

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 733 813**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2015 PCT/EP2015/068774**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.02.2016 WO16026785**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2015 E 15749841 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2019 EP 3183244**

54 Título: **Proceso para preparar una forma cristalina de lenalidomida**

30 Prioridad:

19.08.2014 WO PCT/EP2014/067637

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

03.12.2019

73 Titular/es:

**SYNTHON BV (100.0%)
Microweg 22
6545 CM Nijmegen, NL**

72 Inventor/es:

**CASTULIK, JAKUB;
VYKLIČKY, LIBOR y
JELINEK, ZDENEK**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 733 813 T3

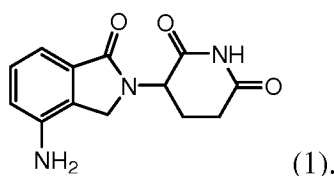
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 para preparar una forma cristalina de lenalidomida

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a un proceso mejorado para preparar el compuesto lenalidomida, Especialmente en su forma A cristalina específica.



10

La lenalidomida de fórmula (1) es un compuesto farmacéuticamente activo que antagoniza el factor de necrosis tumoral α y se cree que eleva los niveles de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico. La lenalidomida y varios análogos estructurales son útiles en el tratamiento de una amplia gama de afecciones, incluidas las enfermedades autoinmunes y el cáncer.

15

Las composiciones farmacéuticas comercializadas que comprenden lenalidomida como principio activo son cápsulas duras. Son comercializadas con la marca Revlimid por Celgene.

20 En el presente documento a continuación, el nombre lenalidomida se usará como el nombre genérico para 3-(4-amino-1-oxo-1, 3-dihidro-2H-isoindol-2-il)piperidina-2,6-diona racémica, a menos que se indique lo contrario.

La lenalidomida la desveló por primera vez en el documento WO98/03502 Celgene Company.

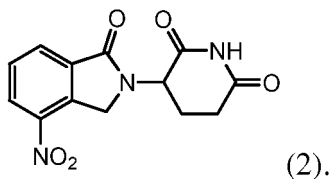
25 El documento WO2005/023192 describe varias formas de lenalidomida en estado sólido: las formas cristalinas A, B, C, D, E, F, G, H, el documento WO2010/061209 desvela lenalidomida cristalina anhidra, el documento WO2011/034504 desvela, Forma I, el documento CN101817813 desvela la Forma IV, el documento WO2011/111053 desvela la Forma I, el documento CN102453021 desvela una Forma 1, el documento CN102453020 desvela la Forma II, el documento WO2012/127493 desvela la forma H1 y el documento
30 WO2009/114601 desvela la lenalidomida amorfa.

Entre las formas de lenalidomida en estado sólido, la forma cristalina A del documento WO2005/023192 es preferida en la industria farmacéutica ya que es suficientemente estable, cristalina y no higroscópica, con una buena capacidad de procesamiento y compatibilidad con excipientes farmacéuticos en particular, para preparar formas de
35 dosificación en estado sólido.

Los procesos para la preparación de la forma A de lenalidomida se han desvelado en varios documentos de la técnica anterior.

40 el documento WO2005/023192 desvela, sin ningún detalle, un proceso para la preparación de la forma A por cristalización de lenalidomida en bruto a partir de varios disolventes no acuosos que incluyen 1-butanol, acetato de butilo, etanol, acetato de etilo, metanol, metiletilcetona y tetrahidrofurano.

45 La lenalidomida puede prepararse, en general, mediante una reducción del grupo nitro en 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-piperidindiona de fórmula (2),



50 El documento WO2011/027326 desvela un proceso que comprende hidrogenación del compuesto de fórmula (2) en N,N-dimetilformamida y, opcionalmente, metanol en presencia de Pd/C, mediante hidrógeno a la presión de 50-60 psi. La mezcla de reacción se filtró y el disolvente del filtrado se separó por destilación. Después de agitar el sólido residual en metanol o 2-propanol, se obtuvo lenalidomida. El inconveniente de este proceso es la necesidad de una etapa de destilación, El uso de un segundo disolvente para la cristalización de la forma A de lenalidomida y el uso de

una alta presión de hidrógeno para la etapa de hidrogenación.

