(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 742 196**

(51) Int. Cl.:

***C07K 5/103*** (2006.01)
***A61P 35/00*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2015** **PCT/IB2015/059239**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2016** **WO16088031**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2015** **E 15820884 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019** **EP 3227312**

(54) Título: **Un procedimiento para la purificación de carfilzomib**

(30) Prioridad:

**02.12.2014 IN 3510DE2014**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**13.02.2020**

(73) Titular/es:

**FRESENIUS KABI ONCOLOGY LIMITED (100.0%)**
**B- 310, Som Datt Chambers - I, Bhikaji Cama Place**
**New Delhi 110066, IN**

(72) Inventor/es:

**PANDEY, MANEESH KUMAR;**
**TIWARI, RAJ NARAYAN;**
**SOKHI, SARBJOT SINGH;**
**SINGH, GOVIND;**
**LAHIRI, SASWATA y**
**CABRI, WALTER**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 742 196 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

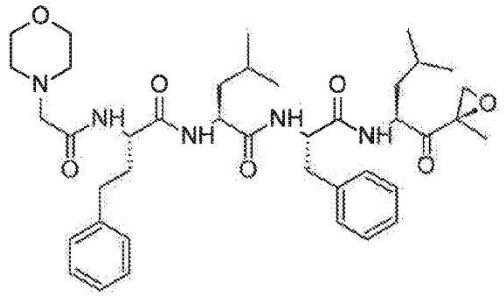
Un procedimiento para la purificación de carfilzomib

### Campo de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para purificar carfilzomib y, en particular, reducir la impureza de acetamida formada generalmente durante la síntesis de carfilzomib.

### Antecedentes de la invención

El carfilzomib, (2S)-N-{(1S)-1-bencil-2-[((1S)-3-metil-1-{[(2R)-2-metiloxiran-2-il]carbonil}butil)amino]-2-oxoetil}-4-metil-2-({(2S)-2-[(morfolin-4-ilacetil)amino]-4-fenilbutanoil}amino)pentanamida, se representa por la fórmula I:

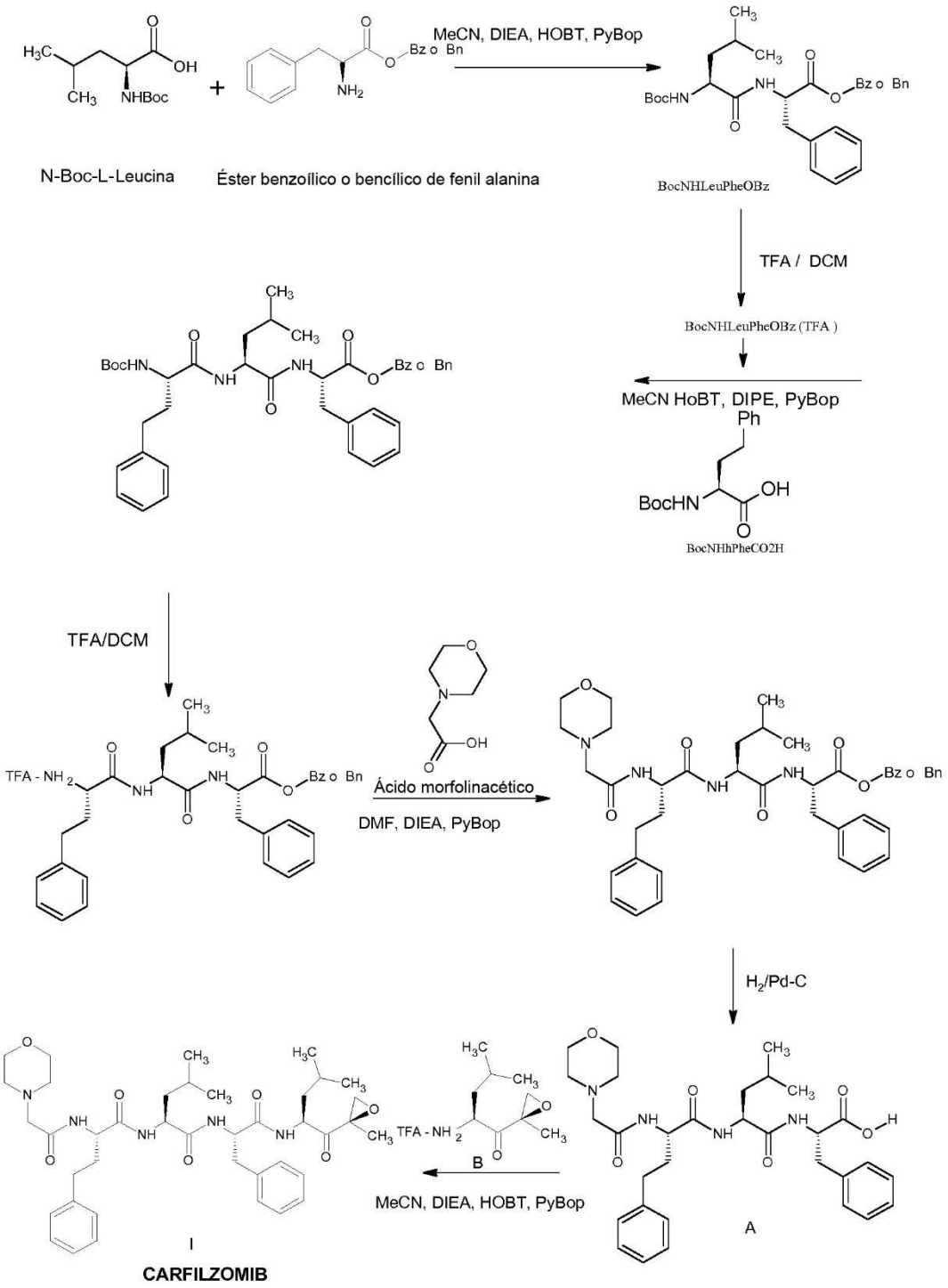


**Fórmula I**

El carfilzomib (CFZ, comercializado con el nombre comercial Kyprolis, Onyx Pharmaceuticals, Inc.) es una tetrapéptido epoxicetona y un inhibidor selectivo del proteasoma. Es un análogo de la epoxomicina.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) lo autorizó el 20 de julio de 2012 para uso en asociación con lenalidomida y dexametasona en pacientes con mieloma múltiple recidivante, que hayan recibido de una a tres líneas previas de terapia. También está indicado para uso en pacientes con mieloma múltiple que hayan recibido al menos dos terapias previas, incluyendo el tratamiento con bortezomib y una terapia inmunomoduladora y hayan demostrado progreso de la enfermedad en un periodo de 60 días desde la terminación de la última terapia. El carfilzomib como se representa por la fórmula I se describe primero en la Patente Internacional WO 05105827 / Patente Estadounidense US número 7,417,042.

En las Patentes Estadounidenses números 7,417,042; 7,232,818 y 8,207,297 se describe un procedimiento para la preparación de carfilzomib. El esquema se resume a continuación en el esquema 1:

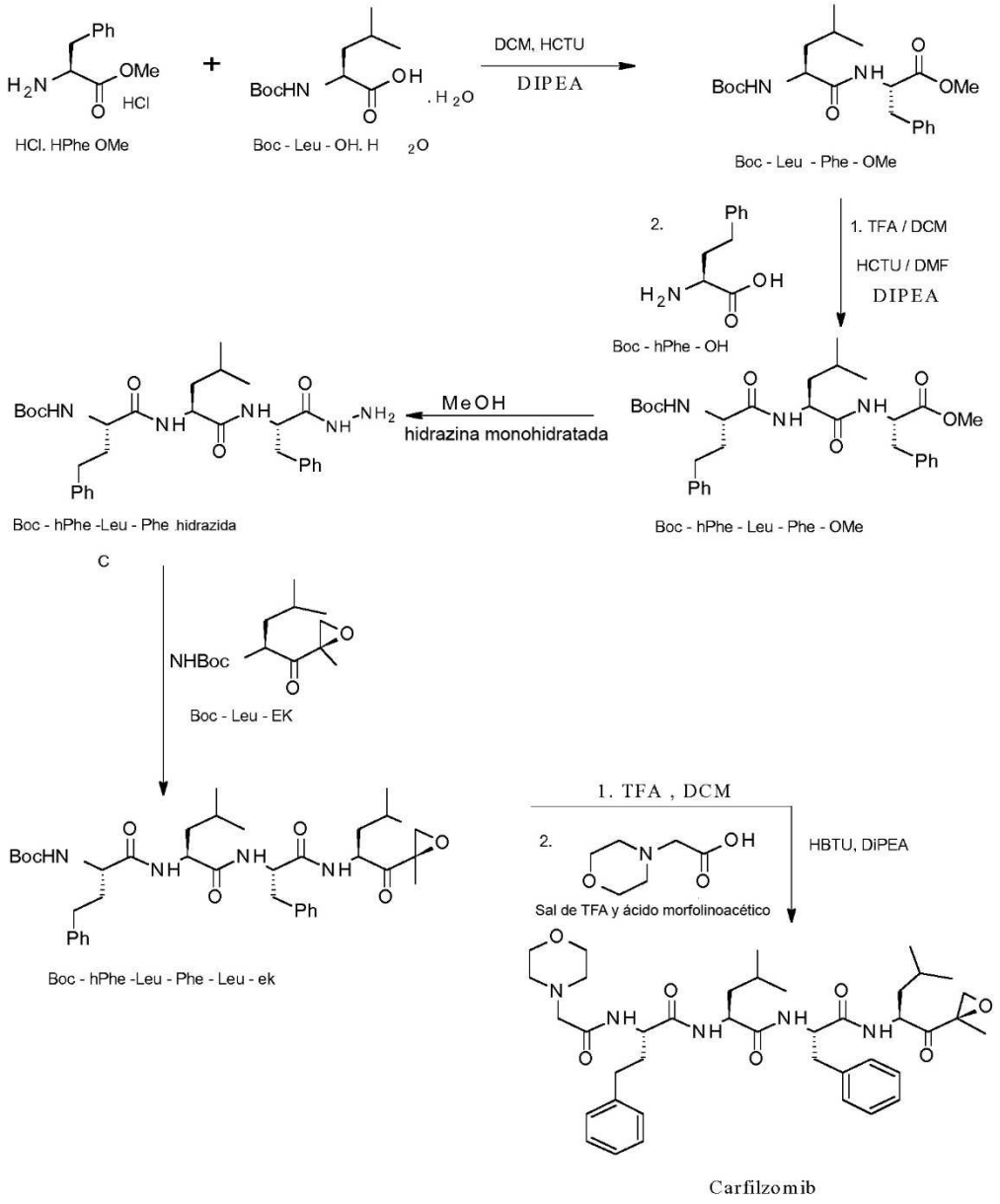



**Esquema 1**

en el que, «Boc» significa terc-butoxicarbonilo; Bz y Bn significan grupos benzoílo y bencilo, respectivamente; MeCN significa acetonitrilo; TFA significa ácido trifluoroacético; DMF significa dimetilformamida; DCM significa diclorometano; DIEA significa diisopropiletilamina; HOBT significa hidroxilbenzatriazol; PyBop significa hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxitripirrolidinofosfonio. El carfilzomib así obtenido en la presente memoria cristalizó en presencia de metanol y agua y se aisló por filtración.

Se describe otro procedimiento más en «Nature of pharmacophore»*;* Micheal Screen, *et al. J. Biol. Chem.* 2010;

285:40125-40134. El esquema se resume a continuación en el esquema 2.




**Esquema 2**

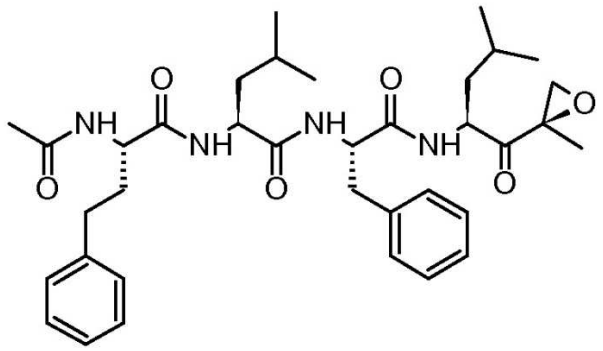
en el que, «HBTU» significa hexafluorofosfato de N,N,N',N'-tetrametil-O-(1H-benzotriazol-1-il)uronio. El carfilzomib así obtenido en la presente memoria se purificó por cromatografía de columna.

