

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 727 705**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2010 PCT/IN2010/000128**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011 WO11111053**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2010 E 10725291 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.04.2019 EP 2545043**

54 Título: **Forma I de lenalidomida anhidra**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.10.2019

73 Titular/es:

**NATCO PHARMA LIMITED (100.0%)
Natco House Road No. 2 Banjara Hills
Hyderabad 500 033, Andhra Pradesh, IN**

72 Inventor/es:

**KONAKANCHI, DURGA PRASAD;
GONGALLA, BUCHAPPA;
SIKHA, KOTAYYA BABU;
KANDASWAMY, CHANDRASEKAR;
ADIBHATLA, KALI SATYA BHUJANGA RAO y
NANNAPANENI, VENKAI AH CHOWDARY**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 727 705 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

Forma I de lenalidomida anhidra

5 La presente invención se refiere a la forma I anhidra cristalina de lenalidomida, cuyo nombre químico es 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. La lenalidomida es un fármaco antineoplásico útil en el tratamiento de síndrome mielodisplásico. La invención también se refiere a un proceso para la preparación de la forma I polimórfica anhidra de lenalidomida.

10 **Estado de la técnica**

Se informan diversas formas polimórficas de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona (también denominada por su nombre genérico lenalidomida) en la solicitud de patente US 2005/0096351 A1 y la solicitud relacionada WO 2005/023192. En esta invención de patente, se ha informado de diversas formas polimórficas tales como la forma A, forma B, forma C, forma D, forma E, forma F, forma G y forma H. En la presente solicitud de patente se menciona la figura representativa de difractogramas de rayos X de polvo, DSC, termogramas de TGA y espectros de UV-visible de todas estas forma A a forma H polimórficas. También se informa en la presente solicitud de patente que la forma A polimórfica es la forma anhidra y no se da contenido de humedad. La forma polimórfica B es hemihidrato con contenido de humedad de 3,1 %. La forma C polimórfica es un hemisolvato de acetona y la forma D está solvatada con agua y acetonitrilo. La forma E es un dihidrato con un contenido de humedad de 11,9 %. La forma F es un material no solvatado y se obtiene por deshidratación completa de material de la forma E. La forma G también es una no solvatada y se obtiene suspendiendo la forma B y la forma E en disolvente de tetrahidrofurano. Los contenidos de agua para la forma F y G no se dan en la descripción y ejemplos. La forma H es un sólido cristalino hidratado con más de 0,25 moles de agua.

25 Forma A:

Los procesos de preparación de estas formas polimórficas también se dan en la descripción de patente muy brevemente. La condición de temperatura para la preparación de la forma A anhidra se da en la Tabla I de la patente anteriormente mencionada, calentando lenalidomida a 175 °C durante 1 hora. Estudios de interconversión muestran que la forma B normalmente se convierte en la forma A en un sistema de disolventes de tetrahidrofurano. Los experimentos de desolvatación muestran que tras calentar a 175 °C durante aproximadamente 5 min, la forma B normalmente se convierte en la forma A. También se menciona que la forma A se obtuvo por cristalización en diversos disolventes no acuosos que incluyen 1-butanol, acetato de butilo, etanol, acetato de etilo, metanol, metil etil cetona y tetrahidrofurano. La forma A es un sólido no solvatado cristalino que funde a aproximadamente 270 °C. También se da en el texto de patente que la forma A es no higroscópica y parece ser el polimorfo anhidro más termodinámicamente estable de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona.

40 Forma B:

La forma B, el hemihidrato, también se obtuvo por cristalización en los disolventes hexano, tolueno y agua. Se menciona en la descripción de patente que la forma B de lenalidomida es la forma polimórfica deseada para el principio activo (API) y esta forma se ha usado en la formulación de API en medicamento para estudios clínicos.

45 Se informan y reivindican en la solicitud de patente WO 2009/114601 A2 la forma polimórfica amorfa de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona y la sal de ácido metanosulfónico de lenalidomida. La figura representativa de difractogramas de rayos X de polvo, DSC y termogramas de TGA de la forma polimórfica amorfa se mencionan en la presente solicitud de patente. En los Ejemplos 3 y 4 se da el proceso de preparación de lenalidomida y sus difractogramas de rayos X de polvo (Fig. 7 y 8), pero no se reivindican.

50 Se informan y reivindican en la solicitud de patente WO 2009/111948 A1 sales de adición de ácido y sus formas polimórficas de 3-(4-amino-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona. Se dan las figuras representativas de difractogramas de rayos X de polvo y espectros de IR.

55 **Presente invención**

En la búsqueda para hallar nuevos polimorfos de lenalidomida, los presentes inventores encontraron sorprendentemente una forma anhidra estable, que se obtiene destilando parcialmente o completamente los disolventes alcohol isopropílico o disolventes de acetonitrilo que contienen lenalidomida o sus formas hidratadas a presión atmosférica normal o a presiones reducidas y también por destilación azeotrópica de tolueno, xileno y clorobenceno. La novedosa forma anhidra así obtenida es muy estable a temperatura ambiente (25-35 °C) y no absorbe agua o se convierte en ninguna de las formas hidratadas informadas. Después del almacenamiento durante más de un año a temperatura ambiente (25-35 °C), la forma anhidra no se convierte en ninguna forma hidratada tal como la forma B (hemihidrato) o la forma E. El contenido de humedad en el material azeotrópicamente destilado es siempre inferior a 0,1 %.

La forma anhidra de lenalidomida, en lo sucesivo denominada la forma I, se obtiene, después de finalizar la reducción catalítica del grupo nitro de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona y luego filtración del catalizador seguido por retirada del disolvente dimetilformamida, a vacío. La forma I también se puede obtener suspendiendo la torta húmeda de lenalidomida, que se obtiene directamente después de la filtración del catalizador de la masa de reacción, en disolventes tales como alcohol isopropílico y acetonitrilo, seguido por reducción o destilación completa de los disolventes a temperaturas que varían desde 65 °C hasta 110°C a vacío o sin vacío y luego secando finalmente a temperatura que varía desde 40 - 110 °C ya sea a vacío o sin vacío. También se obtiene la forma I polimórfica anhidra de lenalidomida por filtración y secado a temperatura que varía desde 40 - 110 °C ya sea a vacío o sin vacío después de destilar azeotrópicamente el disolvente tolueno completamente o parcialmente con o sin vacío, a temperaturas que varían desde 65 °C hasta 110 °C.

La forma I preparada por los métodos anteriormente mencionados tienen un patrón idéntico de p-XRD, IR, TGA y DSC.

