

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 487 215**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2010 E 10707950 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.04.2014 EP 2403845**

54 Título: **Proceso mejorado**

30 Prioridad:

02.03.2009 IN KO03832009

16.03.2009 IN KO04632009

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

20.08.2014

73 Titular/es:

**GENERIC [UK] LIMITED (100.0%)
Albany Gate Darkes Lane Potters Bar
Hertfordshire EN6 1AG, GB**

72 Inventor/es:

**GORE, VINAYAK GOVIND;
SHUKLA, VINAY KUMAR;
BHANDARI, SHREYAS SHRIKANT y
HASBE, SURESH**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

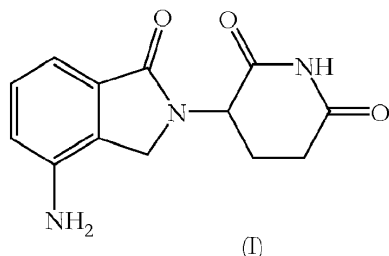
ES 2 487 215 T3

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

Proceso mejorado

- 5 La presente invención se refiere a procesos mejorados para preparar 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (I) (lenalidomida).



Antecedentes de la invención

- 10 3-(4-Amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (I), que tiene el nombre genérico lenalidomida, es un compuesto no polipeptídico, que antagoniza a TNF α y que se cree que eleva los niveles de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico. La lenalidomida y diversos análogos estructurales son útiles en el tratamiento de una amplia gama de afecciones que incluyen enfermedades autoinmunitarias y cáncer. Estructuralmente la lenalidomida está estrechamente relacionada a la talidomida y es bien conocida en el estado anterior de la técnica (por ej. véase N. Jonsson, Acta Pharm. Suecica, vol. 9, páginas 521-542, 1972).

- 15 US 5,635,517 y US 6,281,230 describen la síntesis de lenalidomida por hidrogenación de 1 g de un producto intermedio nitro, 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, a 50 psi de presión durante 6.5 horas usando 0.13 g de catalizador de Pd al 10%/C en 200 ml de 1,4-dioxano.

El residuo se cristalizó de acetato de etilo y después de dioxano/acetato de etilo. Las patentes indican que el rendimiento fue de aproximadamente 36%.

- 25 Las mismas patentes también describen la preparación del producto intermedio nitro. El anhídrido 4-nitro-ftálico se acopla con cloruro de 2,6-dioxopiperidina-3-amonio en ácido acético glacial y acetato de sodio para obtener 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-5-nitro-isoindolina con un rendimiento de 54%. La preparación del compuesto intermedio nitro, 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona sigue las mismas condiciones de reacción descritas, produciendo el producto intermedio nitro con un rendimiento bajo de aproximadamente 55%.

- 30 IN 47 CHF. 2006 describe la síntesis de lenalidomida por hidrogenación de 100 g del producto intermedio nitro, 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, a 30 psi de presión durante 1 hora usando 10 g de catalizador de Pd al 10%/C en 2500 ml de DMF y metanol. La lenalidomida se obtuvo con un rendimiento de 36%.

- 35 WO 2006/028964 describe procesos para la preparación de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-1-oxo-isoindolinas sustituidas. El proceso descrito allí para preparar la lenalidomida implica la preparación del producto intermedio nitro acoplando primero un éster metílico de L-glutamina con 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo en acetonitrilo y ciclando el éster metílico de N-(1-oxo-4-nitro-isoindol-2-il)-L-glutamina resultante. 1 g del compuesto nitro se hidrogenó después con catalizador de Pd al 10%/C en 600 ml de metanol a 50 psi de hidrógeno durante 5 horas. El sólido se suspendió en acetato de etilo caliente y se secó, produciendo lenalidomida con un rendimiento de 51%.

Los procesos del estado anterior de la técnica tienen desventajas importantes, como:

- 45 (1) el bajo rendimiento del producto final;
(2) el bajo rendimiento del producto intermedio nitro; y
(3) la gran cantidad de solvente utilizada en el proceso de hidrogenación.

Estas desventajas hacen que los procesos del estado anterior de la técnica:

- 50 (1) sean peligrosos; y
(2) tengan poca viabilidad comercial debido a la gran relación solvente:sustrato y el bajo rendimiento del producto final lenalidomida.

- 55 Sería ventajoso proporcionar un proceso para la preparación de lenalidomida en que la cantidad de solvente utilizada disminuya, dando lugar a una ruta de síntesis que sea tanto más económica como más segura que los procesos del estado anterior de la técnica.

Muchos compuestos pueden existir en diferentes formas cristalinas o polimorfos. Estas formas pueden tener diferentes propiedades físicas, químicas y espectroscópicas. Por ejemplo, ciertos polimorfos de un compuesto pueden ser más fácilmente solubles en solventes particulares, pueden fluir más fácilmente, o se pueden comprimir más fácilmente que otros (por ej. véase P. DiMartino et al., J. Thermal Analysis, vol. 48, páginas 447-458, 1997). En el caso de fármacos, ciertas formas sólidas pueden ser más biodisponibles que otras, en tanto otras pueden ser más estables en determinadas condiciones de fabricación, almacenamiento y biológicas. Esto es particularmente importante desde un punto de vista reglamentario, puesto que los fármacos son aprobados por agencias como la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) sólo si cumplen con estándares de pureza y caracterización muy exigentes. De hecho, la aprobación reglamentaria de un polimorfo de un compuesto, que tiene determinadas propiedades de solubilidad y fisicoquímicas (incluidas espectroscópicas), generalmente no implica la aprobación expedita de otros polimorfos del mismo compuesto. Se sabe en el área farmacéutica que las formas polimórficas de un compuesto afectan, por ejemplo, la solubilidad, estabilidad, fluidez, fractalidad y compresibilidad del compuesto, así como la seguridad y la eficacia de los productos farmacológicos que las contienen (por ej. véase K. Knapman, Modern Drug Discovery, páginas 53-57, 2000). Por consiguiente, el descubrimiento de nuevos polimorfos de un fármaco puede proporcionar diversas ventajas.

Nuevas formas polimórficas de lenalidomida y procesos más eficientes para prepararlas pueden impulsar el desarrollo de formulaciones farmacéuticas y pueden aportar numerosos beneficios de formulación, fabricación y terapéuticos.

US 7,465,800 describe la preparación y caracterización de varias formas cristalinas de lenalidomida, específicamente las formas A-H. Los estudios descritos en esta patente concluyen que la forma B es el polimorfo deseado para utilizar como un principio activo farmacéutico (PAF). La forma B ha sido utilizada en la formulación de PAF en medicamentos para estudios clínicos.