En la Patente Estadounidense US 8,367,617 se describe una forma cristalina de carfilzomib, sales de carfilzomib, en donde la sal contraión se selecciona de citrato, tartrato, trifluoroacetato, metanosulfonato, toluenosulfonato, cloruro y bromuro.

En la Patente Internacional WO 2009/045497 A1 se describe la preparación de aminoácido cetoepóxidos y se describe un método de purificación para carfilzomib por cristalización.

En la Patente China CN 103,641,890 A se describe un método de purificación para carfilzomib empleando diferentes métodos de lavado/extracción.

Desafortunadamente, una impureza de acetamida de fórmula II,



**Fórmula II**

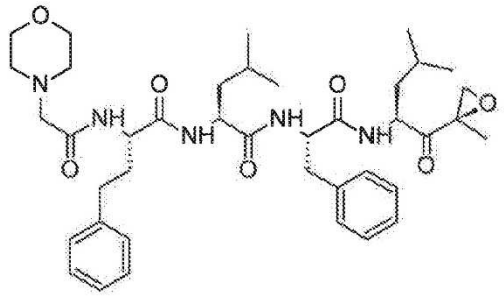
se forma inevitablemente en los procedimientos de la técnica anterior descritos en las Patentes Estadounidenses números 7,417,042; 7,232,818 y 8,207,297 y, así, esta impureza es difícil de separar del producto final deseado. Incluso usando diferentes métodos de purificación incluyendo recristalización, la impureza queda en una cantidad no deseada.

Así, aún queda la necesidad de formular un procedimiento de purificación eficaz y económico especialmente para uso a escala industrial.

Los autores han descubierto ahora un procedimiento para la purificación de carfilzomib reduciendo la cantidad de la impureza de acetamida de fórmula II, de ahora en adelante referida como impureza de acetamida sin usar técnicas potenciales de cristalización y recristalización que supongan mucho tiempo o cromatografía cara. En su lugar los autores han encontrado que la mejor manera de retirar esta impureza es por formación de la sal adecuada de carfilzomib con ácido débil. Sorprendentemente se encuentra que el uso de sal de oxalato de carfilzomib como un compuesto intermedio en el procedimiento de la presente invención conduce a resultados superiores. Finalmente, esta sal de oxalato de carfilzomib se convierte en carfilzomib por reacción con una base, en donde el carfilzomib así obtenido presenta menos de un 0,10 % en peso de impureza de acetamida.

**Sumario de la invención**

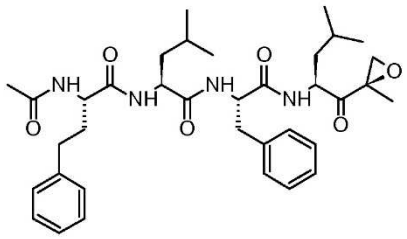
Para proporcionar un procedimiento comercialmente viable y mejorado para la purificación de carfilzomib de fórmula I,



**Fórmula I**

el procedimiento de la presente invención es un procedimiento fácil y de coste eficaz para implementarse a escala industrial.

Otro objetivo de la presente descripción es proporcionar un procedimiento para la purificación de carfilzomib de fórmula I para reducir una impureza de acetamida de fórmula II

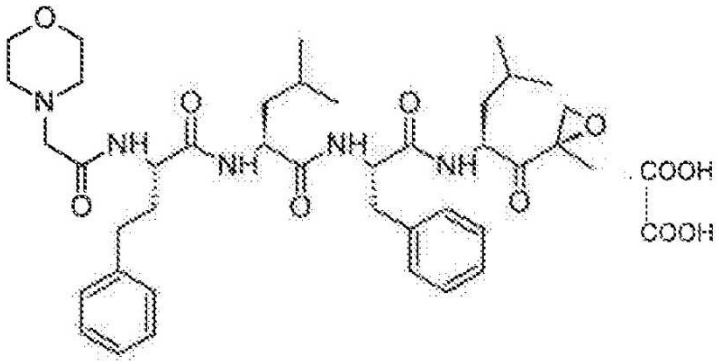


**Fórmula II**

a un porcentaje por debajo de 0,10 % en peso en el carfilzomib final.

Otro objetivo más de la presente descripción es evitar la cromatografía de columna/por desorción súbita para aislamiento y purificación de carfilzomib.