La invención proporciona una forma anhidra cristalina de lenalidomida, que se caracteriza por un patrón de XRD de polvo que comprende los siguientes picos:

Ángulo 2-Theta °	Valor d Angstrom	% de intensidad %
7,879	11,21187	31,9
10,175	8,68633	14,9
11,269	7,84565	13,2
14,327	6,17721	71,0
14,825	5,97072	6,2
15,772	5,61449	20,3
16,277	5,44134	14,2
17,646	5,02198	27,3
20,099	4,41442	24,9
20,508	4,32723	100,0
22,703	3,91356	4,5
23,728	3,74678	41,9
24,098	3,69015	41,6
24,796	3,58779	7,9
25,230	3,52703	11,6
25,987	3,42594	31,9
28,320	3,14885	19,0
28,936	3,08320	4,5
31,338	2,85215	6,0
31,901	2,80303	4,3
32,595	2,74494	20,3
33,516	2,67156	9,7
38,133	2,35805	3,9

La invención también proporciona un proceso de producción de la forma anhidra cristalina de lenalidomida, comprendiendo el proceso:

a) bromación de la cadena lateral de 2-metil-3-nitro-benzoato de metilo con N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado a una temperatura en el intervalo desde 60 °C hasta 135 °C para obtener 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo;

b) obtención de sólido de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona por alquilación, seguido por ciclación de 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo con 3-amino-piperidin-2,6-diona en un disolvente;

c) obtención de lenalidomida por:

(i) hidrogenación catalítica de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, usando níquel Raney o paladio, en un disolvente a una temperatura desde 50 hasta 100,0 °C a presión o burbujeo de gas hidrógeno a presión atmosférica; o

(ii) hidrogenación de transferencia de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona usando un disolvente que es dimetilformamida, metanol, etanol, alcohol isopropílico o mezcla de estos disolventes a una temperatura desde 50 hasta 100,0 °C usando formiato de amonio o ácido fórmico como fuente de hidrógeno;

d) reacción de la lenalidomida en bruto con ácido clorhídrico diluido, y tratamiento con carbono activo para neutralizar la solución filtrada clara, ajuste del pH desde 7,5 hasta 8,0 con una base adecuada para precipitar la lenalidomida, filtración y lavado del precipitado con agua para retirar extractos inorgánicos;

e) o bien

(i) coger la lenalidomina húmeda en un disolvente que es alcohol isopropílico o acetonitrilo y aumentar la temperatura a reflujo, manteniendo a temperatura de reflujo, y destilar parcialmente el disolvente a presión

atmosférica o a vacío, enfriando la masa hasta 30 ± 5 °C; o bien
(ii) retirar el agua por destilación azeotrópica de un disolvente que es tolueno, un xileno o clorobenceno;

- f) filtración; y
5 g) secado a una temperatura de desde 40 hasta 110 °C ya sea a vacío o sin vacío para obtener la forma anhidra cristalina de lenalidomida.

Breve descripción de los dibujos

- 10 Aspectos específicos de la invención se pueden entender con referencia a las figuras adjuntas:
- La FIG. 1a y 1b proporcionan un patrón representativo de difracción de rayos X de polvo (PXRD) de la forma I anhidra de lenalidomida, preparado por el Ejemplo 5;
- 15 la FIG. 2 proporciona un espectro de IR representativo de la forma I anhidra de lenalidomida;
- la FIG. 3 proporciona un análisis termogravimétrico (TGA) representativo de la forma I anhidra de lenalidomida;
- 20 la FIG. 4 proporciona un termograma de calorímetro diferencial de barrido (DSC) representativo de la forma I anhidra de lenalidomida;
- las FIG. 5a y 5b proporcionan un patrón de difracción de rayos X de polvo (XRPD) representativo de la forma B, que se prepara por el Ejemplo 4;
- 25 la FIG. 6 proporciona un espectro de IR representativo de la forma B, que se prepara por el Ejemplo 4.

El proceso sintético para la lenalidomida empieza a partir de la bromación de la cadena lateral de 2-metil-3-nitrobenzoato de metilo con N-bromosuccinimida en un disolvente adecuado tal como cloroformo, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno o mezcla de estos disolventes a temperatura en el intervalo desde 60 °C hasta 135 °C para obtener 2-bromometil- 3-nitro-benzoato de metilo.

El sólido de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona se obtiene por alquilación, seguido por ciclación de 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo con d,1-3-aminoglutarimida en disolventes tales como dimetilformamida, metanol, etanol, acetonitrilo y mezcla de estos disolventes. La 3-(4-nitro-1-oxo-1, 3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona así obtenida tiene pureza de HPLC superior a 99,0 % y se lleva a la siguiente etapa sin más purificación.

Por hidrogenación catalítica de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en disolventes tales como dimetilformamida, metanol, etanol, alcohol isopropílico o mezcla de estos disolventes a temperatura 50-100,0 °C a presión o burbujeo de gas hidrógeno a presión atmosférica, luego filtración del catalizador seguido por destilación a alto vacío como se describe en el presente documento, se obtiene la forma I polimórfica de lenalidomida. La forma polimórfica I de lenalidomida también se puede obtener por hidrogenación de transferencia de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona usando los disolventes dimetilformamida, metanol, etanol, alcohol isopropílico o mezcla de estos disolventes a temperatura 50 - 100,0 °C usando formiato de amonio o ácido fórmico como fuente de hidrógeno. Los catalizadores de metal precioso usados en la hidrogenación son níquel Raney, paladio etc., seguido por filtración de catalizador y destilación del disolvente a alto vacío.

La pureza de la forma I polimórfica anhidra de lenalidomida obtenida por purificación a partir de tratamiento ácido-base, seguido por destilación en disolventes tales como los disolventes alcohol isopropílico o acetonitrilo es superior a 99,90 %, no superando ningún nivel individual de impurezas 0,10 %. El contenido de humedad es siempre inferior a 0,1 %. La forma I polimórfica anhidra de lenalidomida se caracteriza por RMN ¹H, RMN ¹³C y espectros de masas.

Los valores 2θ° de XRD de polvo de la forma A anhidra de lenalidomida informados en la solicitud de patente US 2005/0096351 A1 se comparan con los valores 2θ° de XRD de polvo de la forma polimórfica I informados en la presente invención y las diferencias se tabulan en la siguiente Tabla I.

Tabla I

Comparación de valores 2θ° entre la forma A y la forma I de la presente invención		
S. NO.	Valores 2θ° de la forma I de la presente invención	Valores 2θ° de la muestra de la patente (forma A)
01	7,793 (pico único)	Aproximadamente 8 (dos picos significativos)
02	10,120	
03	11,201	
04	14,285	
05	14,766	14,5
06	15,716	

(continuación)

Comparación de valores 2θ° entre la forma A y la forma I de la presente invención		
S. NO.	Valores 2θ° de la forma I de la presente invención	Valores 2θ° de la muestra de la patente (forma A)
07	16,173	16,0
08	17,586	17,5
09	18,375	
10	20,030	
11	20,493	20,5
12	22,648	
13	23,660	
14	24,029	24,0
15	24,747	
16	25,187	
17	25,910	26,0
18	28,261	
19	32,521	
20	33,485	
21	34,858	
22	43,170	

Descripción detallada para la preparación de la forma I de lenalidomida

- 5 La forma I polimórfica anhidra de lenalidomida también se puede preparar tomando la forma B o forma E hidratadas de lenalidomida en un disolvente tal como alcohol isopropílico o en acetonitrilo y aumentando la temperatura a reflujo. Después de mantener durante aproximadamente una hora, el disolvente se destila parcialmente a presión atmosférica. Se comprueba el contenido de humedad para el disolvente destilado y si se retira completamente la cantidad esperada de agua en la masa de reacción, se enfría la masa de reacción y se filtra el producto. Si fuera necesario, se puede retirar disolvente adicional por destilación parcial para expulsar el agua en el producto. Alternativamente, el disolvente se separa completamente por destilación del recipiente ya sea por destilación atmosférica o a vacío y, tras enfriarse un co-disolvente tal como hexano, heptano, ciclohexano, tolueno o acetato de etilo, se añade al residuo y el producto se suspende y filtra.
- 10
- 15 La forma I polimórfica de lenalidomida también se puede preparar tomando la forma hidratada de lenalidomida en un disolvente tal como tolueno, xileno o ciclohexano y el agua en el producto se separa completamente por destilación azeotrópica. Después de retirar el agua por destilación azeotrópica, se enfría la masa de reacción y se filtra el producto. Alternativamente, el disolvente se separa completamente por destilación del recipiente ya sea por destilación atmosférica o a vacío y tras enfriarse se añaden un codisolvente tal como hexano, heptano, alcohol isopropílico o acetato de etilo al residuo y el producto se suspende y filtra.
- 20

El producto húmedo filtrado se seca a una temperatura que varía desde 40 - 110 °C ya sea a vacío o sin vacío hasta que los disolventes residuales estén por debajo de los límites especificados.