El documento WO2011/033468 desvela un proceso de hidrogenación de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-piperidindiona de fórmula (2) en N,N-dimetilformamida en presencia de Pd/C con hidrógeno a la presión de 50-60 psi. Después de la reacción, la N,N-dimetilformamida se separa por destilación y la lenalidomida en forma cristalina A se obtiene suspendiendo el residuo de evaporación con acetato de metilo o mediante cristalización en 2-metoxietanol. La desventaja de este proceso es también la necesidad de una etapa de destilación, El uso de un segundo disolvente para la cristalización de la forma A de lenalidomida y el uso de una alta presión de hidrógeno para la etapa de hidrogenación.

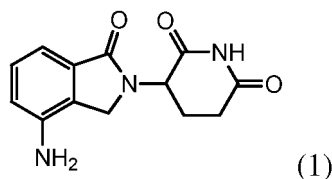
Los procedimientos para la preparación de formas sólidas de lenalidomida también se desvelan en las solicitudes IN47CHE2006 y WO2010/100476.

Aunque se conocen en la técnica varios procesos de producción para preparar la forma cristalina A de lenalidomida, sigue siendo deseable una mejora en este sentido.

Breve descripción de la invención

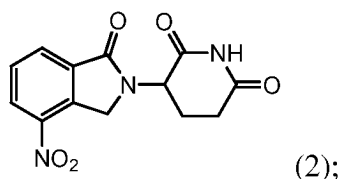
La presente invención se refiere al descubrimiento de un proceso sencillo para fabricar la forma cristalina A de lenalidomida, como se define más adelante en el presente documento, que es eficaz en un entorno de producción fiable a escala industrial sin la necesidad de utilizar recipientes a presión. El proceso de la invención se realiza en un recipiente de reacción convencional a presión atmosférica, sin necesidad de trabajar con hidrógeno y catalizador de la hidrogenación. La lenalidomida cristalina deseada precipita directamente de la mezcla de reacción filtrada, sin necesidad de reemplazar el disolvente de reacción por un disolvente de cristalización.

El primer objetivo es un proceso para la preparación de la forma cristalina A de la lenalidomida de fórmula (1),



caracterizado por un patrón de difracción de polvo XRPD que comprende los picos en aproximadamente 7,89, 14,35, 14,83, 15,81, 16,23, 20,12, 23,78, 24,09, 25,96 grados 2 theta, cuando se mide con radiación CuK α 1 ($\lambda = 1,54060$ Å), que comprende:

1. Reducción de 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il)-2,6-piperidindiona de fórmula (2) con un agente reductor en un disolvente mixto que comprende una mezcla de metanol y N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida,



en el que el contenido de N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida en el disolvente mixto está entre 20-40 % (v/v).

2. Filtrar la mezcla a una temperatura que no descienda por debajo de 60 °C

3. Ajustar la cantidad de agua en la mezcla a 0,4 - 0,6 % (v/v)

4. Enfriar la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 25 °C.

5. Aislamiento de la forma A de lenalidomida.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra el difractograma de rayos X en polvo (XRPD) de la Forma A de lenalidomida que se puede obtener mediante el proceso desvelado de acuerdo con el Ejemplo 2.

Descripción detallada de la invención

El proceso de la presente invención es particularmente útil para fabricar la Forma A cristalina de lenalidomida. A lo largo de la divulgación y las reivindicaciones, la "Forma A" de lenalidomida es una forma cristalina caracterizada por

un patrón de difracción de polvo XRPD que comprende, entre otros, los picos a aproximadamente 7,89, 14,35, 14,83, 15,81, 16,23, 20,12, 23,78, 24,09, 25,96 grados 2 theta ($\pm 0,2$ grados 2 theta). Dicho patrón se puede obtener cuando se mide con radiación $\text{CuK}\alpha 1$ ($\lambda = 1,54060\text{\AA}$). El patrón de XRPD de la Forma A de lenalidomida obtenido mediante el proceso de la presente invención corresponde sustancialmente al desvelado para la Forma A de lenalidomida en el documento WO2005/023192. "Corresponde sustancialmente" significa cubrir variaciones/diferencias en el patrón que un experto en la técnica no entendería que representan una diferencia en la estructura cristalina, más bien diferencias en la técnica y preparación de la muestra.

La Forma A de lenalidomida producida por el proceso de la presente invención tiene una excelente uniformidad de lote a lote en el tamaño y forma de los cristales formados. De acuerdo con un aspecto particular de la invención, los cristales de la Forma A de lenalidomida producidos por el proceso de la presente invención están, preferentemente sustancialmente libres de otras formas cristalinas de lenalidomida. A este respecto, la expresión "sustancialmente libre" significa que menos del 10 % y, más preferentemente, menos del 5 % de otras formas cristalinas están presentes en el producto precipitado y/o aislado que comprende la Forma A de lenalidomida.