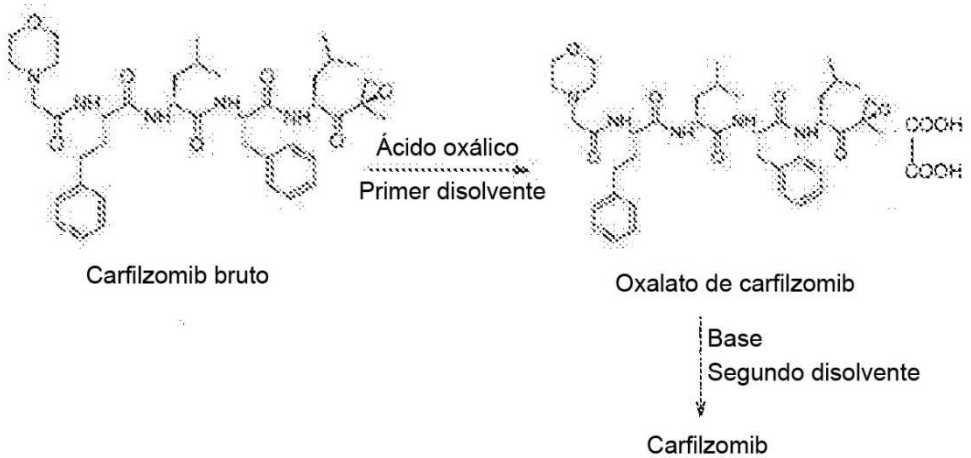
Un objetivo adicional de la presente descripción es producir sal de oxalato de carfilzomib de fórmula III,



**Fórmula III**

que puede usarse como un compuesto intermedio en la preparación de carfilzomib para reducir la impureza de acetamida de fórmula (II) a un porcentaje por debajo de 0,10 % en peso en el carfilzomib final.

Así, se desarrolla un método para la purificación de carfilzomib de fórmula I, como se representa en el esquema de reacción 3.




**Esquema 3**

Según la presente invención, la purificación de carfilzomib de fórmula I de impureza de acetamida de fórmula II comprende las etapas:

(i) disolver carfilzomib bruto en un primer disolvente y añadir ácido oxálico para formar oxalato de carfilzomib;

(ii) precipitar dicho oxalato de carfilzomib;

(iii) hacer reaccionar dicho oxalato de carfilzomib con una base en un segundo disolvente para obtener el carfilzomib.

El carfilzomib bruto contiene impurezas no deseadas incluyendo impureza de acetamida de fórmula (II).

Como ejemplos, los beneficios de la invención se demuestran en la tabla 1. De acuerdo con el lote número 1, la purificación mediante la sal de oxalato de carfilzomib conduce a un producto final con una pureza que es al menos aproximadamente 5 veces mejor que mediante el uso de otras sales. Con detalle: el carfilzomib purificado por el procedimiento de la invención tiene un contenido de la impureza de acetamida menor que un 0,10 % en peso. Mientras el mejor de los lotes comparativos usando otras sales conduce a un resto de la impureza de acetamida de un 0,21 % en peso o peor.

La impureza de acetamida se mide por la técnica de cromatografía líquida de alta realización (HPLC) usando columna C18 y los resultados se resumen en la presente memoria a continuación en la tabla 1.

**Tabla 1**

| **Purificación de carfilzomib** | | | |
|---|---|---|---|
| Lote número | Sales de carfilzomib | % en peso de impureza de acetamida (entrada, carfilzomib bruto) | % en peso de impureza de acetamida (después de desalinización), es decir, carfilzomib puro |
| 1 | Purificación por sal de oxalato | 0,37 | 0,04 |
| | | | |
| 2 | Purificación por sal de maleato | 0,37 | 0,21 |
| | | | |
| 3 | Purificación por sal de succinato | 0,37 | 0,35 |
| | | | |
| 4 | Purificación por sal de citrato | 0,37 | 0,33 |

**Descripción de los dibujos adjuntos**

Fig-1: patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) de oxalato de carfilzomib

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona un procedimiento comercialmente viable y mejorado para la purificación de carfilzomib, el procedimiento de la presente invención es un procedimiento fácil y de coste eficaz para implementarse a escala industrial.