La preparación de formas cristalinas puras de un PAF ofrece muchas ventajas. Se pueden usar las formas cristalinas puras de un PAF, por ejemplo, como productos intermedios en la preparación de PAF para estudios clínicos o la incorporación en formas farmacéuticas finales para la comercialización. Existe la necesidad de formas cristalinas puras para auxiliar al formulador de fármacos en esta tarea de preparar PAF que cumplan con la reglamentación.

Resumen de la invención

Los inventores encontraron que la elección cuidadosa de los solventes, tanto para la síntesis como para la reacción de reducción posterior del producto intermedio nitro, 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, disminuye considerablemente el volumen de solvente con una mejora sorprendente en el rendimiento del producto intermedio así como del compuesto amino final, la lenalidomida.

Por lo tanto, la presente invención proporciona un proceso comercialmente viable para la preparación de lenalidomida que da como resultado un rendimiento molar mayor de 80%, y sorprendentemente, una pureza química mayor de 99.9% (medida por HPLC).

También se describe un proceso para la preparación del producto intermedio nitro de lenalidomida clave, dicho proceso da como resultado un rendimiento molar mayor de 90% y una pureza química mayor de 99.8% (medida por HPLC).

En consecuencia, un primer aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación de lenalidomida, que comprende la reducción catalítica de 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, que consiste en:

- (i) mezclar la 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona en un sistema solvente;
- (ii) poner en contacto la mezcla resultante del paso (i) con un catalizador; y
- (iii) poner en contacto la mezcla del paso (ii) con hidrógeno;

que se caracteriza porque el sistema solvente consiste en una mezcla de solventes polares, donde la mezcla de solventes polares comprende un alcohol alifático de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono y un nitrilo alifático con 1 a 3 átomos de carbono.

Según se usa en este documento, el término "lenalidomida" incluye cualquier hidrato, solvato, polimorfo o enantiómero de la lenalidomida, a menos que se indique lo contrario.

Según se usa en este documento, la expresión "mezcla de solventes polares" significa una mezcla que contiene al menos dos solventes polares.

Preferentemente el nitrilo alifático es un nitrilo alifático de cadena lineal.

5 Preferentemente, el alcohol se elige del grupo que consiste en metanol, etanol o isopropanol, preferentemente el alcohol es metanol. En otra realización, el nitrilo es acetonitrilo o propionitrilo. Una realización particularmente preferida proporcionan un sistema solvente que contiene acetonitrilo y metanol.

10 En otras realizaciones preferidas, el alcohol está presente entre aproximadamente 40% y 70%, más preferentemente entre aproximadamente 45% y 55%, y muy preferentemente el alcohol está presente en aproximadamente 50% del sistema solvente.

15 En otras realizaciones preferidas, el nitrilo está presente entre aproximadamente 40% y 70%, más preferentemente entre aproximadamente 45% y 55%, y muy preferentemente el nitrilo está presente en aproximadamente 50% del sistema solvente.

20 En una realización de un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención, la relación (p/v) entre el producto intermedio nitro y el sistema solvente es entre aproximadamente 1:30 y aproximadamente 1:200, preferentemente la relación es entre aproximadamente 1:60 y aproximadamente 1:100, muy preferentemente la relación es de aproximadamente 1:70. En los procesos del estado anterior de la técnica, la relación es mayor de 1:600.

25 Aún en otra realización de un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención, la reducción se lleva a cabo a presión atmosférica y, en otra realización particularmente preferida, la temperatura se mantiene entre aproximadamente 20 °C y 40 °C.

Otras realizaciones del primer aspecto de la invención proporcionan un proceso en el que se permite que la reducción se produzca durante aproximadamente 1 a 3.5 horas, muy preferentemente se permite que la reducción se produzca durante aproximadamente 2.5 horas.

30 En otra realización de un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención, el catalizador consiste en paladio sobre carbón, preferentemente el catalizador de paladio sobre carbón tiene un contenido de humedad entre aproximadamente 40% y 60%, muy preferentemente el contenido de humedad es de aproximadamente 50%.

35 También se da a conocer un proceso para la purificación de lenalidomida, que comprende:

- (i) mezclar lenalidomida en un sistema solvente;
- (ii) preparar una sal de lenalidomida; y
- (iii) obtener lenalidomida purificada a partir de la sal preparada en el paso (ii).

40 En una realización de este proceso de purificación, el sistema solvente comprende un alcohol de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono y un nitrilo alifático que contiene de 1 a 3 átomos de carbono. Preferentemente el nitrilo alifático es un nitrilo alifático de cadena lineal.

45 En una realización, el nitrilo es acetonitrilo o propionitrilo. En otra realización, el alcohol se elige del grupo que consiste en metanol, etanol o isopropanol, preferentemente el alcohol es metanol.

50 En una realización, la sal se prepara mediante adición de un ácido en el paso (ii) elegido del grupo que consiste en ácido acético, tartárico, oxálico, málico, fumárico, clorhídrico y sulfúrico. Preferentemente el ácido es ácido clorhídrico.

En una realización, la lenalidomida purificada del paso (iii) se obtiene por adición de una base adecuada. Preferentemente la base es una amina alifática secundaria o terciaria, preferentemente la base es trietilamina.

55 En una realización, la base se mezcla en un sistema solvente adecuado, que puede contener preferentemente un alcohol alifático de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono. En una realización, el alcohol se elige del grupo que consiste en metanol, etanol o isopropanol, preferentemente el alcohol es metanol.

60 También se describe un proceso para la preparación de 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona que consiste en hacer reaccionar clorhidrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona y 2-halometil-3-nitro-benzoato de metilo en un sistema solvente, caracterizado porque la reacción se produce a menos de aproximadamente 60 °C.

En una realización de este proceso el clorhidrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona se disuelve sustancialmente en un solvente orgánico. Preferentemente el clorhidrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona se disuelve sustancialmente en N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, más preferentemente el clorhidrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona se

disuelve sustancialmente en N,N-dimetilformamida.

En una realización, el 2-halometil-3-nitro-benzoato de metilo es 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo. En otra realización, el 2-halometil-3-nitro-benzoato de metilo se disuelve sustancialmente en uno o más solventes polares. Preferentemente al menos uno de los solventes polares es un nitrilo, preferentemente acetonitrilo.

En otra realización, se agrega una base a la mezcla de reacción. Preferentemente la base es 4-dimetilaminopiridina o trietilamina.

10 Breve descripción de las figuras adjuntas

La figura 1 muestra un esquema de reacción de una realización preferida para la preparación de lenalidomida según la invención.

15 La figura 2 es un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) de la forma cristalina A.

La figura 3 es un termograma de calorimetría diferencial de barrido (DSC) de la forma cristalina A.