El material de partida para el procedimiento de la invención es el compuesto 3-(4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro 2H-isindol-2-il)-2,6-piperidindiona de fórmula (2). El compuesto está disponible comercialmente o puede producirse de acuerdo con procedimientos conocidos, por ejemplo, de acuerdo con lo desvelado en el documento WO98/03502.

En la primera etapa del proceso de la presente invención, el compuesto de fórmula (2) se combina, preferentemente con agitación, con un agente reductor, un disolvente mixto que comprende metanol y N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, en el que el contenido de N,N-dimetilformamida de N,N-dimetilacetamida en el disolvente mixto está entre 20-40 %, preferentemente, entre 25-33 % (v/v), más preferentemente entre 26-30 % (v/v) y, lo más preferentemente, entre 27-29 % (v/v).

Los ejemplos del agente reductor son cinc en combinación con ácido acético, cinc en combinación con HCl, estaño en combinación con HCl o hierro en combinación con HCl. El compuesto (2) también puede reducirse utilizando hidrógeno en presencia de un catalizador de la hidrogenación, por ejemplo, platino, níquel, iridio y rutenio. Una combinación de cinc y ácido acético se usa, preferentemente, como agente reductor.

La concentración del compuesto (2) en el disolvente mixto está ventajosamente entre 0,09 y 0,30 mmol/ml, preferentemente, entre 0,09 y 0,12 mmol/ml.

Cinc metálico y ácido acético, preferentemente ácido acético glacial, también se combinan con el disolvente mixto, preferentemente a una temperatura entre 5 °C y 35 °C. La relación molar entre el compuesto de fórmula (2) y el cinc está entre 1:3 y 1:8, preferentemente entre 1: 4 y 1:7 y, lo más preferentemente, 1:7. La relación molar entre el compuesto de fórmula (2) y el ácido acético está entre 1:6 y 1:10, preferentemente entre 1:7 y 1:9, más preferente 1:7,5. El cinc es, preferentemente, un material en polvo con un tamaño de partícula inferior a 150 μm .

La mezcla anterior también puede comprender, preferentemente, agua, normalmente en una cantidad de entre 0,1-0,5 % (v/v), preferentemente 0,14-0,3 % (v/v) (calculado con respecto al volumen de ácido acético). El agua se puede incluir en cualquiera de los reactivos en la mezcla de reacción (por ejemplo, en ácido acético) o se puede añadir intencionadamente a la mezcla.

La mezcla se calienta a una temperatura entre 5 °C y la temperatura de reflujo de la mezcla, preferentemente entre 45-68 °C y, lo más preferentemente, 60-65 °C y se agita durante el tiempo necesario para realizar la reducción del compuesto de partida de fórmula (2) en lenalidomida, preferentemente durante 10-60 minutos, lo más preferentemente durante aproximadamente 15 minutos. La conversión del compuesto de fórmula (2) puede monitorizarse mediante técnicas analíticas convencionales, por ejemplo, mediante HPLC.

En la segunda etapa, la etapa de aislamiento, la mezcla de la etapa 1 se filtra mientras está caliente, preferentemente a una temperatura que no descienda por debajo de 60 °C, a través de equipos de filtración adecuados. Se puede aplicar cualquier técnica de filtración convencional. Opcionalmente, la torta de filtro que comprende el agente reductor sin reaccionar y los productos secundarios insolubles se lava con agua o metanol para completar la separación de las fracciones deseadas y no deseadas.

Cabe señalar que el agua es un producto secundario de la reacción del compuesto (2) con un agente reductor en la etapa 1. Por lo tanto, el filtrado de la etapa de aislamiento 2 comprende más agua que la mezcla de reacción de partida en la etapa 1. La cantidad de agua en el filtrado desempeña algún papel. En presencia de mayores cantidades de agua, las formas hidratadas de lenalidomida se pueden producir por precipitación de la mezcla. En presencia de cantidades más bajas de agua y a concentraciones más altas de N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida, una forma solvatada de lenalidomida (solvato de lenalidomida N,N-dimetilformamida o solvato de lenalidomida N,N-dimetilacetamida) puede precipitar de la mezcla. Sin embargo, se prefiere no obstante que el producto de la reacción sea la forma cristalina A, ventajosamente sustancialmente libre de otras formas de lenalidomida en estado sólido. Por tanto, es aconsejable controlar el contenido de agua, metanol, N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida en el filtrado y ajustar sus cantidades con respecto al propósito previsto.