- 25 La FIG. 1 muestra un patrón de P-XRD representativo de la forma I. El patrón se caracteriza por picos, preferentemente picos significativos, a (2θ) 7,793 (pico único distinto), 10,120, 11,201, 14,285, 14,766, 15,716, 16,173, 17,586, 18,375, 20,030, 20,493, 22,648, 23,660, 24,029, 24,747, 25,187, 25,910, 28,261, 32,521, 33,485, 34,858, 43,170.
- 30 Se proporcionan espectros de IR representativos, termogramas de DSC y termogramas de TGA en las FIGS. 2, 3 y 4, respectivamente.
- Se muestran características térmicas representativas de la forma la forma I polimórfica en la FIG. 2.
- 35 La curva de DSC de la forma A presenta una endoterma a aproximadamente 270 °C.
- Los datos de TGA no muestran pérdida de peso hasta aproximadamente 150 °C, que indica un material no solvatado o anhidro. La pérdida de peso por encima de 150 °C se atribuye a la decomposición.
- 40 El contenido de humedad de las muestras de la forma I preparadas es siempre inferior a 0,1 %.

Forma B

- 45 También se prepara por un método alternativo la forma de hemihidrato de lenalidomida (informada como la forma B polimórfica según la solicitud de patente US 2005/0096351 A1). Se hace reaccionar el sólido de lenalidomida en bruto obtenido después de la hidrogenación de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro- isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona con ácido clorhídrico diluido y se disuelve en agua. Se añade carbono activo y se filtra a través de lecho Hyflo. Se

neutraliza la solución filtrada clara y se ajusta el pH desde 7,5 hasta 8,0 con una base adecuada tal como solución de amoníaco o soluciones de hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio o amonio para conseguir que precipite la lenalidomida. Se filtra y se lava el precipitado con gran cantidad de agua para retirar los extractos inorgánicos. Se seca el producto húmedo en una estufa de vacío para obtener la forma de hemihidrato de lenalidomida con una pureza de HPLC superior a 99,9 %.

La etapa de hidrogenación se puede llevar a cabo usando paladio o níquel Raney como catalizador y se puede llevar a cabo a presión de hidrógeno en un hidrogenador o burbujeando gas hidrógeno en un reactor convencional a presión atmosférica. Y también la reducción de la etapa del grupo nitro también se puede llevar a cabo por transferencia usando paladio como catalizador y ácido fórmico o formiato de amonio como fuente de hidrógeno en un reactor convencional a presión atmosférica. Usando un reactor convencional en la hidrogenación de transferencia o en la hidrogenación catalítica con burbujeo de gas hidrógeno a presión atmosférica se puede evitar el uso de equipo de especialidad y caro, tal como recipiente hidrogenador a presión. Después de completarse la hidrogenación, el catalizador se filtra y la solución filtrada clara se neutraliza y ajusta al pH desde 7,5 hasta 8,0 con una base adecuada tal como disolución de amoníaco o soluciones de hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio o amonio para conseguir que precipite la lenalidomida. Se filtra y se lava el precipitado con gran cantidad de agua para retirar los extractos extractos inorgánicos. Se seca el producto húmedo en una estufa de vacío para obtener la forma de hemihidrato de lenalidomida con una pureza de HPLC superior a 99,9 %. La purificación de lenalidomida por tratamiento ácido-base es muy simple y barata. Este proceso no se informa en la bibliografía y es una novedosa etapa de purificación en la síntesis de lenalidomida. Este proceso es factible a escala comercial.

El proceso sintético para lenalidomida empieza a partir de la bromación de la cadena lateral de 2-metil-3-nitro-benzoato de metilo con N-bromosuccinimida en disolventes adecuados tales como cloroformo, dicloruro de etileno, tetracloruro de carbono, clorobenceno, 1,2-diclorobenceno o mezcla de estos disolventes a temperatura en el intervalo desde 60 °C hasta 135 °C para obtener 2-bromometil-3-nitro-benzoato. El producto obtenido es 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo que tiene una pureza de HPLC de más de 99,0 %.

El sólido de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3 dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona se obtiene por alquilación, seguido por ciclación de 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo con (d,1)-3-aminoglutarimida en disolventes tales como dimetilformamida, metanol, etanol, acetonitrilo y mezcla de estos disolventes. La 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona así obtenida tiene pureza de HPLC superior a 99,0 % y se lleva a la siguiente etapa sin más purificación.

La lenalidomida en bruto se obtiene por hidrogenación catalítica de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona en disolventes tales como dimetilformamida, metanol, etanol, alcohol isopropílico o mezcla de estos disolventes a temperatura 50 - 100,0 °C a presión o burbujeo de gas hidrógeno a presión atmosférica. La lenalidomida en bruto también se puede obtener por hidrogenación de transferencia de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona usando los disolventes dimetilformamida, metanol, etanol, alcohol isopropílico o mezcla de estos disolventes a temperatura 50 - 100,0 °C usando formiato de amonio o ácido fórmico como fuente de hidrógeno. Los catalizadores preciosos usados en la hidrogenación son níquel Raney, paladio, etc.

La pureza de la forma anhidra polimórfica de la lenalidomida obtenida por purificación a partir de tratamiento ácido-base, seguido por destilación en disolventes tales como los disolventes alcohol isopropílico o acetonitrilo, es superior a 99,90 % con cualquier impureza individual no superior a 0,10 %. El contenido de humedad es siempre inferior a 0,1 %. La forma anhidra polimórfica de la lenalidomida se caracteriza por RMN ¹H, RMN ¹³C y espectros de masas.

Los presentes inventores han comparado los valores 2θ° de XRD de polvo de muestras de la forma B de lenalidomida preparadas con los valores 2θ° de XRD de polvo para la forma B en la solicitud de patente US 2005/0096351 A1 y encontraron que ambos valores se corresponden exactamente. El espectro de IR también concuerda con el informado. El termograma de TGA y el espectro de DSC también son comparables con los de la muestra preparada por el procedimiento de la presente solicitud.

Estabilidad térmica de la forma I de lenalidomida

Se recoge la forma I de lenalidomida obtenida después de la temperatura de secado 65 a 75 °C a vacío, se somete a calentamiento a 95 a 105 °C en baño de aceite, se mantiene en rotavapor durante 7 días, se enfría hasta temperatura ambiente y la muestra se analiza por IR, RMN, XRPD (difracción de rayos X de polvo), DSC (calorimetría diferencial de barrido) y TGA (termogravimetría). No se observa cambio en los datos espectrales. También se determina el contenido de humedad para la muestra y se encuentra que es inferior a 1 %. No se observa cambio adicional en el perfil de impurezas.

Características térmicas representativas de la forma A se muestran en las FIG.

Los datos de TGA muestran una pequeña pérdida de peso de hasta aproximadamente 150 °C, que indica un material no solvatado. La pérdida de peso por encima de 150 °C se atribuye a la decomposición. Basándose en el

trabajo de los presentes inventores, la pérdida de peso entre 25 °C y 225 °C es 0,13 %.

