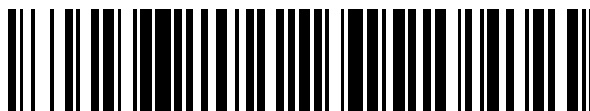


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 570**

51 Int. Cl.:

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61K 31/4025 (2006.01)

A61K 31/403 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.07.2014** **PCT/FR2014/051783**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.01.2015** **WO15004395**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.07.2014** **E 14758600 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.04.2017** **EP 3019497**

54 Título: **Nueva sal de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metil}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, su preparación y formulaciones que la contienen**

30 Prioridad:

12.07.2013 FR 1356870

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

14.09.2017

73 Titular/es:

LES LABORATOIRES SERVIER (100.0%)
35, rue de Verdun
92284 Suresnes Cedex, FR

72 Inventor/es:

LE FLOHIC, ALEXANDRE;
GUIDOTTI, JÉRÔME y
LETELLIER, PHILIPPE

74 Agente/Representante:

AZNÁREZ URBIETA, Pablo

ES 2 632 570 T3

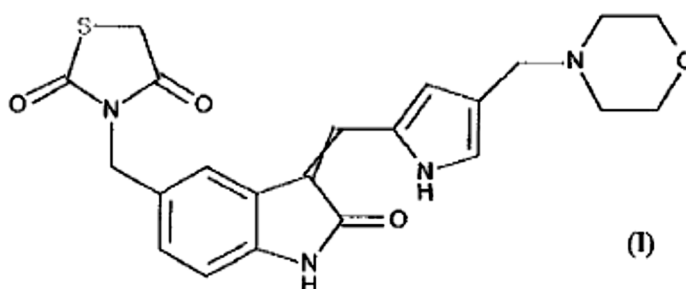
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nueva sal de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, su preparación y formulaciones que la contienen

5

La presente invención se refiere a una nueva sal de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona de fórmula (I):



10 a su procedimiento de preparación y a las formulaciones que la contienen.

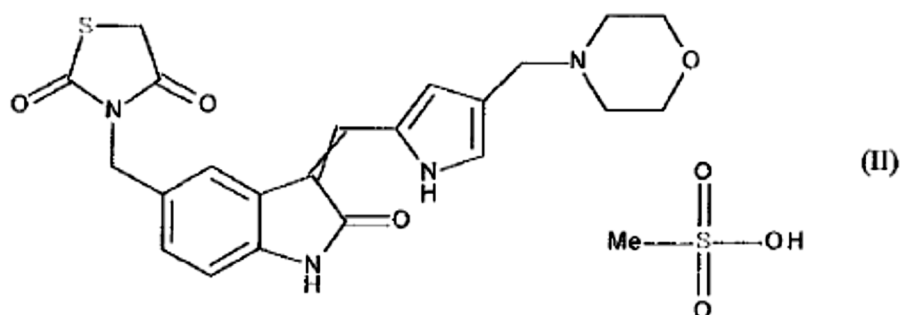
La 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona tiene propiedades farmacológicas muy interesantes en el campo de la cancerología. En efecto, se ha demostrado que la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona tiene la capacidad de inhibir la migración de las células cancerosas, lo que hace que sea particularmente útil para el tratamiento del cáncer y en particular de tumores sólidos metastásicos. Entre los tratamientos de cáncer considerados se pueden mencionar, de forma no limitativa, cáncer de colon, de mama, hepático, renal, cerebral, de esófago, melanomas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata y de páncreas, sarcomas.

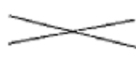
La preparación y el uso en terapéutica de la 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona y de sus sales de adición de un ácido farmacéuticamente aceptable, y más particularmente su clorhidrato, han sido descritas por ejemplo en la patente europea EP 2281822.