Un aspecto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la purificación de carfilzomib de fórmula I para reducir la impureza de acetamida de fórmula II a un porcentaje por debajo de 0,10 % en peso, que comprende las etapas:

(i) disolver carfilzomib bruto en un primer disolvente y añadir ácido oxálico para formar oxalato de carfilzomib;

(ii) precipitar dicho oxalato de carfilzomib;

(iii) hacer reaccionar dicho oxalato de carfilzomib con una base en un segundo disolvente para obtener el

carfilzomib

El carfilzomib bruto contiene impurezas no deseadas incluyendo impureza de acetamida de fórmula (II).

La presente invención también proporciona un carfilzomib purificado, en donde una impureza de acetamida está presente en un porcentaje por debajo de 0,10 % en peso del peso total de carfilzomib obtenido en la etapa (iii).

Otro aspecto de la presente invención es producir sal de oxalato de carfilzomib de fórmula III, que puede usarse como compuesto intermedio en la preparación de carfilzomib para reducir la impureza de acetamida de fórmula II a un porcentaje por debajo de 0,10 % en el carfilzomib final. El oxalato de carfilzomib obtenido en la presente invención se caracteriza por patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) como se proporciona en la figura 1.

El oxalato de carfilzomib obtenido en la presente invención se caracteriza por un patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) con picos característicos a (2 theta ± 0,2 grados): 4,06; 4,66; 6,99; 8,07; 8,46; 9,30; 10,72 y 14,84.

El primer disolvente empleado para la conversión de carfilzomib en su sal de oxalato, es decir, oxalato de carfilzomib en la etapa (i) puede ser un disolvente aprótico o una mezcla de disolventes apróticos tales como acetonitrilo, tetrahidrofurano o mezcla de tetrahidrofurano y acetonitrilo, preferiblemente, en donde el primer disolvente puede ser una mezcla de tetrahidrofurano y acetonitrilo.

La relación tetrahidrofurano : acetonitrilo empleada para la conversión de carfilzomib en su sal de oxalato, es decir, oxalato de carfilzomib en la etapa (i) puede ser 1 : 1 a 1 : 0,5, preferiblemente, 1 : 0,7 en volumen.

La base empleada en la etapa (iii) puede seleccionarse de: trietilamina, dietilamina, amoniaco, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, preferiblemente, en donde la base puede ser bicarbonato de sodio.

El segundo disolvente usado en la etapa (iii) puede seleccionarse de diclorometano, acetato de etilo, tolueno y cloroformo, preferiblemente, en donde el segundo disolvente es diclorometano.

La temperatura de la reacción de las etapas (i) a (iii) puede estar por debajo de 35°C.

El oxalato de carfilzomib así obtenido en la etapa (ii) puede precipitarse por enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura por debajo de 15 °C.

El oxalato de carfilzomib así obtenido en la etapa (ii) se desaliniza haciendo reaccionar dicho oxalato de carfilzomib con una base en un segundo disolvente.

El carfilzomib final puede aislarse por técnicas convencionales conocidas en la técnica anterior, tales como cristalización, centrifugación, filtración, precipitación, secado, extracción o una combinación de los mismos.

La invención se ilustra además por medio de los siguientes ejemplos.

**Ejemplos**

a) Preparación de oxalato de carfilzomib

Se disolvió carfilzomib bruto (10 g) y ácido oxálico (1,31 g) en una mezcla de tetrahidrofurano (70 ml) y acetonitrilo (50 ml) y se agitó durante una hora a una temperatura entre 20 ºC y 25 °C.

Después de una hora el enfriamiento de la mezcla de reacción a una temperatura entre 0 °C y 10 °C y la agitación durante 3 horas seguido por filtración de los precipitados así obtenidos proporciona sal de oxalato de carfilzomib.

Oxalato de carfilzomib: Patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) con picos característicos a (2 theta ± 0,2 grados): 4,06; 4,66; 6,99; 8,07; 8,46; 9,30; 10,72 y 14,84.

b) Preparación de carfilzomib:

Se disolvió oxalato de carfilzomib precipitado como una torta húmeda así obtenida en el ejemplo 1 en diclorometano (100 ml) seguido por disolución de bicarbonato de sodio (100 ml) y lavados con agua (100 ml). Se concentró la capa orgánica a presión reducida y se cristalizó el producto en mezcla de acetato de etilo/metil terc-butil éter (200 ml) (3 : 7) para proporcionar carfilzomib (8 g).