20 La figura 4 es una curva de análisis termogravimétrico (TGA) de la forma cristalina A.

Descripción detallada de la invención

Los inventores encontraron que la lenalidomida según el primer aspecto de la invención se puede preparar a partir de su producto intermedio nitro, 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, con mayor rendimiento y pureza, mediante reducción catalítica. La reacción según la invención utiliza una cantidad sorprendentemente menor de solvente en comparación con el estado anterior de la técnica. Otra ventaja de la invención respecto al estado anterior de la técnica es que la reacción de reducción tiene lugar a presión atmosférica. Éstos contrario a las enseñanzas de los procesos del estado anterior de la técnica en los cuales reacciones similares se llevan a cabo a alrededor de 50 psi, aproximadamente 3.5 atmósferas.

Un primer aspecto de la invención proporciona un proceso para la preparación de lenalidomida, que comprende la reducción catalítica de 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, que consiste en:

- (i) mezclar la 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona en un sistema solvente;
- (ii) poner en contacto la mezcla resultante del paso (i) con un catalizador; y
- (iii) poner en contacto la mezcla del paso (ii) con hidrógeno;

que se caracteriza porque el sistema solvente consiste en una mezcla de solventes polares, donde la mezcla de solventes polares comprende un alcohol alifático de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono y un nitrilo alifático con 1 a 3 átomos de carbono.

En realizaciones particularmente preferidas, la 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, denominada en este documento como "producto intermedio nitro", se mezcla en un sistema solvente que contiene dos o más solventes polares, donde la mezcla de solventes polares comprende un alcohol alifático de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono y un nitrilo alifático con 1 a 3 átomos de carbono. Preferentemente el nitrilo alifático es un nitrilo alifático de cadena lineal.

Preferentemente, el alcohol se elige del grupo que consiste en metanol, etanol o isopropanol y, en otra realización, el nitrilo es acetonitrilo o alternativamente propionitrilo. Los inventores encontraron que una mezcla de solventes polares puede solubilizar el producto lenalidomida en mayor medida que lo que se había descrito previamente. En particular, se encontró que un sistema solvente que contenga acetonitrilo y metanol es especialmente ventajoso posibilitando la disminución del solvente utilizado en un factor de hasta 10.

En otras realizaciones preferidas, el alcohol está presente entre aproximadamente 20% y 80%, más preferentemente entre aproximadamente 45% y 55%, y muy preferentemente el alcohol está presente en aproximadamente 50%. Una realización particularmente preferida proporciona un sistema solvente que consiste en una mezcla 1:1 v/v de acetonitrilo y metanol.

En otra realización de un proceso de acuerdo con el primer aspecto, la relación (p/v) entre el producto intermedio nitro y el sistema solvente es entre aproximadamente 1:30 y aproximadamente 1:200, preferentemente la relación es entre aproximadamente 1:60 y aproximadamente 1:100, muy preferentemente la relación es de aproximadamente 1:70. Los inventores encontraron que en esta relación existe un equilibrio excelente entre el mínimo solvente utilizado y la eficacia del proceso de síntesis.

Aún en otra realización de acuerdo con el primer aspecto, la reducción se lleva a cabo a presión atmosférica. Esto proporciona varias ventajas respecto a los procesos del estado anterior de la técnica. En primer lugar, no son necesarios aparatos especiales para mantener la reacción a las mayores presiones del estado anterior de la técnica, lo que hace que el proceso de la invención sea más económico y energéticamente eficiente.

5 En segundo lugar, la reacción a presión atmosférica es menos peligrosa que a las presiones más elevadas del estado anterior de la técnica, lo que significa que el proceso de la invención es más seguro. Finalmente, la reacción a presión atmosférica es más fácil de llevar a escala para cantidades comerciales.

10 En realizaciones preferidas según el primer aspecto, el proceso de reducción puede comprender hacer burbujear gas de hidrógeno en la mezcla de reacción. Los inventores encontraron que realizar el proceso de producción según la invención a temperaturas entre aproximadamente 20 °C y 40 °C resulta en un perfil de impurezas muy mejorado.

15 La pureza de un principio activo farmacéutico (PAF) es una consideración muy importante al desarrollar un producto farmacéutico para su comercialización. Es ventajoso cuando un producto relativamente puro se puede obtener a partir de un proceso de síntesis con tan pocos pasos de purificación posteriores como sea posible. Los pasos de purificación pueden agregar costos al proceso y disminuir el rendimiento general del PAF, aumentando por esa razón aún más los costos. Los inventores encontraron que cuando la reacción de acuerdo con la invención se realizaba por debajo de aproximadamente 20 °C y por encima de aproximadamente 40 °C, el tiempo de reacción aumentaba y se formaban impurezas desconocidas. Por lo tanto, es preferible mantener la reacción dentro de estos parámetros para preparar lenalidomida económicamente y con mayor pureza. En particular, mantener la temperatura entre aproximadamente 32 °C y 35 °C proporciona los mejores resultados.

25 En ciertas realizaciones de un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención, se permite que la reducción se produzca durante aproximadamente 1 a 3.5 horas, y en una realización particularmente preferida, durante aproximadamente 2.5 horas. Los inventores encontraron que existe una correlación directa entre el mayor tiempo de reacción y la formación de impurezas. Los experimentos realizados por los inventores demostraron que los tiempos de reacción superiores a aproximadamente 3.5 horas producen la formación de impurezas y disminuyen el rendimiento de lenalidomida. Por consiguiente, el proceso según la invención es capaz de producir lenalidomida con al menos un perfil de pureza que cumple con ICII sin necesidad de pasos de purificación costosos y que requieren mucho tiempo.