Teniendo en cuenta el interés farmacéutico de este compuesto, es importante poder disponer del principio activo con excelentes rendimientos, alta pureza y excelente reproducibilidad. Rápidamente se ha comprobado que el clorhidrato utilizado planteaba problemas de purificación y recristalización, así como un rendimiento

muy difícil de optimizar. Además, se han observado problemas de reproducibilidad y de constancia del principio activo obtenido. Después de numerosos trabajos de investigación, se ha podido evidenciar una nueva sal que tiene diversas ventajas, en concreto en cuanto a la purificación, la reproducibilidad de su procedimiento de obtención y el rendimiento, pero que además presenta inesperadamente la ventaja de aumentar la solubilidad del principio activo muy significativamente. Por tanto, esta nueva sal presenta todas las cualidades indispensables para su uso como medicamento, tanto en el ámbito fisicoquímico como en el ámbito farmacocinético.

Por consiguiente, la presente invención se refiere a una nueva sal de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, y más particularmente al metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, de fórmula (II):



donde la notación  significa que el enlace doble tiene configuración Z o E.

Preferentemente, la invención se refiere al isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona.

Esta nueva sal tiene las siguientes ventajas:

- un procedimiento de obtención simple, reproducible y con un excelente rendimiento;
- una solubilidad aumentada tanto en agua como en disolventes orgánicos, lo que permite considerar etapas de purificación, tales como clarificaciones, con el fin de aumentar la pureza.

La invención se refiere también al procedimiento de obtención del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, y más particularmente de su isómero Z,

caracterizado porque, como producto de partida, se utiliza 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, obtenida por ejemplo según el procedimiento descrito en la patente EP 2281822. La diona se disuelve en un sistema binario disolvente/agua, después se añaden de 1 a 2 equivalentes molares de ácido metanosulfónico y el medio se agita hasta que precipita el metanosulfonato.

El disolvente ventajosamente es un disolvente polar, por ejemplo acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, un alcohol como metanol, etanol, isopropanol, agua y mezclas hidroorgánicas de estos disolventes. Preferentemente, la relación disolvente/agua es de 0/100 a 100/0.

Una variante del procedimiento según la invención es utilizar como producto de partida clorhidrato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, cuya obtención ha sido descrita por ejemplo en la patente EP 2281822. El clorhidrato se disuelve en un sistema binario disolvente/agua y el pH del medio se lleva a 8 por adición de una base. La sal formada se elimina por filtración. El filtrado se calienta y después se añade ácido metanosulfónico. A continuación, la temperatura se lleva lentamente hasta temperatura ambiente y el metanosulfonato obtenido se filtra. Más particularmente, el disolvente utilizado es un disolvente polar, como acetonitrilo, acetona, 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, sulfóxido de dimetilo, un alcohol como metanol, etanol, isopropanol. Preferentemente, la relación disolvente/agua será de 70/30 y más particularmente 90/10. El ácido metanosulfónico se utiliza en exceso, preferentemente de 1 a 2 equivalentes.

El compuesto de fórmula (II) según la invención tiene una excelente estabilidad en el tiempo, incluso en condiciones desnaturalizantes: a 25°C/60% de humedad relativa, a 25°C/90% de humedad relativa, a 30°C/65% de humedad relativa, a 40°C/75% de humedad relativa o a 50°C, el compuesto de fórmula (II) se mantiene inalterado durante 6 meses.

La invención se extiende también a las composiciones farmacéuticas que contienen como principio activo el compuesto de fórmula (II) según la invención y más particularmente su isómero *Z*, junto con uno o varios excipientes inertes, no tóxicos y apropiados. Entre las composiciones farmacéuticas según la invención se pueden citar más particularmente aquellas adecuadas para la administración vía oral, parenteral (intravenosa o subcutánea), nasal, los comprimidos simples o grageas, gránulos, comprimidos sublinguales, cápsulas, tabletas, supositorios, cremas,

pomadas, geles dérmicos, preparados inyectables, suspensiones bebibles y pastas masticables.

Las formas farmacéuticas que contienen el compuesto de fórmula (II) según la invención y más particularmente su isómero Z se utilizan para el tratamiento del
 5 cáncer y en particular de tumores sólidos metastásicos. Entre los tratamientos de cáncer considerados se pueden mencionar, de forma no limitativa, cáncer de colon, de mama, hepático, renal, cerebral, de esófago, melanomas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata y de páncreas, sarcomas.