Tras la filtración, el filtrado se enfría, opcionalmente con agitación, en el que la Forma A cristalina de lenalidomida precipita de la solución. La mezcla se enfría, preferentemente, a una temperatura inferior a 25 °C. Más preferentemente, la mezcla se siembra mediante cristales de siembra de la forma A de lenalidomida con enfriamiento.

El producto precipitado se puede aislar de la mezcla mediante técnicas convencionales, por ejemplo, filtrado o centrifugado, y se puede lavar y secar.

Si se produce una forma distinta a la Forma A mediante el proceso anterior, tal forma se puede convertir opcionalmente en la forma A, por ejemplo, mediante recristalización en condiciones conocidas *per se*.

Por ejemplo, el solvato de lenalidomida N,N-dimetilformamida o el solvato de lenalidomida N,N-dimetilacetamida se pueden convertir en la Forma A usando suspensión de solvato de lenalidomida N,N-dimetilformamida o solvato de lenalidomida N,N-dimetilacetamida en un disolvente alcohólico, preferentemente en n-butanol y agitación de la mezcla durante el tiempo necesario para transformar el solvato de lenalidomida N,N-dimetilformamida o el solvato de N,N-dimetilacetamida en la Forma A.

La Forma A de lenalidomida preparada por el proceso de la presente invención puede formularse y usarse en composiciones farmacéuticas. Por ejemplo, una composición farmacéutica adecuada puede comprender la Forma A de lenalidomida y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La Forma A de lenalidomida preparada por el proceso de la presente invención es adecuada para el tratamiento de una amplia gama de afecciones, incluyendo enfermedades autoinmunes y cáncer. En particular, es útil en el tratamiento del mieloma múltiple, el tratamiento de pacientes con anemia dependiente de transfusión debido a síndromes mielodisplásicos de riesgo bajo o intermedio 1 asociados con una anomalía citogenética aislada de delección de 5q cuando otras opciones terapéuticas son insuficientes o inadecuadas y tratamiento del linfoma difuso de células B grandes. Normalmente, las cantidades efectivas varían de 2,5 mg a 7,5 mg, expresadas como la cantidad de lenalidomida base, al día.

30

La invención se describirá adicionalmente con referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

35 Ejemplo 1

Se pesaron 3- (4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) -2,6-piperidindiona (20 g, 69,1 mmol) y polvo de cinc (18,46 g, 277 mmol) a un matraz de 1 l de tres bocas equipado con agitador magnético, condensador y entrada de argón. Se añadieron metanol (460 ml) y N,N-dimetilformamida (160 ml). La suspensión gris resultante se mezcló con ácido acético (31,1 ml, 553 mmol, contenido de agua 0,15 % (v/v)) y la mezcla se calentó a 65 °C (baño). Una vez que la reacción alcanzó la temperatura interna de reacción 65 °C, la mezcla se agitó durante 15 minutos.

Después de 15 minutos, la mezcla se filtró en caliente en un matraz limpio de tres bocas y la solución transparente azulada resultante se agitó a 20-25 °C. La suspensión se enfrió espontáneamente a 30 °C durante 1 hora y luego se agitó a 20-25 °C durante las siguientes 10 horas.

La suspensión se agitó a -5 °C durante 3 horas, cuando se separó por filtración y la torta de filtración se lavó con agua (3 x 40 ml) y metanol enfriado (2 x 30 ml), dando un polvo blanco de lenalidomida. El producto se secó durante 2 horas (45 °C, extracción con nitrógeno), dando la Forma A de lenalidomida (15 g, 84 % de rendimiento, 100 % de pureza por HPLC) como un polvo blanco.

50 Ejemplo 2

Se pesaron 3- (4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) -2,6-piperidindiona (1,65 kg, 5,70 mol) y polvo de cinc (2,67 kg, 40,83 mol) a metanol (35,10 l) y N,N-dimetilformamida (11,811). La suspensión resultante se mezcló con ácido acético (2,58 kg, p.a.) y la mezcla se calentó a 60 °C (baño). Una vez que la reacción alcanzó la temperatura interna de reacción 60 °C, la mezcla se agitó durante 15 minutos.