La curva de DSC de la forma A presenta un endoterma a aproximadamente 266,64 °C.
Estudios de estabilidad acelerada

5 Se somete la muestra de la forma I de lenalidomida a estudios acelerados de estabilidad en las siguientes condiciones y se analiza en iniciales después de 1, 2, 3 y 6 meses.

10 Condición 1 - temperatura: 40 °C ± 2 °C
Humedad relativa: 75 % de HR ± 5%
Condición 1 - temperatura: 30 °C ± 2 °C
Humedad relativa: 65 % de HR ± 5 %

15 Los presentes inventores no han observado desviación importante en la calidad de las muestras analizadas de muestras iniciales después de 1, 2, 3 y 6 meses.

20 El contenido de humedad aumenta marginalmente desde 0,09 % en peso/peso hasta 0,21 % en peso/peso. No se observa aumento en el perfil de impurezas en la muestra de 1, 2, 3 y 6 meses. Así, en la condición de estrés anterior, la muestra de la forma I de lenalidomida no se convierte en ninguna de las formas polimórficas hidratadas, tales como la forma E hidratada y de dihidrato.

Estudios de disolución intrínseca y de solubilidad

Disolución

25 Se llevaron a cabo experimentos de disolución en un aparato de disolución ELECTROLAB-8 equipado con un controlador de temperatura ETC-112. Se usó un aparato de disolución intrínseco (aparato Woods). Las muestras se comprimieron a 2,0 toneladas métricas durante 1 min en prensa hidráulica de KBr, dando una superficie de muestra de 0,50 cm². Se usó para cada experimento un medio de disolución que consistía en 900 ml de tampón HCl, pH 1,8, con 1 % de laurilsulfato de sodio. El medio se desgasificó por filtración a vacío a través de un disco de filtro de nailon de 0,45 µm y se mantuvo a 37 °C. El aparato se rotó a 50 rpm para cada experimento. Se filtraron inmediatamente alícuotas usando filtros de jeringa de nailon de 0,45 µm. En algunos casos, se recuperaron los sólidos no disueltos y se analizaron por difracción de rayos X de polvo (XRPD).

35 Solubilidad

Se realizaron experimentos de solubilidad en equilibrio en un matraz redondo de tres bocas de 100 ml sumergido en un baño de aceite de temperatura constante mantenido a 25 °C. Se agitó una muestra sólida de 450 mg en 50 ml de medio de disolución (tampón HCl, pH 1,8, con 1 % de laurilsulfato de sodio) usando una varilla de agitación mecánica. Se filtraron alícuotas y se centrifugaron a 3500 rpm usando filtros de jeringa de nailon de 0,2 µm y se diluyeron inmediatamente 1 ml → 50 ml, luego 5 ml → 25 ml con medio de disolución. En algunos casos, se recuperaron los sólidos no disueltos y se enviaron a estudios de difracción de rayos X de polvo (XRPD).

45 Resultados:

Se realizaron tanto experimentos de solubilidad como de disolución en un medio de tampón HCl, pH 1,8, que contenía 1 % de laurilsulfato de sodio. Se estimó que las solubilidades eran 3,15 mg/ml para la forma I y 3,28 mg/ml para la forma B, respectivamente. Se estimó que la velocidad de disolución de la forma B era 0,250 mg/min/cm².

50 Mientras que las solubilidades de tanto la forma I como la forma B son similares, existe una alta velocidad de disolución que se puede observar en la forma I en comparación con la forma B

Ensayo de humedad

55 Se sometieron la forma anhidra de lenalidomida, junto con dos lotes (0812/006 & 0812/007 &), al ensayo de humedad.

Parte experimental

60 Se usaron NaBr, NH₄Cl, KOH, Na₂HPO₄ como solución saturada a temperatura 25,1 °C, 25 °C, 24,7 °C, 26,8 °C y humedad 84 %, 79 %, 23 %, 93 %, respectivamente, a contenido inicial de agua de 0,08 %.

Resultado

65 El contenido de agua después del ensayo de humedad fue 0,21 % en peso/peso, 0,13 % en peso/peso, 0,12 % en peso/peso, 0,10 % en peso/peso, respectivamente.

Por tanto, se observa que la humedad no tiene impacto sobre el contenido de humedad de la forma I.

Formulación

5 Se encapsula la puestra de API de la forma I de lenalidomida y se compara con las cápsulas REVLIMID. XRPD (difractometría de polvo de rayos X) del material encapsulado de la forma I de lenalidomida muestra un pico distinto al valor $2\theta^\circ$ 7,786.

10 Un pico distinto al valor $2\theta^\circ$ de 7,786 es un pico característico de la forma I de lenalidomida.

15 La forma polimórfica de la forma I de lenalidomida no cambia incluso después de la encapsulación. También se toman espectros de XRPD de material encapsulado sin API de la forma I de lenalidomida y se borran los principales valores $2\theta^\circ$ con los espectros de XRD de las cápsulas y se comparan los principales picos con cápsulas REVLIMID y se encuentra que los picos no se corresponden.

20 El contenido de humedad del material encapsulado de lenalidomida preparado con la forma I tiene 0,08 %, donde las cápsulas REVLIMID tienen 2,35 %

El contenido de humedad también muestra que la forma I polimórfica no cambia a ninguna de la forma hidratada, y por tanto es estable.

Densidad aparente

Los presentes inventores observaron la siguiente densidad aparente para tres lotes

25 I. Lote N° - 0812/005

Densidad no asentada - 0,278 g/ml

Densidad asentada - 0,465 g/ml

30 II. Lote N° - 0812/006

Densidad no asentada - 0,286 g/ml

Densidad asentada - 0,481 g/ml

35 III. Lote N° - 0812/006

Densidad no asentada - 0,286 g/ml

Densidad asentada - 0,481 g/ml

Lo siguiente son los ejemplos para la preparación de la novedosa forma I polimórfica y forma B polimórfica.

Ejemplos:

40 1. Preparación de 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo:

En un matraz redondo de 4 bocas de 2,0 l, se cargaron 100,0 g de 2-metil-3-nitro benzoato de metilo, 8,3 g de AIBN, 272,0 g de N-bromosuccinimida y 1,5 l de clorobenceno bajo una atmósfera de nitrógeno. Se aumentó la temperatura de la masa de reacción hasta 90 - 95 °C. Se mantuvo la masa bajo temp de mantenimiento, de 90-95 °C, durante aproximadamente 6 h. El progreso de la reacción se monitoriza por CCF. Después de que se cumpliera la CCF, enfriar la masa hasta la temperatura 25 a 30 °C. Se filtró la masa y se lavó con cloruro de metileno. Se lavó la fase orgánica con agua DM en dos porciones. Se lavó la fase orgánica con solución acuosa saturada de bicarbonato sódico. Se lavó la fase orgánica con solución saturada de bicarbonato sódico. Se secó la fase orgánica sobre sulfato de sodio y se filtró. El disolvente se separó completamente por destilación a vacío. El peso de aceite en bruto es 120,0 g. Al aceite en bruto anterior se cargaron 600,0 ml de n-hexano. Se agitó a temp. de 25-30 °C durante 1 h. Se enfrió la masa de reacción a temperatura de hasta 0 - 5 °C y se mantuvo durante 20-30 minutos Se filtró el material y se lavó con 100 ml de hexano. El peso del material húmedo es 110,0 g. Se secó el compuesto húmedo a 40 - 50 °C hasta que se obtuvo peso constante.

55 Peso seco del compuesto - 100,0 g

Espectros de RMN ^1H : valores δ -4,00 (s, OCH₃), 5,15 (s, CH₂), 7,52-7,56 (t, Ar-H), 7,95- 7,97 (d, Ar-H), 8,10-8,11 (d, Ar-H).