10 La posología útil se puede adaptar en función de la naturaleza y la gravedad de la afección, la vía de administración y la edad y el peso del paciente. Esta posología varía de 1 mg a 1 g al día en equivalente base, en una o varias tomas.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan en modo alguno.

Ejemplo 1: Metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, isómero Z
 15

En un matraz de 100 ml se introducen 1,26 g de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona. Después de añadir 20 ml de una solución acetonitrilo/agua (90/10), la mezcla se
 20 calienta a 70°C. Se prepara una solución que contiene 2 ml de ácido metanosulfónico y 50 ml de una mezcla acetonitrilo/agua (90/10). Cinco ml de esta solución se añaden al medio de reacción, que se vuelve transparente. La solución se enfría a 20°C (0,5°C/min, agitación 200 rpm). Después de una noche de agitación a temperatura ambiente, el producto indicado en el título se aísla por
 25 filtración y se seca a 40°C bajo vacío (10 mbar).

Punto de fusión: 270-274°C (fusión/degradación).

El producto indicado en el título se caracteriza por su diagrama de polvo, realizado con 50 mg del compuesto del Ejemplo 1 entre 2 películas Kapton® o sobre un soporte y cargados en un difractómetro Panalytical Xpert-Pro MPD (anticátodo de
 30 cobre) en modo de transmisión con un dominio angular 3-55° como 2θ, un paso de 0,017° y 35,5 s por paso, lo que permite identificar los siguientes parámetros cristalinos:

– parámetros de red: $a = 15,0958(5) \text{ \AA}$, $b = 18,4586(6) \text{ \AA}$, $c = 8,8269(2) \text{ \AA}$, $\beta = 94,074(1)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$;

- grupo espacial: C1 c1 (9);
- volumen de la red: $V_{\text{red}} = 2453,37600 \text{ \AA}^3$.

El producto indicado en el título también se caracterizó por difracción X sobre un monocristal del compuesto del Ejemplo 1, con un aparato Rigaku XtaLAB utilizando radiación Mo-Ka monocromática de grafito. Se observaron los siguientes parámetros cristalinos:

- parámetros de red: $a = 14,995(a) \text{ \AA}$, $b = 18,302(4) \text{ \AA}$, $c = 8,850(2) \text{ \AA}$, $\beta = 93,528(7)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$;
- grupo espacial: C1 c1 (9);
- volumen de la red: $V_{\text{red}} = 2424,0 \text{ \AA}^3$.

Las ligeras diferencias observadas con los parámetros obtenidos sobre polvo se deben a la temperatura utilizada para recoger los parámetros con el monocristal (-100°C), que induce una concentración a lo largo de los ejes a y b.

El producto indicado en el título también se caracteriza por su diagrama de difracción X sobre polvo, mostrado en la Figura 1, y medido en un difractómetro Panalytical Xpert Pro MPD (anticátodo de cobre) y expresado en términos de distancia interreticular d, ángulo de Bragg 2 theta (expresado en $^\circ \pm 0,2$) e intensidad relativa (expresada en porcentaje con respecto a la línea más intensa):

2-theta (°) exp.	d (Å) exp.	Intensidad (%)
12,8678	6,87420	60,31
15,1323	5,85020	38,36
15,5005	5,71203	100,00
17,7050	5,00549	48,23
18,2579	4,85513	23,89
18,7110	4,73856	25,22
20,1109	4,41177	30,15
21,4617	4,13704	16,97
21,6776	4,09632	15,77
21,8970	4,05576	15,98
22,2971	3,98390	41,52
22,5852	3,93372	38,20
24,5702	3,62023	17,23
25,8231	3,44735	24,17
26,3301	3,38211	83,15

Ángulos de Bragg 2 theta (expresados en °+0,2) característicos del diagrama de difracción X sobre polvo: 12,86; 15,13; 15,50; 17,70; 18,25; 18,71; 20,11; 21,46; 21,67; 21,89; 22,29; 22,58; 24,57; 25,82; 26,33.

- 5 El compuesto del Ejemplo 1 también se caracteriza por su diagrama DSC, sobre una muestra de 5-10 mg cargada en un aparato TA instruments DSC Q1000 y enfriada a 0°C. La muestra se calienta a continuación hasta 300°C a una velocidad de 10°C/min. El diagrama obtenido se muestra en la Figura 2.