Después de 15 minutos, la mezcla se filtró en caliente, se añadieron 0,75 l de metanol y 0,11 de N,N-dimetilformamida y la mezcla se agitó a 20-25 °C durante 7 horas.

La suspensión se agitó a -5 °C durante 5 horas, cuando se separó por filtración y la torta de filtración se lavó con agua (2x5 l) y metanol enfriado (2x6,311) dando un polvo blanco de lenalidomida. El producto se secó durante 3 horas (70 °C, extracción con nitrógeno), dando lenalidomida en Forma A (1,1 kg, rendimiento del 74 %, 99,99 %, 99,88 % de pureza por HPLC) como un polvo blanco.

65

Luego se obtuvo un XRPD (presentado en la figura 1) que corresponde a la Forma A de lenalidomida utilizando las siguientes condiciones de medición:

Difractómetro Bruker-AXS D8 Vario con geometría $\Theta/2\Theta$ (modo de reflexión), equipado con un detector Vantec PSD

Ángulo de inicio (2θ):	2,0°
Ángulo final (2θ):	35,0°
Ancho del paso de barrido:	0,02°
Tiempo del paso de barrido:	entre 0,2-2,0 segundos
Tipo de radiación:	Cu
Longitudes de onda de radiación:	1,5406Å ($K\alpha$ 1), monocromador primario utilizado
Ranura de salida:	6,0 mm
Ranura de enfoque:	0,2 mm
Hendidura de divergencia:	Variable (V20)
Hendidura antidispersión:	11,8 mm
Hendidura de recepción:	20,7 mm

5

Ejemplo 3

Se pesaron 3- (4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) -2,6-piperidindiona (60 g, 207,44 mmol) y polvo de cinc (97 g, 1483,63 mmol) a metanol (1153,5 ml) y N,N-dimetilformamida (459,3 ml). La suspensión resultante se mezcló con ácido acético (88 g, p.a.) y la mezcla se calentó a 73,8 °C (baño) durante 15 minutos.

10

La mezcla se filtró en caliente y la solución resultante se agitó a 20-25 °C durante 10 horas.

15

La suspensión se agitó a 0 °C durante 2 horas. La suspensión se separó por filtración y la torta del filtro se lavó con agua (3 x 240 ml) y metanol enfriado (2x272 ml) dando un polvo blanco de lenalidomida. El producto se secó durante 3 horas (65 °C, extracción con nitrógeno), dando la Forma A de lenalidomida (30,94 g, 57,5 % de rendimiento, pureza por HPLC de 99,13 %) como un polvo blanco.

Ejemplo 4

20

El solvato de lenalidomida N,N-dimetilformamida (0,305 g, 1,176 mmol) se pesó en un vial de reacción de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió N-butanol (5 ml). El vial se sumergió en un baño de aceite y se calentó a 85 °C (baño) con agitación durante 3 horas. La mezcla se enfrió después a 20-25 °C y el material sólido se aisló por succión y se lavó con n-butanol (5 ml). La lenalidomida se obtuvo en la forma A (99 % de rendimiento, la pureza de la forma A de lenalidomida obtenida corresponde a la pureza de la lenalidomida de partida N,N-dimetilformamida solvato de partida).

25

Ejemplo 5

30

El solvato de lenalidomida N,N-dimetilformamida (0,305 g, 1,176 mmol) se pesó en un vial de reacción de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió 2-propanol (5 ml). El vial se sumergió en un baño de aceite y se calentó a 85 °C (baño) con agitación durante 3 horas. Las mezclas se enfriaron después a 20 - 25°C y el material sólido se aisló por succión y se lavó con 2- propanol (5 ml). La lenalidomida se obtuvo en la forma A (99 % de rendimiento, la pureza de la forma A de lenalidomida obtenida corresponde a la pureza de la lenalidomida de partida N,N-dimetilformamida solvato de partida).

35

Ejemplo 6

40

Se pesaron 3- (4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) -2,6-piperidindiona (3 g, 10,4 mmol) y polvo de cinc (2,79 g, 42,67 mmol) a un matraz de 1 l de tres bocas equipado con agitador magnético, condensador y entrada de argón. Se añadieron metanol (39 ml) y N,N-dimetilacetamida (14 ml). La suspensión gris resultante se mezcló con ácido acético (5,04 g, 84 mmol, contenido de agua 0,15 % (v/v)) y la mezcla se calentó a 65 °C (baño). Una vez que la reacción alcanzó la temperatura interna de reacción 65 °C, la mezcla se agitó durante 30 minutos.