35 En otra realización de un proceso de acuerdo con el primer aspecto de la invención, el catalizador consiste en paladio sobre carbón y se agrega a la mezcla de reacción. En una realización particularmente preferida, el paladio consiste en 10% del catalizador. Los expertos estarán conscientes de que el catalizador de paladio (10%) sobre carbón se debe cargar preferentemente en una atmósfera inerte particularmente con nitrógeno. La atmósfera inerte antes de la adición del catalizador de paladio también puede ser generada por otros gases nobles como helio. Es necesaria la carga en atmósfera inerte porque muchos catalizadores metálicos son de naturaleza pirófora. Muy preferentemente, el catalizador de paladio sobre carbón, en este documento indicado como Pd/C, tiene un contenido de humedad entre aproximadamente 40% y 60%, muy preferentemente el contenido de humedad es de aproximadamente 50%. No existe mención en el estado anterior de la técnica del uso de un catalizador de Pd/C con un contenido de humedad entre aproximadamente 40% y 60%, muy preferentemente un contenido de humedad de aproximadamente 50%. Los inventores encontraron que un catalizador con ese contenido de humedad de acuerdo con la invención, modera la actividad del catalizador y evita la formación de impurezas. Los experimentos realizados por los inventores demostraron que cuando el catalizador de Pd/C tiene un contenido de humedad menor de aproximadamente 40% a 60%, la calidad de la lenalidomida resultante es inferior debido a la formación de ciertas impurezas. Preferentemente, la cantidad de catalizador agregada es entre aproximadamente 5% y 20% con respecto al sustrato intermedio nitro. Muy preferentemente, la cantidad es entre aproximadamente 5% y 15%. En ciertas realizaciones el catalizador se puede agregar de una sola vez o en realizaciones alternativas el catalizador se puede dividir, preferentemente en cantidades iguales, y agregar a la mezcla de reacción a intervalos variables o igualmente separados. Se encontró que la adición del catalizador en múltiples lotes proporciona una mayor calidad del producto en lo referente a que la formación de impurezas desconocidas formadas durante la reacción se controló mejor.

55 Preferentemente al completarse la reacción, la lenalidomida resultante se disuelve completamente en el sistema solvente y sólo el catalizador queda suspendido en la mezcla de reacción. Esto significa, por supuesto, que es muy fácil separar la lenalidomida en solución del catalizador y de todas las impurezas sin disolver. Preferentemente el catalizador se separa por filtración.

60 Una vez completada la reacción de reducción, el producto lenalidomida se puede aislar fácilmente como tal o aislar como una sal de adición, por cualquier medio del cual disponga el experto. Los inventores encontraron que el aislamiento como una sal es particularmente ventajoso. En primer lugar, si la sal es menos soluble que la base en un determinado solvente es más fácil separarla por medios físicos. En segundo lugar, el aislamiento utilizando una forma salina de lenalidomida tiene el beneficio adicional de dar como resultado lenalidomida de mayor pureza. A

este respecto, los inventores encontraron que la preparación de la sal de clorhidrato y la liberación posterior de la lenalidomida por adición de una base, da como resultado un producto particularmente puro. Las sales de lenalidomida se pueden preparar de manera convencional conocida por los expertos mediante adición del ácido correspondiente a la mezcla de reacción. Los ejemplos de ácidos que se pueden utilizar comprenden ácidos orgánicos como los que producen las sales de acetato, tartrato, oxalato, malato y fumarato, y ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico y sulfúrico. En una realización particularmente preferida se disuelve ácido clorhídrico gaseoso en un solvente orgánico que en otras realizaciones puede contener uno o más alcoholes C₁ a C₅ de cadena lineal o ramificada. En realizaciones preferidas el alcohol es metanol o alternativamente isopropanol. En una realización particularmente preferida la solución de ácido clorhídrico se prepara disolviendo gas de cloruro de hidrógeno en isopropanol. En las realizaciones en las que se prepara una sal de lenalidomida, la base de lenalidomida purificada se puede liberar por hidrólisis con una base orgánica adecuada, por ejemplo, alquilaminas secundarias o terciarias. En realizaciones preferidas, se puede agregar trietilamina para liberar lenalidomida como una base libre.

Los expertos se percatarán por supuesto que la purificación, que en realizaciones preferidas es la purificación ácido-base descrita antes, se puede realizar como parte del proceso de aislamiento o como un paso adicional en el que la lenalidomida aislada se resuspende en un solvente adecuado o una mezcla de solventes. Concordantemente, en este documento se proporciona un proceso para la purificación de lenalidomida, que comprende:

- (i) mezclar lenalidomida en un sistema solvente;
- (ii) preparar una sal de lenalidomida; y
- (iii) obtener lenalidomida pura a partir de la sal preparada en el paso (ii).

Se piensa que la lenalidomida del paso (i) puede consistir en cualquier forma de lenalidomida, por ejemplo, una base de lenalidomida o una sal de ésta.

Los expertos se percatarán por supuesto de que las realizaciones descritas previamente en relación con la purificación también son aplicables a este proceso de purificación.

En consecuencia, un proceso de purificación particularmente preferido comprende una purificación ácido-base en la que se prepara una sal de lenalidomida mediante reacción de una sal o base de lenalidomida con un ácido inorgánico u orgánico. Un ácido particularmente preferido es una solución en metanol o alternativamente en isopropanol de ácido clorhídrico gaseoso. Luego de la adición del ácido a la base o sal de lenalidomida y luego del aislamiento de la sal de lenalidomida, la lenalidomida pura se libera mediante adición de una base adecuada. Muy preferentemente la base se elige entre una alquilamina secundaria o terciaria, muy preferentemente trietilamina. Los inventores encontraron que la lenalidomida purificada a través de una sal de clorhidrato como se describió, da lugar a un producto que tiene una pureza química particularmente elevada, mayor de 99.9% medida por HPLC.

Los inventores encontraron que la lenalidomida purificada a través de una sal adecuada resulta en un producto que tiene una pureza aún mayor. En una realización particularmente preferida, se encontró que la lenalidomida purificada por liberación a partir de una sal de clorhidrato tiene una pureza química particularmente elevada del orden o mayor que 99.9%, medida por HPLC.

La lenalidomida obtenida se seca preferentemente por cualquier medio conocido por los expertos. La temperatura de secado se elige de modo de lograr un equilibrio entre la velocidad y evitar la degradación térmica del producto. Identificar dichas condiciones forma parte de las habilidades de los expertos. Los inventores encontraron que preferentemente la temperatura de secado se mantiene entre 45 °C y 50 °C a 100 mm de Hg de presión durante aproximadamente 3 horas.

También se describe un proceso para la preparación de 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona que consiste en hacer reaccionar clorhidrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona y 2-halometil-3-nitro-benzoato de metilo en un sistema solvente, caracterizado porque la reacción se produce a menos de aproximadamente 60 °C. Los procesos del estado anterior de la técnica implican condiciones de reacción vigorosas como temperaturas de reacción superiores necesarias para mantener el reflujo en solventes con alto punto de ebullición como N,N-dimetilformamida.

En una realización, el clorhidrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona se disuelve sustancialmente en un solvente orgánico, preferentemente el solvente es N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, más preferentemente el solvente es N,N-dimetilformamida.

En otra realización, el 2-halometil-3-nitro-benzoato de metilo es 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo. En realizaciones particularmente preferidas, el 2-halometil-3-nitro-benzoato de metilo se disuelve sustancialmente en uno o más solventes polares. En una realización preferida al menos uno de los solventes polares es un nitrilo. Muy preferentemente el nitrilo es acetónitrilo.