60 Espectros de RMN ^{13}C : valores δ -22,69 (CH₂Br), 53,02 (OCH₃), 127,77 (Ar-C), 129,08 (Ar-C), 132,3 (Ar-C), 1327,57 (Ar-C), 134,66(Ar-C), 150,50 (Ar-C), 165,80 (C=O),

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

65 En un matraz redondo de 4 bocas secado de 2,0 l equipado con un condensador, un embudo de adición y burbujeador de gas nitrógeno con agitación, se cargaron 50,0 g de 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo, 29,2 g

de 3-amino-piperidin-2,6-diona racémica y 835,0 ml de DMF. Se cargó trietilamina a la masa de reacción a 25-35 °C en aproximadamente 30-45 min. Se aumentó la temperatura de la masa hasta 95-100 °C. Se mantuvo la masa de reacción a 95-100 °C durante 6-6 ½ h bajo una atmósfera de nitrógeno. El progreso de la reacción se monitoriza por CCF.

Se vertió la masa de reacción lentamente en 2,6 l de agua DM a 25-35 °C con agitación, en aproximadamente 30-45 min. Se mantuvo la masa de reacción a 25-35 °C durante 60-90 min con agitación. Se filtró el material a vacío, se lavó la torta húmeda con 215,0 ml de agua DM, se secó por aspiración el material. Se secó el material húmedo en una estufa a 60-65 °C durante 4-5 horas. El peso del material seco es 30,0 g.

3. Preparación de material de calidad industrial de lenalidomida

En un matraz redondo de 4 bocas de 5,0 l, se cargaron 100,0 g de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona, 10,0 g de 10 % de Pd/C y 3200 ml de DMF bajo una atmósfera de nitrógeno. Se agitó la masa y aumentó la temperatura de la masa de reacción hasta 60 - 65 °C. Empezó el burbujeo de gas hidrógeno en la masa de reacción a temperatura 60 - 65 °C durante 6 horas. Se monitorizó el progreso de la reacción por CCF. Se enfrió la masa hasta la temperatura 25 a 30 °C. Se filtró el catalizador Pd/C a vacío de planta en presencia de atmósfera de nitrógeno y se lavó con dimetilformamida; se transfirió Pd/C húmedo a una bolsa de polietileno para la recuperación. Se separó por destilación el disolvente de fase orgánica anterior completamente a vacío por debajo de 60 °C. Se cargaron acetato de etilo 800 ml (Lote I) a la masa y se agitó durante 60 min. Se filtró el sólido y se lavó con 200 ml de acetato de etilo (Lote II). Se secó el material húmedo anterior en una estufa a temperatura 65-75 °C durante 120-180 min. El peso seco del compuesto es 78,0 g.

4. Purificación de lenalidomida para conseguir el material de forma B

En un matraz redondo de 4 bocas de 1,0 l, se cargaron 20 g de lenalidomida en bruto y 600 ml de agua DM (Lote I). Se mantuvo la agitación a la temperatura 25-35 °C durante 5-10 min. Se añadió HCl conc. a la masa a 25-35 °C (se debe ajustar el pH de la masa a 1-1,5). Se mantuvo la masa a temperatura 25-35 °C durante 10-15 min. Después de observarse la formación de solución transparente, se cargó carbono a la masa. Se mantuvo la masa a la temperatura 25-35 °C durante 10-15 min. Se filtró la masa sobre lecho Hyflow a vacío de planta y se lavó con agua DM. Se transfirió sobre el filtrado a un matraz redondo de 4 bocas de 1,0 l, se añadió solución de amoníaco al filtrado y se ajustó el pH de la masa hasta 8-9. Se mantuvo la masa a temperatura 25-35 °C durante 60-90 min. Se filtró la masa a vacío de planta y se lavó con 10 ml de agua DM, se secó por aspiración. Peso seco: 18,0 g.

Se secó el material húmedo en una secadora a temp 60-70 °C durante 1,5 a 2,0 h a vacío. La muestra se analiza para contenido de humedad, espectros de IR, DSC y XRD de polvo.

Los resultados se corresponden exactamente con los de los valores informados en la solicitud de patente US 2005/0096351 para la forma B polimórfica.

5. Purificación de lenalidomida para conseguir el material de forma I.

En un matraz redondo de 4 bocas de 500 ml, se cargó el material seco anterior (del Ejemplo 4) e IPA (200,0 ml). Se elevó la temperatura de la masa de reacción hasta 80 °C. Se mantuvo la masa a temperatura 80-85 °C durante 90-120 min. Empezó la destilación de IPA usando aparato de destilación descendente [hasta que el aumento de MC en la masa y el IR de la muestra se corresponda con la muestra anhidra STD]. Se enfrió la masa hasta la temperatura 25 a 30 °C. Se mantuvo la masa hasta temperatura 25-35 °C durante 60-90 min. Se filtró la masa a vacío de planta, se lavó la torta húmeda con 10 ml de IPA y se secó por aspiración durante 10 min. Se secó el material hasta temperatura 65-75 °C durante 2-3 h. El peso secado del compuesto es 14,5 g. La muestra secada se analiza para el contenido de humedad, espectros de IR, TGA, DSC y XRD de polvo.

XRD de polvo: Valor 2θ 7,793, un pico único distinto. También son picos significativos 5 observados a valores 2θ 10,175, 11,269, 14,327, 15,772, 16,277, 17,646, 20,099, 20,508, 23,728, 24,098, 25,230, 25,987, 28,320, 32,595,

Termograma de DSC: Pico máximo - 266,64 °C

Termograma de TGA: La pérdida de peso entre 25 °C y 225 °C es 0,13 %

Espectros de IR: 3409,0, 3345,0, 3092,2, 1706,5, 1674,0, 1605,7, 1341,3, 1242,6, 1209,5, 882,0, 745,1 cm^{-1}

REIVINDICACIONES

1. Una forma anhidra cristalina de lenalidomida, que se caracteriza por un patrón de XRD de polvo que comprende los siguientes picos:

5

Ángulo 2-Theta °	Valor d Angstrom	% de intensidad %
7,879	11,21187	31,9
10,175	8,68633	14,9
11,269	7,84565	13,2
14,327	6,17721	71,0
14,825	5,97072	6,2
15,772	5,61449	20,3
16,277	5,44134	14,2
17,646	5,02198	27,3
20,099	4,41442	24,9
20,508	4,32723	100,0
22,703	3,91356	4,5
23,728	3,74678	41,9
24,098	3,69015	41,6
24,796	3,58779	7,9
25,230	3,52703	11,6
25,987	3,42594	31,9
28,320	3,14885	19,0
28,936	3,08320	4,5
31,338	2,85215	6,0
31,901	2,80303	4,3
32,595	2,74494	20,3
33,516	2,67156	9,7
38,133	2,35805	3,9

2. Un proceso de producción de una forma anhidra cristalina de lenalidomida según la reivindicación 1, comprendiendo el proceso:

- 10 a) bromación de la cadena lateral de 2-metil-3-nitro-benzoato de metilo con N-bromosuccinimida en un disolvente a una temperatura en el intervalo desde 60 °C hasta 135 °C para obtener 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo;
- b) obtención de sólido de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona por alquilación, seguido por ciclación de 2-bromometil-3-nitro-benzoato de metilo con 3-amino-piperidin-2,6-diona en un disolvente;
- 15 c) obtención de lenalidomida por:
- i) hidrogenación catalítica de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona usando níquel Raney o paladio en un disolvente a una temperatura de desde 50 hasta 100,0 °C a presión o burbujeo de gas hidrógeno a presión atmosférica; o
- 20 ii) hidrogenación de transferencia de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piperidin-2,6-diona usando un disolvente que es dimetilformamida, metanol, etanol, alcohol isopropílico o una mezcla de estos disolventes a una temperatura de desde 50 hasta 100,0 °C usando formiato de amonio o ácido fórmico como fuente de hidrógeno;
- 25 d) reacción de la lenalidomida en bruto con ácido clorhídrico diluido, tratamiento con carbono activo para neutralizar la solución filtrada clara, ajuste del pH desde 7,5 hasta 8,0 con una base para precipitar lenalidomida, y filtración y lavado del precipitado con agua para retirar los extractos inorgánicos;
- e) o bien:
- 30 i) coger la lenalidomina húmeda en un disolvente que es alcohol isopropílico o acetonitrilo y aumentar la temperatura a reflujo, manteniendo una temperatura de reflujo, y destilar parcialmente el disolvente a presión atmosférica o a vacío, y enfriar la masa hasta 30 ± 5 °C; o bien
- ii) eliminar el agua por destilación azeotrópica de un disolvente que es tolueno, un xileno o clorobenceno;
- 35 f) filtración; y
- g) secado a una temperatura de desde 40 hasta 110 °C ya sea a vacío o sin vacío para obtener la forma anhidra cristalina de lenalidomida.

Figura 1a. Espectro de XRD de polvo de la muestra de forma I de lenalidomida preparada por el Ejemplo 5

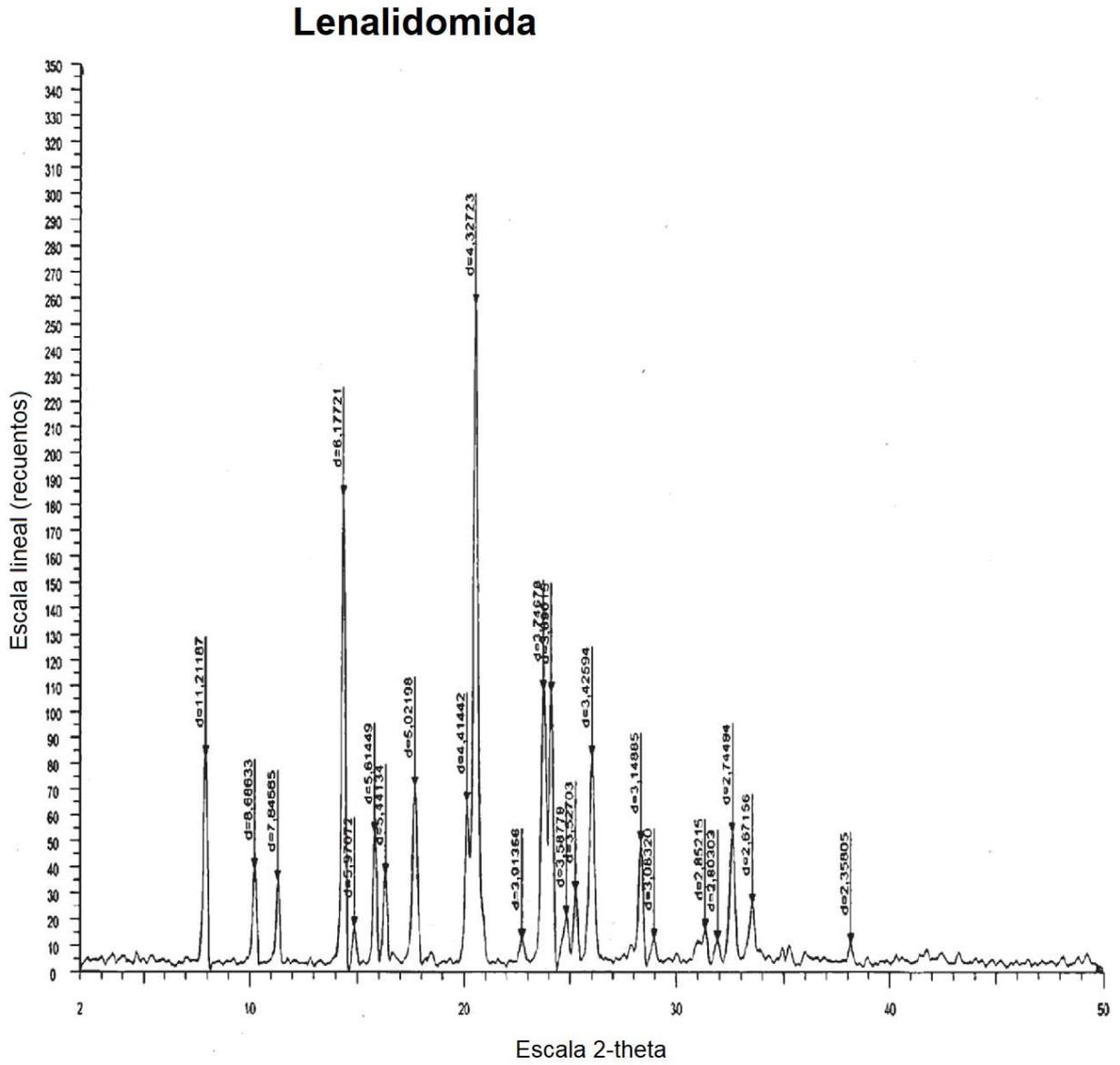


Figura 1b. Valores 2 θ del espectro de XRD de polvo de la muestra de forma I de lenalidomida (en grados) preparada por el Ejemplo 5

<u>Ángulo 2-Theta°</u>	<u>Valor d Angstrom</u>	<u>% de intensidad %</u>
7,879	11,21187	31,9
10,175	8,68633	14,9
11,269	7,84565	13,2
14,327	6,17721	71,0
14,825	5,97072	6,2
15,772	5,61449	20,3
16,277	5,44134	14,2
17,646	5,02198	27,3
20,099	4,41442	24,9
20,508	4,32723	100,0
22,703	3,91356	4,5
23,728	3,74678	41,9
24,098	3,69015	41,6
24,796	3,58779	7,9
25,230	3,52703	11,6
25,987	3,42594	31,9
28,320	3,14885	19,0
28,936	3,08320	4,5
31,338	2,85215	6,0
31,901	2,80303	4,3
32,595	2,74494	20,3
33,516	2,67156	9,7
38,133	2,35805	3,9

Figura 2. Espectro de IR de la muestra de forma I de lenalidomida preparada por el Ejemplo 5