45

Después de 30 minutos, la mezcla se filtró en caliente en un matraz limpio de tres bocas y la solución transparente azulada resultante se agitó a 20-25 °C. La suspensión se enfrió espontáneamente a 30 °C durante 1 hora y luego se agitó a 20-25 °C durante las siguientes 10 horas.

50

La suspensión se agitó a -5 °C durante 3 horas, cuando se separó por filtración y la torta de filtración se lavó con agua (3 x 40 ml) y metanol enfriado (2 x 30 ml), dando un polvo blanco de lenalidomida. El producto se secó durante 2 horas (45 °C, extracción con nitrógeno), dando la Forma A de lenalidomida (1,34 g, 50 % de rendimiento, 98 % de

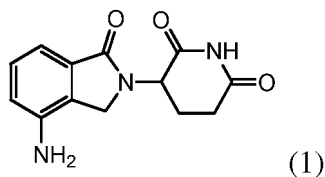
pureza por HPLC) como un polvo blanco.

Ejemplo 7

- 5 El solvato de lenalidomida N,N-dimetilacetamida (0,5 g, 1,444 mmol) se pesó en un vial de reacción de 10 ml equipado con una barra de agitación magnética. Se añadió N-butanol (5 ml). El vial se sumergió en un baño de aceite y se calentó a 85 °C (baño) con agitación durante 3 horas. La mezcla se enfrió después a 20-25 °C y el material sólido se aisló por succión y se lavó con n-butanol (5 ml). La lenalidomida se obtuvo en la forma A (99 % de rendimiento, la pureza de la forma A de lenalidomida obtenida corresponde a la pureza de la lenalidomida de partida,
- 10 el solvato de N-dimetilacetamida).

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para preparar lenalidomida cristalina en forma A de fórmula (1)

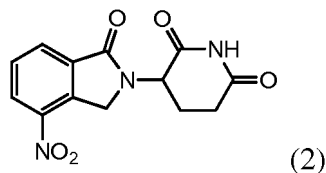


5

caracterizado por un patrón de difracción de polvo XRPD que comprende los picos en aproximadamente 7,89, 14,35, 14,83, 15,81, 16,23, 20,12, 23,78, 24,09, 25,96 grados 2 theta, cuando se mide con radiación CuK α 1 (λ = 1,54060 Å), comprendiendo el proceso:

10

a. Reducción de 3- (4-nitro-1-oxo-1,3-dihidro-2H-isoindol-2-il) -2,6-piperidindiona de fórmula (2) con un agente reductor en un disolvente mixto que comprende una mezcla de metanol y N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida,



15

en donde el contenido de N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida en el disolvente mixto está entre el 20-40 % (v/v).

20

b. Filtrar la mezcla a una temperatura que no descienda por debajo de 60 °C

c. Ajustar la cantidad de agua en la mezcla al 0,4 - 0,6 % (v/v)

d. Enfriar la mezcla de reacción a una temperatura inferior a 25 °C.

e. Aislamiento de la forma A de lenalidomida.

25

2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el contenido de N,N-dimetilformamida o N,N-dimetilacetamida en el disolvente mixto está entre el 25-33 % (v/v).

3. El procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, en el que el agente reductor es cinc y ácido acético.

30

4. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la relación molar entre el compuesto de fórmula (2) y el ácido acético está entre 1:6 y 1:10.

5. El proceso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la relación molar entre el compuesto de fórmula (2) y el ácido acético es 1:7,5.

35

6. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que la relación molar entre el compuesto de fórmula (2) y el cinc está entre 1:3 y 1:8.

7. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en el que la relación molar entre el compuesto de fórmula (2) y el cinc es 1:7.

40

8. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la concentración del compuesto (2) en el disolvente mixto está entre 0,09 y 0,30 mmol/ml.

9. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que la concentración del compuesto (2) en el disolvente mixto está entre 0,09 y 0,12 mmol/ml.

45

10. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que la mezcla de reacción en la etapa de reducción comprende agua en una cantidad entre el 0,1 y el 0,5 % (v/v) con respecto al volumen de ácido acético.

50

FIGURA 1