Otra realización proporciona un proceso en el que se agrega una base a la mezcla de reacción, preferentemente la base se elige entre 4-dimetilaminopiridina y trietilamina.

- 5 El proceso para preparar 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona resulta en que dicho compuesto tiene una pureza química que no se había descrito en el estado anterior de la técnica, por ejemplo una pureza química mayor de 99.5%, muy preferentemente una pureza química mayor de 99.8% (medida por HPLC).

10 Realizaciones particularmente preferidas, proporcionan la preparación del producto intermedio nitro, 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, que comprende los pasos siguientes:

- (a) mezclar clorhidrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona en N,N-dimetilformamida;
(b) agregar una base orgánica, preferentemente 4-dimetilaminopiridina o alternativamente trietilamina;
15 (c) agregar 2-halometil-3-nitro-benzoato de metilo en un solvente polar, preferentemente un nitrilo, muy preferentemente acetonitrilo, mientras se agita;
(d) calentar la mezcla de reacción del paso (c) a una temperatura menor de 60 °C hasta completar la reacción, muy preferentemente durante aproximadamente 5 a 10 horas;
(e) preliminar alrededor de dos tercios del solvente, preferentemente por destilación a presión reducida, y en otras realizaciones a menos de 60 °C.

20 Otros pasos para aislar y purificar aún más el producto intermedio nitro, si fuera necesario, pueden comprender:

- (a) lavar la cantidad residual de mezcla de reacción con agua caliente, después aislar la 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, preferentemente enfriando y después por filtración;
25 (b) lavar el sólido aislado nuevamente con agua tibia y después con metanol para eliminar las impurezas.

En realizaciones particularmente preferidas, el sólido aislado se seca, preferentemente a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y 60 °C, preferentemente a una temperatura entre aproximadamente 50 °C y 55 °C, preferentemente a presión reducida, para obtener un sólido de color púrpura a ceniza.

30 Según se usa en este documento el término "mezcla" puede incluir solutos total o parcialmente disueltos en soluciones, suspensiones y coloides, etc.

La lenalidomida preparada según la invención se puede administrar per se o más preferentemente en una composición farmacéutica. Concordantemente, también se proporciona una composición farmacéutica que contiene lenalidomida preparada según la invención y que contiene además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 Según se usa en este documento, la expresión "farmacéuticamente aceptable" abarca compuestos, composiciones e ingredientes tanto para uso humano como veterinario.

Las formas farmacéuticas orales incluyen comprimidos, cápsulas, grageas, y formas farmacéutica comprimidas, con forma similar, que contienen entre 1 y 100 mg de fármaco por unidad de dosificación. Las soluciones salinas isotónicas que contienen entre 5 y 100 mg/ml se pueden usar para administración parenteral que incluye las vías de administración intramuscular, intratecal, intravenosa e intraarterial. La administración rectal se puede efectuar mediante el uso de supositorios formulados con excipientes convencionales como la manteca de cacao.

50 La composición puede estar, si se desea, en forma de un envase acompañado por indicaciones de uso, escritas o impresas.

Habitualmente las composiciones farmacéuticas estarán adaptadas para la administración oral. Las composiciones particularmente adecuadas para administración oral son formas farmacéuticas unitarias como comprimidos y cápsulas, en particular cápsulas. También se pueden usar otras formas farmacéuticas unitarias fijas, como polvos presentados en sachets.

55 Al preparar dichas composiciones el principio activo farmacéutico, en este caso lenalidomida, se mezcla o se diluye generalmente con un excipiente o se encierra en un portador que puede estar en forma de una cápsula o sachet. Cuando el excipientes sirve como diluyente, puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúe como vehículo, portador, o medio para el principio activo. Por lo tanto, las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, pastillas, polvos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones estériles inyectables y polvos estériles envasados. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, goma de acacia, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente lubricantes como talco, estearato de magnesio y aceite mineral, humectantes, emulsionantes y

suspendientes, conservantes como metil- y propil-hidroxibenzoatos, edulcorantes o saborizantes.

Los detalles de la invención, su objetivo y las ventajas se explican a continuación en mayor detalle en relación con las ilustraciones ejemplares no limitantes.

5

Ejemplos

Ejemplo 1: Preparación de 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona

10 Se agregó trietilamina (140.8 g, 2.29 mol) a 25-30 °C a una solución de clorhidrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona (100 g, 0.61 mol) en N,N-dimetilformamida (800 ml). Después se agregó una solución de 2-bromometil-3-nitrobenzoato de metilo (186.0 g, 1.13 mol) en acetonitrilo (200 ml), en agitación y en atmósfera de nitrógeno, y la mezcla de reacción se calentó a 50-55 °C durante 8-10 horas. Una vez completada la reacción, aproximadamente 60% del solvente se eliminó por destilación a 50-60 °C a presión reducida (100 mbar). Se agregó agua (1000 ml) a la mezcla residual a 50-55 °C y se agitó durante 1 hora a esta temperatura. El producto sólido resultante se enfrió hasta 25-30 °C y se filtró. Después el sólido se lavó con agua (500 ml) a 50-55 °C, se enfrió a temperatura ambiente y se volvió a filtrar. Finalmente el sólido se lavó con metanol (500 ml) a 50-55 °C, se enfrió a 25-30 °C y se filtró. El producto sólido filtrado se secó a 50-55 °C a presión baja (200 mm de Hg) durante 4 horas para dar 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona como un sólido de color púrpura a ceniza.

15

20 Rendimiento: 145-155 g (83-88%)
Pureza por HPLC: 99.8% (por normalización de áreas)

Ejemplo 2: Preparación de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (I) (lenalidomida)

25 Se disolvió 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona (100 g, 0.35 mol) en una mezcla de acetonitrilo y metanol (7000 ml, 1:1, v/v). Se agregó, en atmósfera de nitrógeno, un catalizador que consistía en una suspensión de Pd al 10% sobre carbón (5.0 g) en metanol (25 ml) y con un contenido de humedad de aproximadamente 50%. El gas de nitrógeno se reemplazó con gas de hidrógeno y se hizo burbujear a través de la mezcla de reacción mientras se agitaba. La mezcla de reacción se mantuvo a 30-35 °C. Luego de una hora se agregó una segunda cantidad de catalizador y se continuó con el burbujeo de hidrógeno hasta que se completó la reacción luego de un tiempo total de aproximadamente 2-2.5 horas. La finalización de la reacción se controló por TLC. El catalizador se separó completamente por filtración. El filtrado se concentró por destilación a 45-50 °C de temperatura y 80-100 mm de Hg de presión, y aproximadamente dos tercios del solvente se eliminaron. Se agregó lentamente a la suspensión residual una cantidad equimolar de cloruro de hidrógeno como una solución en isopropanol. Después la mezcla se enfrió a una temperatura entre aproximadamente 5-10 °C y la sal sólida clorhidrato de lenalidomida resultante se filtró, se lavó con metanol y se secó.