10 **Ejemplo 2: Pureza y estabilidad en condiciones desnaturalizantes del metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, isómero Z**

	HPLC (% Ej. 1)	RX	DSC
t = 0	99,8%	Figura 2	Figura 1
Después de 6 meses			
25°C/60% humedad relativa	99,8%	Difractograma sin cambios	Termograma sin cambios
25°C/90% humedad relativa	99,8%	Difractograma sin cambios	Termograma sin cambios
30°C/65% humedad relativa	99,8%	Difractograma sin cambios	Termograma sin cambios
40°C/75% humedad relativa	99,8%	Difractograma sin cambios	Termograma sin cambios
50°C	99,8%	Difractograma sin cambios	Termograma sin cambios

15 **Ejemplo 3: Solubilidad del metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1H-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1H-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, isómero Z**

- Una solución que contiene 140 mg del compuesto obtenido en el Ejemplo 1 en 7 ml de agua se agita durante 24 horas a temperatura ambiente. Después de filtrarla a través de un acrodisco de 0,45 µm GHP, la solución se analiza por HPLC. La solubilidad del compuesto del Ejemplo 1 es de 14,7 mg/ml (o 12,1 mg/ml en equivalente base).
- 20

En las mismas condiciones, la solubilidad del clorhidrato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, isómero Z, es de 4,3 mg/ml (o 4 mg/ml en equivalente base).

Ejemplo 4: Cinética de disolución a pH 2 (pH gástrico) del metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, isómero Z

La cinética de disolución con superficie constante (o cinética de disolución intrínseca) del producto del Ejemplo 1 se determina a temperatura ambiente a pH 2 (10 ml de HCl 0,01N) con ayuda de un aparato de disolución μ Diss en pastillas de 0,075 cm² preparadas por compresión a 90 bar durante 2 minutos con una velocidad de agitación de 100 rpm.

El producto del Ejemplo 1 se disuelve con una cinética de 23 $\mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}\pm 11\%$. En comparación, la cinética de disolución del clorhidrato correspondiente es de 1,6 $\mu\text{g}\cdot\text{s}^{-1}\cdot\text{cm}^{-2}$. Por tanto, el metanosulfonato se disuelve aproximadamente 14 veces más rápido que el clorhidrato correspondiente.

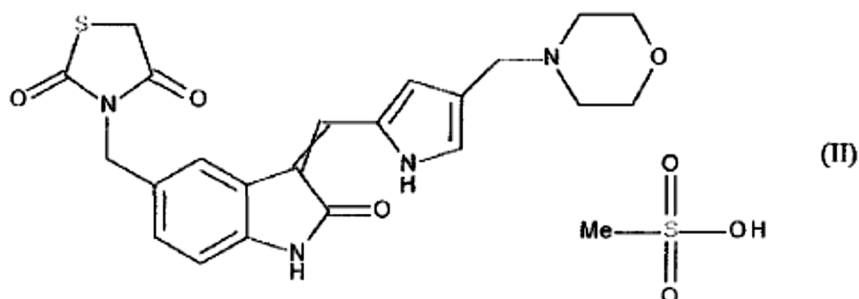
Ejemplo 5: Composiciones farmacéuticas

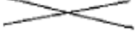
1.000 comprimidos con dosis de 5 mg de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen]-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona

Metanosulfonato, isómero Z (Ejemplo 1)	5 g
Almidón de trigo	20 g
Almidón de maíz	20 g
Lactosa	30 g
Estearato de magnesio	2 g
Sílice	1 g
Hidroxipropilcelulosa	2 g

Reivindicaciones

1. Metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, de fórmula (II):



5 donde la notación  significa que el enlace doble tiene configuración Z o E.

