重要属性。并非所有结晶盐都具有药物开发所需的物理特性。

[0044] 本测定的目的是确定本发明的固体形式在药品制造和储存中通常遇到的条件下的吸湿性。使用TA仪器在25°C进行水分分析。采用以下实验条件:样品量~3-20 mg,在0%RH干燥样品,直到经10分钟<0.0重量变化,5-95%RH吸附/解吸范围和5%RH阶距。最小平衡标准为持续5分钟<0.01%重量变化。表5描述了实施例1至4的吸湿性特征。

[0045] 表5:实施例1-4的吸湿性研究。

化合物	20% RH	60% RH	90% RH
实施例1	<0.1 wt% 增加	<0.1 wt% 增加	~4 wt%增加,在95% RH转化为另一种形式
实施例2	<0.1 wt% 增加	<0.1 wt% 增加	<0.1 wt% 增加
实施例3	<0.1 wt% 增加	~0.2 wt% 增加	~0.5 wt. % 增加
实施例4	~0.4 wt% 增加	~6 wt% 增加	转化为另一种形式

[0046] 这些研究的结果表明,甲磺酸二水合物盐(实施例2)和4-甲基苯磺酸无水盐(实施例3)对于药品制造工艺具有优选的吸湿性特征。

[0047] 压实特性

API的压实特性有助于高载药量片剂的有效生产(C. C. Sun等人,J Pharm Sciences, Jan 2009, 98(1):239-247)。

[0048] 本研究的目的是确定本发明某些固体形式的压实特性。使用用于材料压缩的Natoli 10 mm平圆形冲头和模具,在配备50 kN负荷传感器的Instron通用测试系统(Universal Testing System)上对实验的压实测试进行评估。在5、10和15 kN生成轮廓图,每个压块的目标片剂重量为300mg。当Instron以50 mm/分钟移动时,在每个压力设定点制作三个压块。在天平上测量压块的最终重量。使用Mitutoyo测厚仪测量片剂的直径和厚度,在Vanke1硬度测试仪上采用轴向断裂完成硬度测试。表6显示了甲磺酸二水合物盐(实施例2)和6,6-二甲基-2-{2-[(1-甲基-1H-吡唑-5-基)氨基]嘧啶-4-基}-5-[2-(吗啉-4-基)乙基]-5,6-二氢-4H-噻吩并[2,3-c]吡咯-4-酮(游离碱)的抗张强度。

[0049] 表 6:可压片特性

样品	压力 (Mpa)	抗张强度 (Mpa)
实施例2	64	1.2034
实施例2	127	2.1532
实施例2	191	2.4082
游离碱	64	0.5415
游离碱	127	1.0491
游离碱	191	1.6394
甘露醇SD200	64	0.4873
甘露醇SD200	127	1.1966
甘露醇SD200	191	2.1411

无水乳糖	64	0.9687
无水乳糖	128	1.9119
无水乳糖	191	3.1671

本研究的结果表明,甲磺酸二水合物盐(实施例2)的压实特性与通常用于制造坚固片剂的辅料(如甘露醇SD200和无水乳糖)相当。

[0050] 制剂评估

制剂

API粉末的流动性、可压缩性和在压片工具上的减少的粘附的物理特性使得能够在非常高的API浓度制造直接压片典型制剂。

[0051] 本研究的目的是评估本发明某些固体形式在制造高载药量片剂的适合性方面的特性。API的流动性采用对堆积/振实密度法和粉末流变仪的美国药典方法进行测量。该配方含有~64.6 wt%的实施例2、26.4 wt%的微晶纤维素(稀释剂/粘合剂)、5 wt%的交联羧甲基纤维素钠(崩解剂)、2 wt%的硬脂基富马酸钠(润滑剂)和2 wt%的二氧化硅(助流剂)。在单个步骤中以40g的规模组合并翻滚共混这些组分。然后采用相同的堆积/振实密度和粉末流变仪来测试所得共混物。将所述共混物在单工位仪表压片机(single-station, instrumented tablet press)上进行压缩。加速研究包括以50%游离碱当量药物负载的甲磺酸二水合物(实施例2)的典型片剂。制备片剂并储存在开放式盘容器(open-dish container)中以评估稳定性。样品储存在 40°C/11% RH、40°C/75% RH、50°C/22% RH 和 50°C/50% RH。在指定的时间点,样品通过XRPD 对物理形式进行表征和通过使用以下条件的HPLC 进行表征:柱 Zorbax Bonus-RP, 3.5 微米, 4.6 x 75 mm, 流动相A为0.1% 在水中的TFA, 流动相 B 为 0.1% 在ACN中的TFA, 梯度为在时间0时95%A, 至在9.5分钟-12.1分钟时为23%A, 在时间13-16分钟时为5%A, 和在时间16.1至20分钟时为95%A, 流速为 1.5 mL/分钟, 柱温为 30°C, UV 为 227 nM, 进样量为 5  $\mu$ L, 自动进样器处于环境温度。甲磺酸二水合物(实施例 2)在加速的开放式盘条件下的药品制剂应力研究示于表5中。

[0052] 表 5: 典型片剂中实施例2的物理稳定性

时间	40°C/11% RH	40°C/75% RH	50°C/22% RH	50°C/50% RH
塑料瓶	开放式盘	开放式盘	开放式盘	开放式盘
7 天	稳定的	稳定的	稳定的	稳定的
14 天	稳定的	稳定的	稳定的	稳定的
30 天	--	稳定的	稳定的	稳定的

本研究的结果令人惊讶地表明,与游离碱相比,甲磺酸二水合物(实施例2)的物理特性产生了改进的粉末流动性、可压缩性和减少的对压片工具的粘附。结合起来,这些特性使得能够在非常高的 API 浓度(65 wt%实施例 2, 50 wt%游离碱当量)制造直接压片典型制剂。通常,此 API 浓度需要在压缩之前进行造粒单元操作。