30

35

El clorhidrato de lenalidomida filtrado se resuspendió en metanol (500 ml) y se agregó lentamente trietilamina (1.1 equivalentes molares) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se enfrió a 5-10 °C y la lenalidomida liberada se filtró, se lavó con metanol y se secó.

40

Rendimiento: 70 g (78%)
Pureza por HPLC: ~99.5% (por normalización de áreas)

Ejemplo 3: Purificación adicional de lenalidomida

45 La lenalidomida se preparó como antes.

Se suspendió lenalidomida (70 g) en una mezcla de acetonitrilo y metanol (700 ml, 1:1, v/v) y se agregó lentamente una solución de cloruro de hidrógeno en isopropanol en una porción equimolar de lenalidomida cruda. La mezcla de reacción se agitó durante 45 minutos a temperatura ambiente y después se enfrió lentamente hasta 5-10 °C y se mantuvo a esa temperatura durante otros 45 minutos. El precipitado sólido se filtró y se secó. El sólido se lavó en metanol (100 ml) a temperatura ambiente, y se filtró y se secó para eliminar todo el solvente.

50

La sal clorhidrato de lenalidomida se suspendió en metanol (350 ml) y se agregaron lentamente 1.1 equivalentes molares de trietilamina mientras se agitaba. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante los 45 minutos siguientes y después se enfrió a 5-10 °C y se mantuvo a la misma temperatura durante los 45 minutos siguientes. El precipitado sólido se filtró y se secó. Después se lavó con metanol (105 ml) y la lenalidomida resultante se aisló por filtración. El producto crudo se secó a 50-55 °C y 150-200 mm de Hg de presión durante aproximadamente 7-8 horas.

55

60 Rendimiento: 65 g (93%)
Pureza por HPLC: ~99,9% (por normalización de áreas)

Ejemplo 4: Preparación de la forma cristalina A

ES 2 487 215 T3

Lenalidomida (70 g) preparada como en el ejemplo 2 o 3 se agitó con una mezcla de acetato de etilo y metanol (700 ml, 1:1, v/v) durante 1-1.5 horas y se aisló por filtración al vacío. Después el producto se secó a 50-55 °C y a una presión de 150-200 mm de Hg durante 7-8 para obtener la forma cristalina A de lenalidomida pura, que se caracterizó por el patrón de XRPD, el termograma de DSC y la curva de TGA que se muestran en las figuras 2-4, respectivamente.

5

Rendimiento: 65 g (93%)

Pureza por HPLC: ~99,9% (método de normalización de áreas)

Pureza polimórfica: ~99.9% (medida por XRPD)

10 Se realizó el análisis XRPD en un difractómetro Bruker D8 Advance, utilizando una fuente de radiación de cobre $K\alpha_1$. El análisis de DSC se realizó en un espectrofotómetro Perkin Elmer Pyris 6 y se registró en un rango de temperatura de 25-350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min. El análisis de TGA se realizó en un espectrofotómetro Perkin Elmer Pyris 1 y se registró en un rango de temperatura de 25-350 °C a una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la preparación de lenalidomida, que comprende la reducción catalítica de 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona, que consiste en:
- (i) mezclar la 3-(1-oxo-4-nitro-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-diona en un sistema solvente;
 - (ii) poner en contacto la mezcla resultante del paso (i) con un catalizador; y
 - (iii) poner en contacto la mezcla del paso (ii) con hidrógeno;
- 10 que se caracteriza porque el sistema solvente consiste en una mezcla de solventes polares, donde la mezcla de solventes polares comprende un alcohol alifático de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono y un nitrilo alifático con 1 a 3 átomos de carbono.
- 15 2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual:
- (a) el alcohol es metanol, etanol o isopropanol; y/o
 - (b) el nitrilo alifático es acetonitrilo o propionitrilo; y/o
 - (c) el sistema solvente contiene acetonitrilo y metanol.
- 20 3. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual:
- (a) la reducción se lleva a cabo a presión atmosférica; y/o
 - (b) la reducción se mantiene a una temperatura entre 20 °C y 40 °C; y/o
 - (c) se permite que la reducción se produzca durante 1 a 3.5 horas; y/o
 - (d) el catalizador consiste en paladio sobre carbón.
- 25 4. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además la purificación de lenalidomida, que consiste en:
- (i) mezclar lenalidomida en un sistema solvente;
 - (ii) preparar una sal de lenalidomida; y
 - (iii) obtener lenalidomida purificada a partir de la sal preparada en el paso (ii).
- 30 5. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 4, en el cual el sistema solvente comprende un alcohol de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono y un nitrilo alifático que contiene de 1 a 3 átomos de carbono.
- 35 6. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 5, en el cual:
- (a) el nitrilo alifático es acetonitrilo o propionitrilo; y/o
 - (b) el alcohol es metanol, etanol o isopropanol.
- 40 7. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el cual el alcohol es metanol.
- 45 8. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en el cual la sal se prepara mediante adición de un ácido en el paso (ii) elegido del grupo que consiste en ácido acético, tartárico, oxálico, málico, fumárico, clorhídrico y sulfúrico.
9. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 8, en el cual el ácido es ácido clorhídrico.
- 50 10. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, en el cual la lenalidomida preparada en el paso (iii) se obtiene por adición de una base.
11. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 10, en el cual la base es una amina alifática secundaria o terciaria.
- 55 12. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 11, en el cual la base es trietilamina.
13. un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el cual la base se mezcla en un sistema solvente.
- 60 14. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 13, en el cual el sistema solvente comprende un alcohol alifático de cadena lineal o ramificada con 1 a 5 átomos de carbono.
15. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 14, en el cual el alcohol es metanol, etanol o isopropanol.

16. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 15, en el cual el alcohol es metanol.