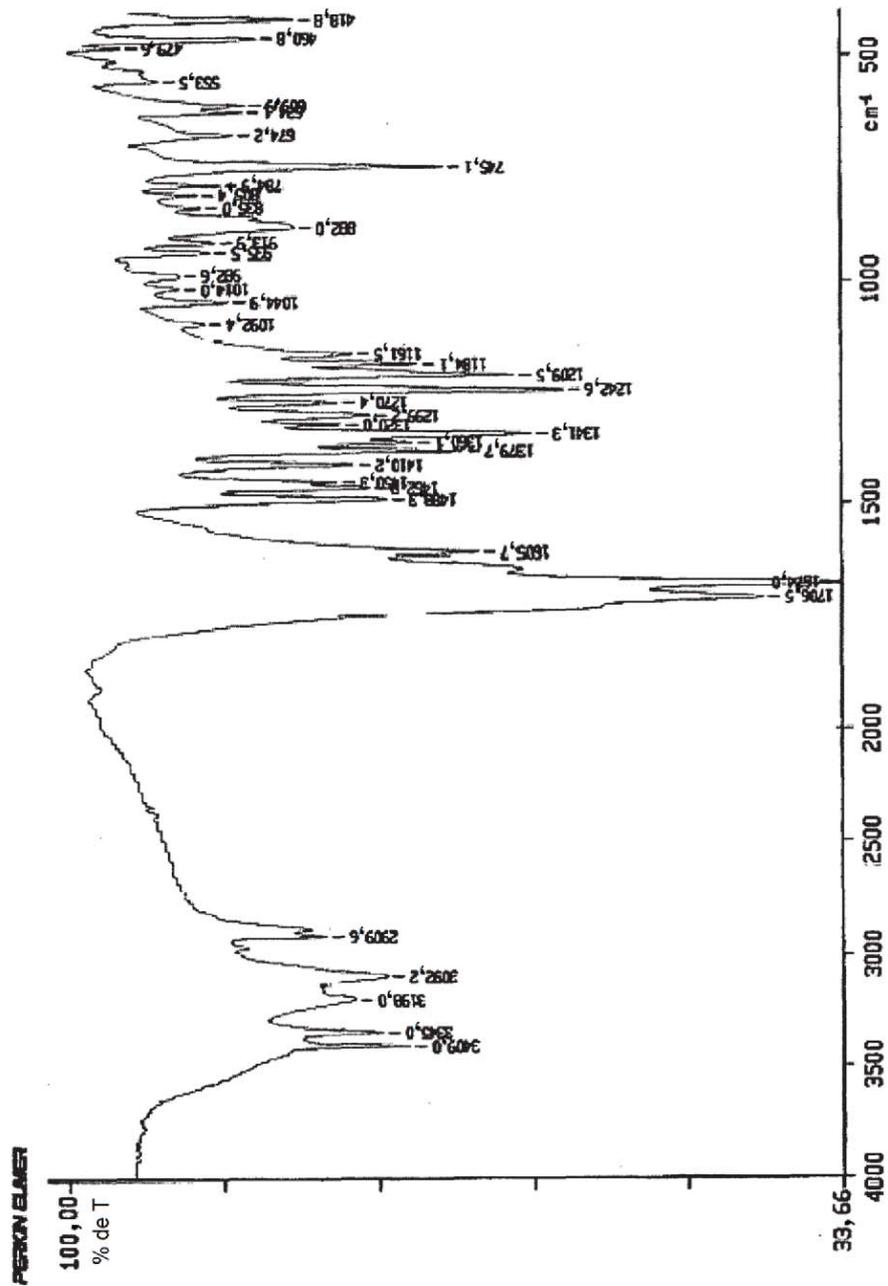


Figura 3. Termograma de DSC de la muestra de forma I de lenalidomida preparada por el Ejemplo 5

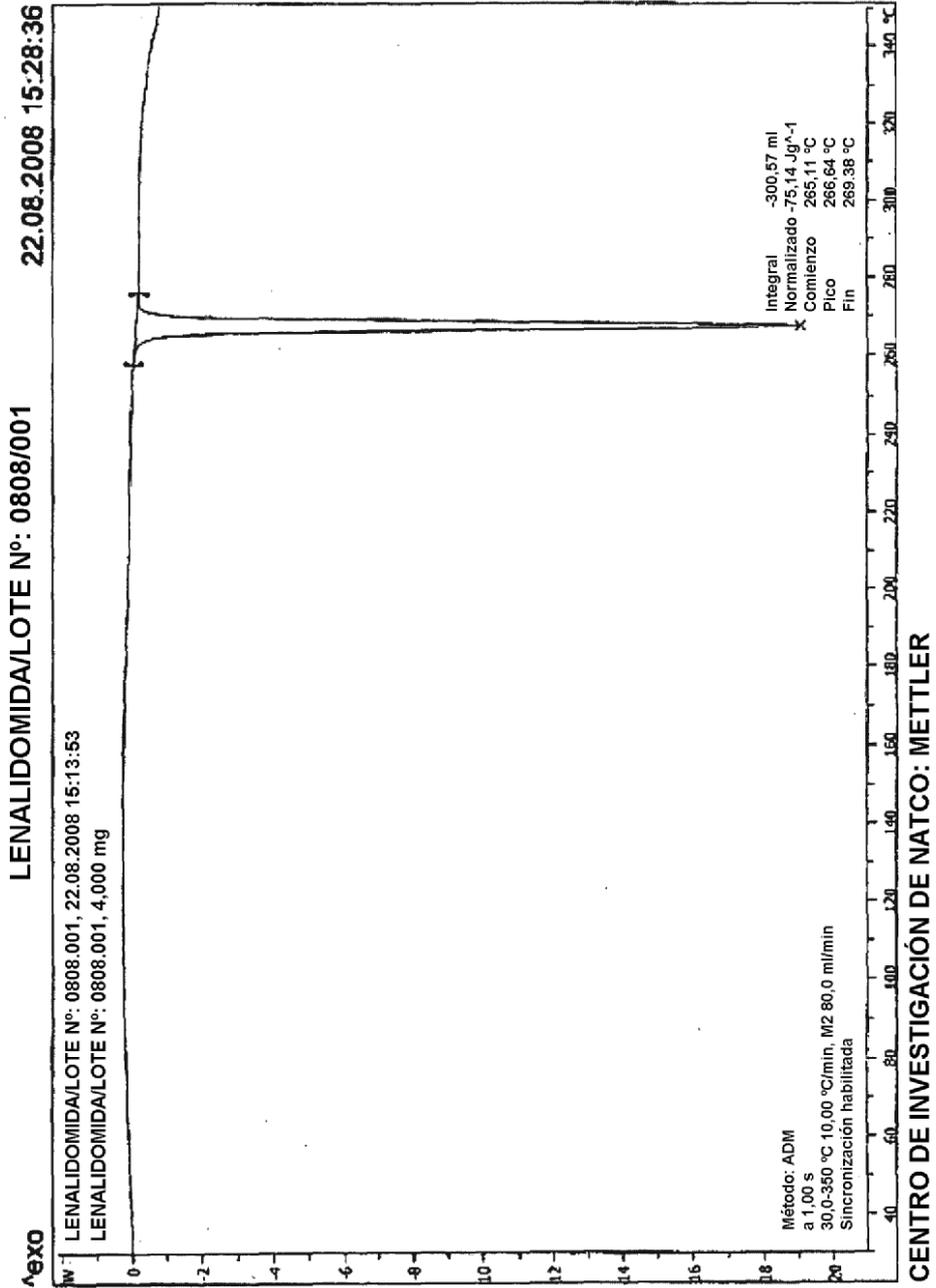


Figura 4: Termograma termogravimétrico de la muestra de forma I de lenalidomida preparada por el Ejemplo 5