2. Compuesto según la reivindicación 1, que es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona.
- 10 3. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por un diagrama de difracción X sobre polvo con ángulos de Bragg 2 theta (expresados en °±0,2): 12,86; 15,13; 15,50; 17,70; 18,25; 18,71; 20,11; 21,46; 21,67; 21,89; 22,29; 22,58; 24,57; 25,82; 26,33.
- 15 4. Compuesto según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por los siguientes parámetros, obtenidos a partir del diagrama de polvo realizado en un difractómetro Panalytical Xpert-Pro MPD (anticátodo de cobre) en modo de transmisión con un dominio angular 3-55° como 2θ, un paso de 0,017° y 35,5 s por paso, lo que permite identificar los siguientes parámetros cristalinos:
- parámetros de red: $a = 15,0958(5) \text{ \AA}$, $b = 18,4586(6) \text{ \AA}$, $c = 8,8269(2) \text{ \AA}$, $\beta = 94,074(1)^\circ$, $\gamma = 90^\circ$;
 - grupo espacial: C1 c1 (9);
 - volumen de la red: $V_{\text{red}} = 2453,37600 \text{ \AA}^3$.
- 20 5. Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se utiliza 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, que se disuelve en un sistema binario disolvente/agua, a esta solución se añaden de 1 a 2 equivalentes molares

de ácido metanosulfónico, agitando hasta que precipita el metanosulfonato, que se filtra.

6. Procedimiento de obtención del compuesto de fórmula (II) según la reivindicación 1, caracterizado porque como producto de partida se utiliza clorhidrato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona, que se disuelve en un sistema binario disolvente/agua, el pH de esta solución se lleva a 8 por adición de una base, la sal formada se elimina por filtración, después el filtrado se calienta y se añade ácido metanosulfónico, el medio se agita y se enfría hasta que precipita el metanosulfonato, que se filtra.
7. Composición farmacéutica que contiene el compuesto de fórmula (II) según una de las reivindicaciones 1 a 4 en combinación con uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona.
9. Composiciones farmacéuticas según la reivindicación 7 u 8 útiles para la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento de cáncer de colon, de mama, hepático, renal, cerebral, de esófago, melanomas, mielomas, cáncer de ovario, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de próstata y de páncreas, sarcomas.
10. Asociación de un compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 con un agente anticanceroso seleccionado de entre agentes genotóxicos, venenos mitóticos, antimetabolitos, inhibidores del proteasoma o inhibidores de quinasas.
11. Asociación según la reivindicación 10, caracterizada porque el compuesto de fórmula (II) es el isómero Z del metanosulfonato de 3-[(3-[[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona.
12. Utilización de una asociación según la reivindicación 10 u 11 para la fabricación de medicamentos para su uso en el tratamiento del cáncer.
13. Compuesto de fórmula (II) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en asociación con una radioterapia, para su uso en el tratamiento del cáncer.

- 14.** Compuesto de fórmula (II) para su uso según la reivindicación 13, que es el isómero *Z* del metanosulfonato de 3-[(3-{[4-(4-morfolinilmetil)-1*H*-pirrol-2-il]metilen}-2-oxo-2,3-dihidro-1*H*-indol-5-il)metil]-1,3-tiazolidin-2,4-diona.