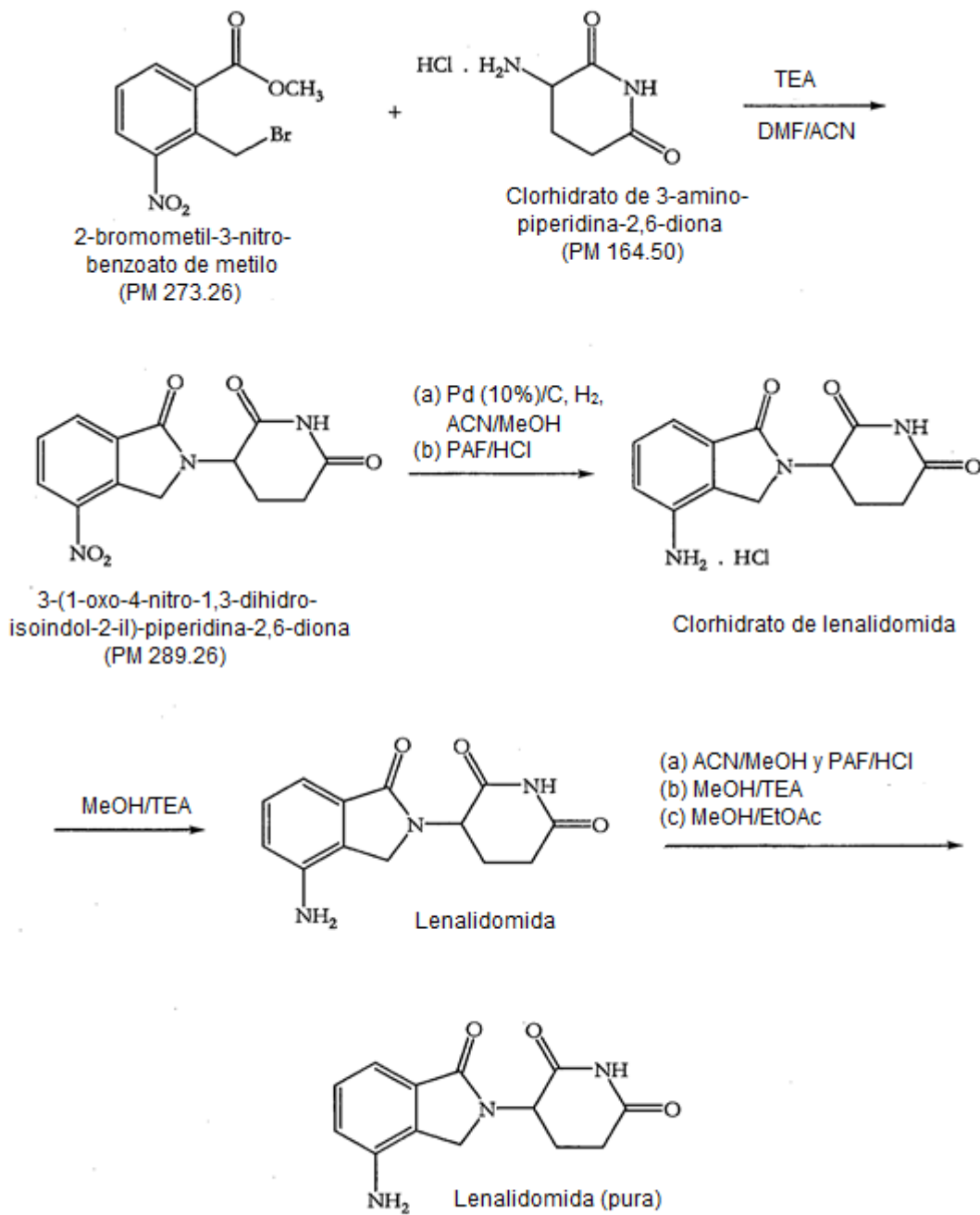


Figura 1

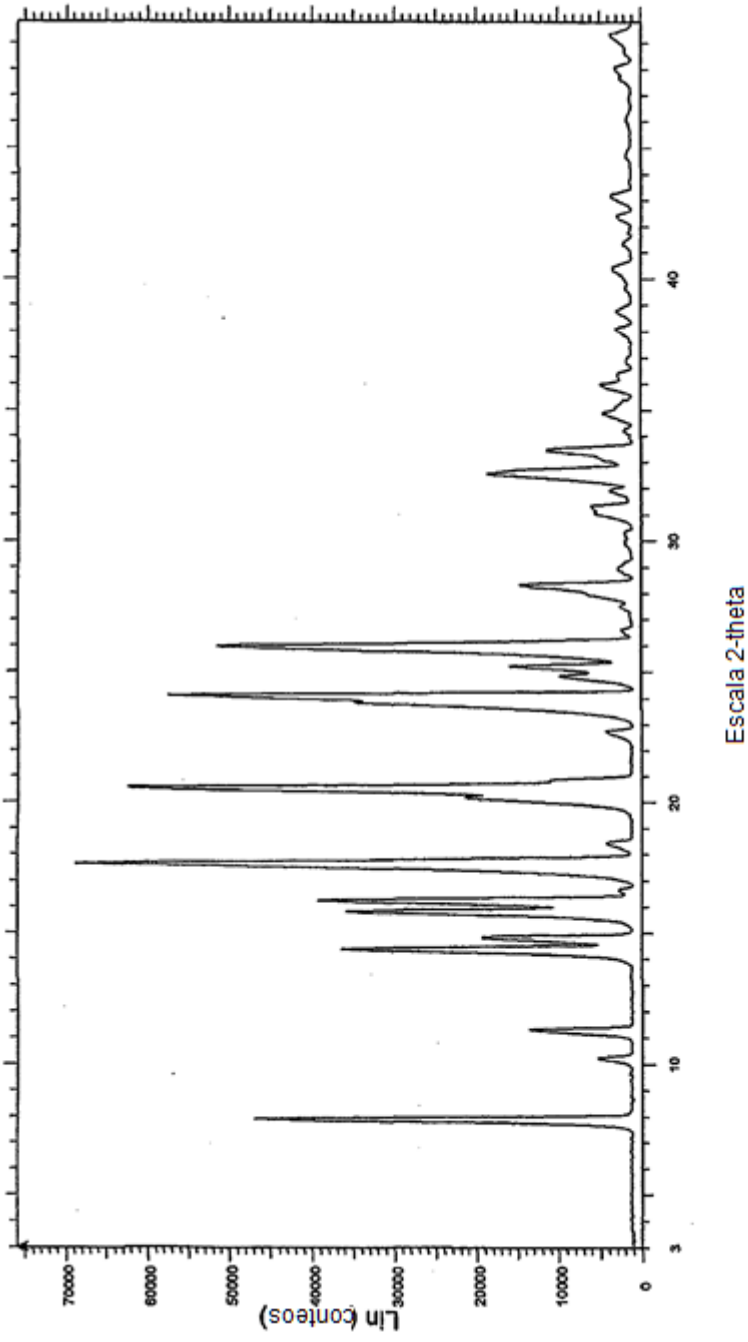


Figura 2