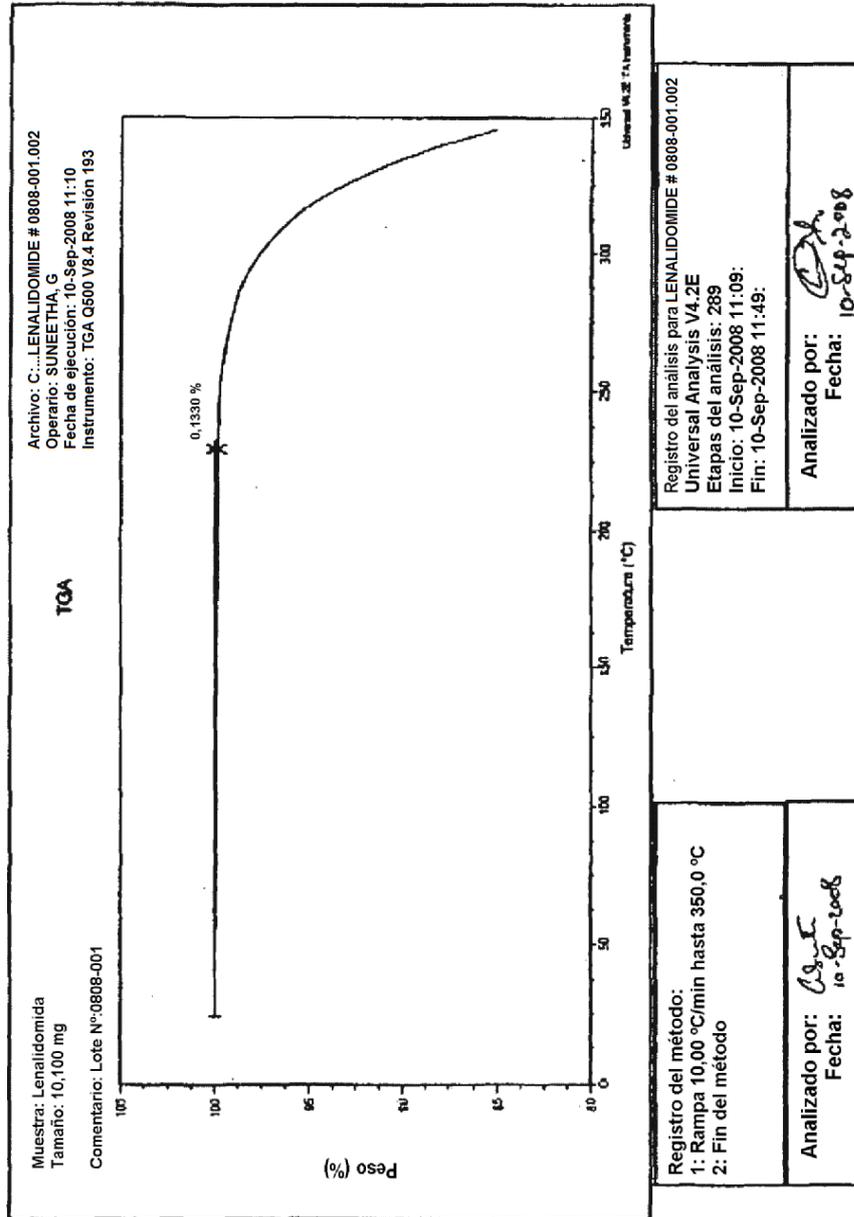


Figura 5a: Espectros de P-XRD de la muestra de forma B de lenalidomida preparada por el Ejemplo 4

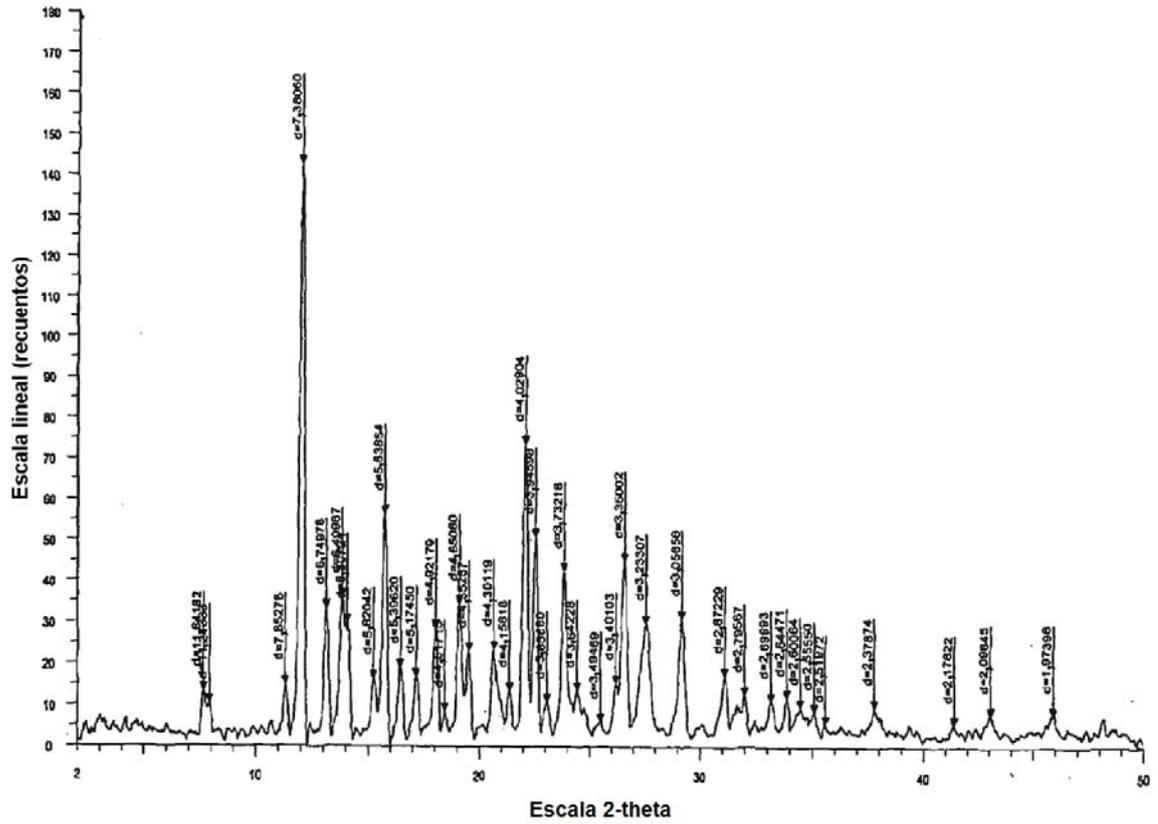


Figura 5b: Valores 2θ de espectros de P-XRD de polvo de la muestra de forma B de lenalidomida preparada por el Ejemplo 4

<u>Ángulo</u> <u>2-Theta°</u>	<u>Valor d</u> <u>Angstrom</u>	<u>% de intensidad</u> <u>%</u>
7,588	11,64182	9,0
7,857	11,24333	6,9
11,259	7,85276	10,1
11,982	7,38060	100,0
13,106	6,74978	23,1
13,804	6,40987	24,9
14,030	6,30724	20,5
15,210	5,82042	11,1
15,704	5,63854	39,4
16,414	5,39620	13,0
17,122	5,17450	11,4
18,009	4,92179	19,6
18,403	4,81715	5,6
19,068	4,65060	23,9
19,483	4,55257	15,8
20,633	4,30119	16,1
21,351	4,15818	9,1
22,044	4,02904	51,4
22,514	3,94598	35,4
23,042	3,85680	7,2
23,822	3,73216	29,5
24,419	3,64228	9,2
25,467	3,49469	3,8
26,181	3,40103	10,5
26,587	3,35002	31,3
27,567	3,23307	20,6
29,194	3,05656	21,3
31,112	2,87229	11,7
31,988	2,79567	8,5
33,154	2,69993	7,5
33,867	2,64471	7,9
34,459	2,60064	6,3
35,087	2,55550	5,6
35,602	2,51972	3,4
37,789	2,37874	6,4
41,420	2,17822	3,4
43,071	2,09845	5,2
45,937	1,97398	5,2

Figura 6. Espectro de IR de la muestra de forma B de lenalidomida preparada por el Ejemplo 4