Recuentos

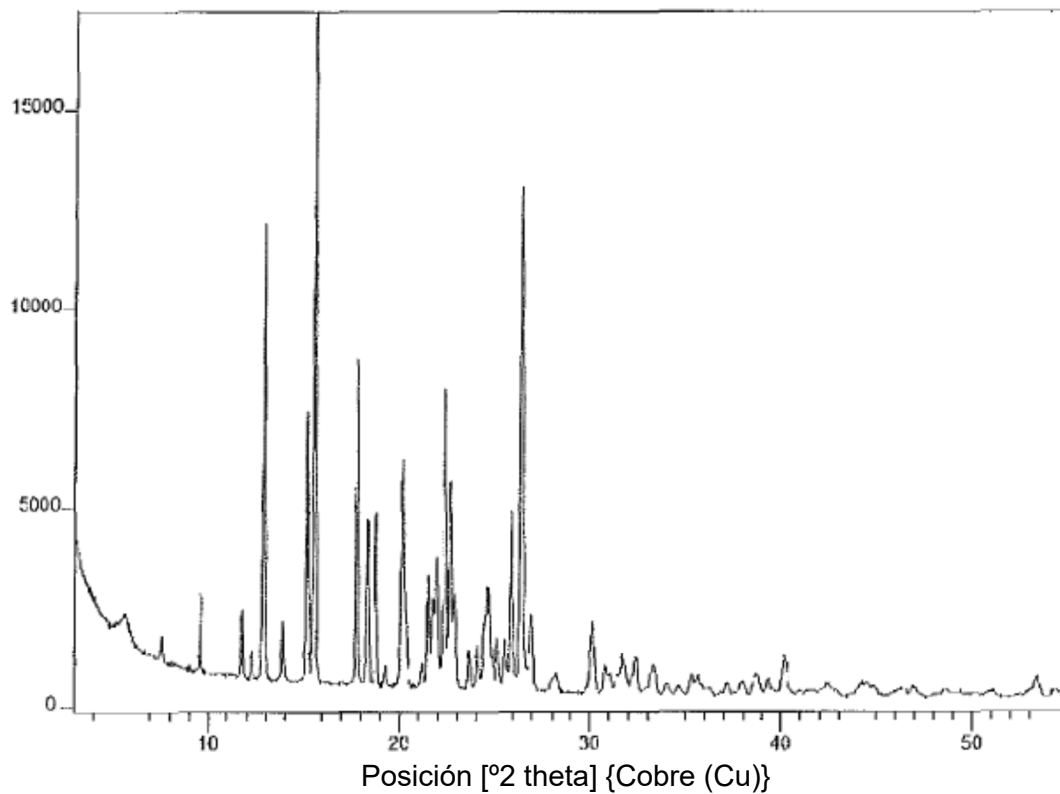


Figura 1

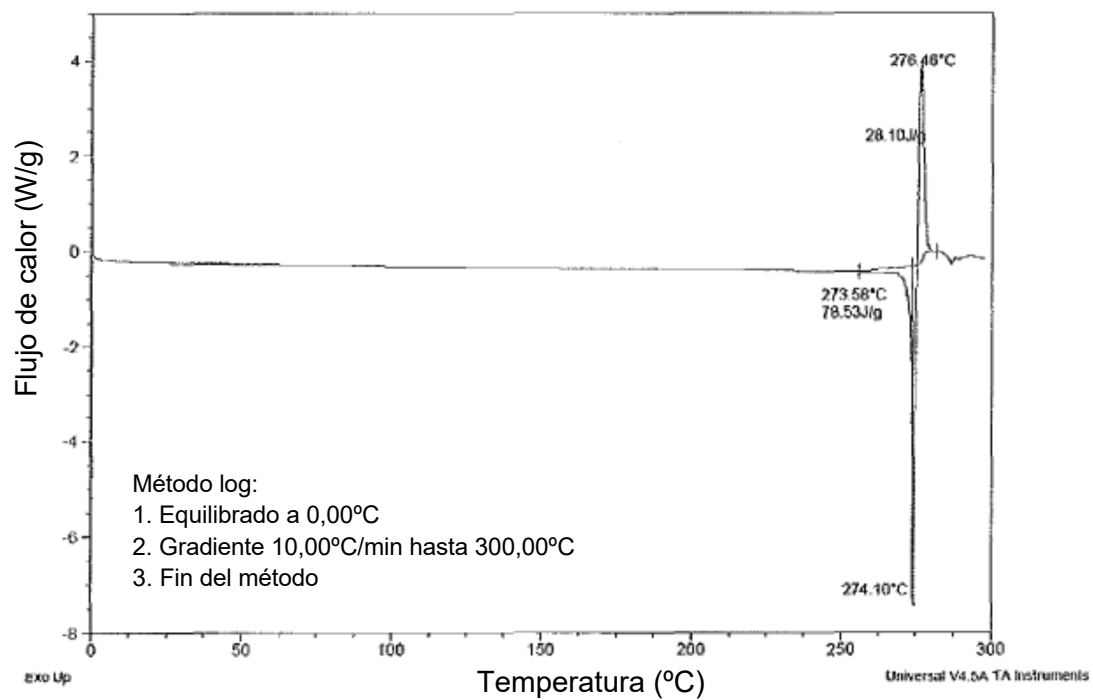


Figura 2