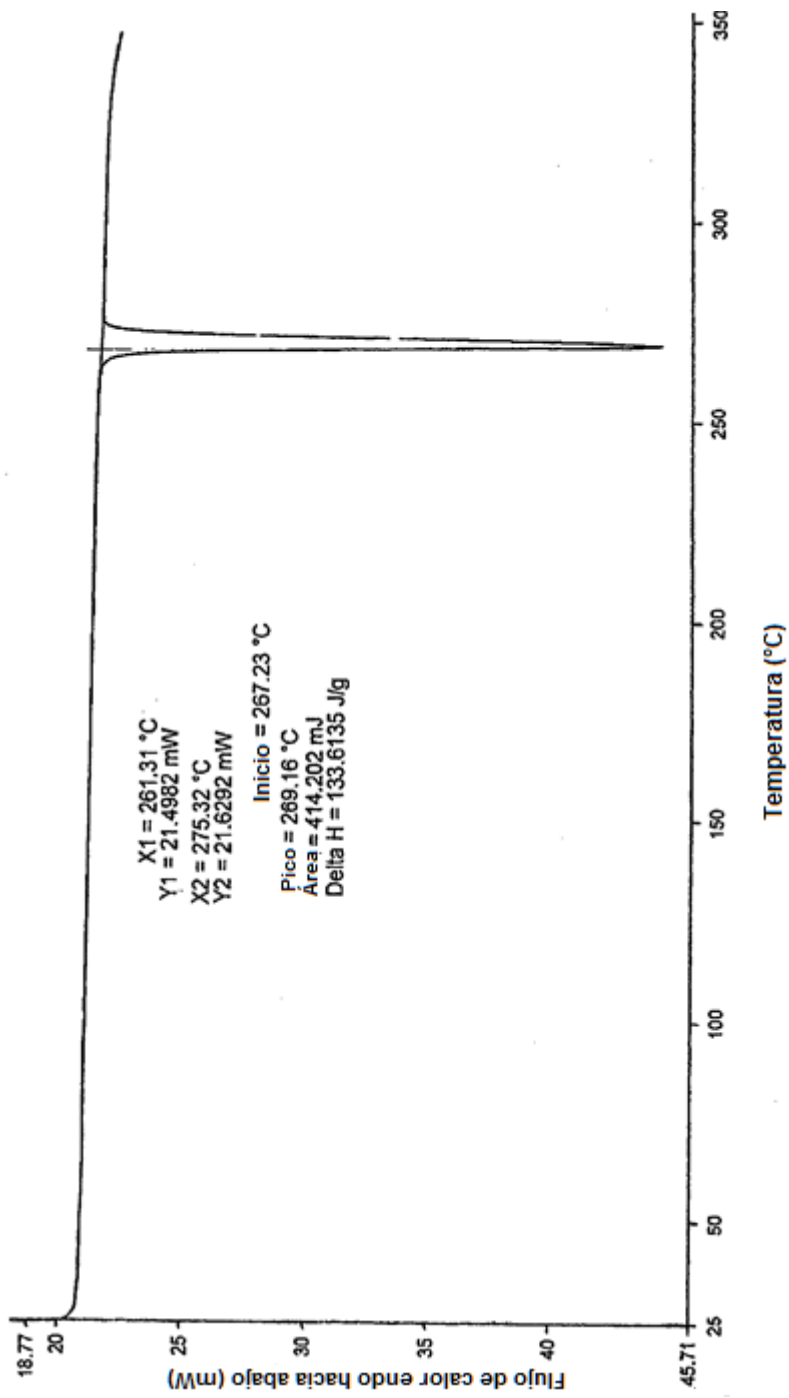


Figura 3

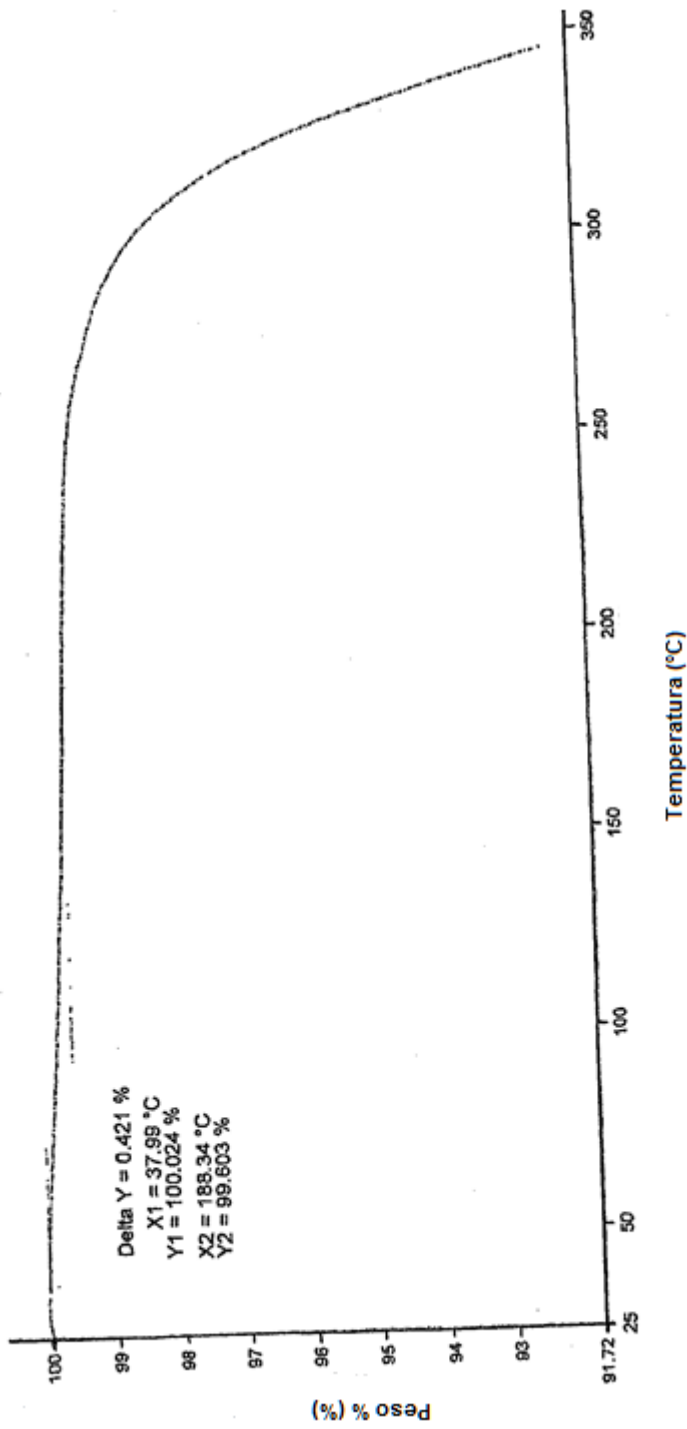


Figura 4