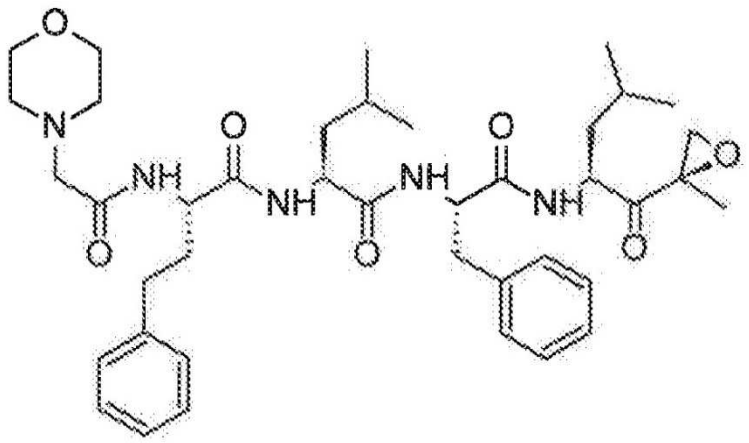
Peso: 8 g

Rendimiento: 80 %

Impureza de acetamida: 0,04 %

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento para la purificación de carfilzomib de fórmula I,



**Fórmula I**

que comprende las etapas:

(i) disolver carfilzomib bruto en un primer disolvente y añadir ácido oxálico para formar oxalato de carfilzomib;

(ii) precipitar dicho oxalato de carfilzomib;

(iii) hacer reaccionar dicho oxalato de carfilzomib con una base en un segundo disolvente para obtener el carfilzomib.

2. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el primer disolvente usado en la etapa (i) es un disolvente aprótico o una mezcla de disolventes apróticos.

3. El procedimiento según la reivindicación 1 o 2, en donde el primer disolvente es una mezcla de tetrahidrofurano y acetonitrilo.

4. El procedimiento según la reivindicación 3, en donde la relación tetrahidrofurano : acetonitrilo es 1 : 1 a 1 : 0,5 en volumen.

5. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde la base empleada en la etapa (iii) se selecciona de trietilamina, dietilamina, amoniaco, carbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio.

6. El procedimiento según la reivindicación 1 o 5, en donde la base es bicarbonato de sodio.

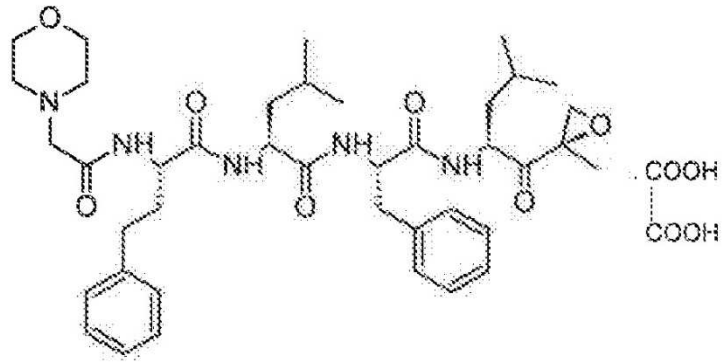
7. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde el segundo disolvente usado en la etapa (iii) se selecciona de diclorometano, acetato de etilo, tolueno y cloroformo.

8. El procedimiento según la reivindicación 1 o 7, en donde el segundo disolvente es diclorometano.

9. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde las etapas (i) a (iii) de la reacción se llevan a cabo en un intervalo de temperatura por debajo de 35 °C.

10. El procedimiento según la reivindicación 1, en donde en la etapa (ii) el oxalato de carfilzomib se precipita enfriando la mezcla de reacción a una temperatura por debajo de 15 °C.

11. Sal de oxalato de carfilzomib que tiene una estructura de fórmula (III).




**Fórmula III**

12. Sal de oxalato de carfilzomib según la reivindicación 9, en donde la sal de oxalato de carfilzomib tiene un patrón de difracción de polvo de rayos x (XRPD) con picos característicos a (2 theta ± 0,2 grados): 4,06; 4,66; 6,99; 8,07; 8,46; 9,30; 10,72; 14,84.

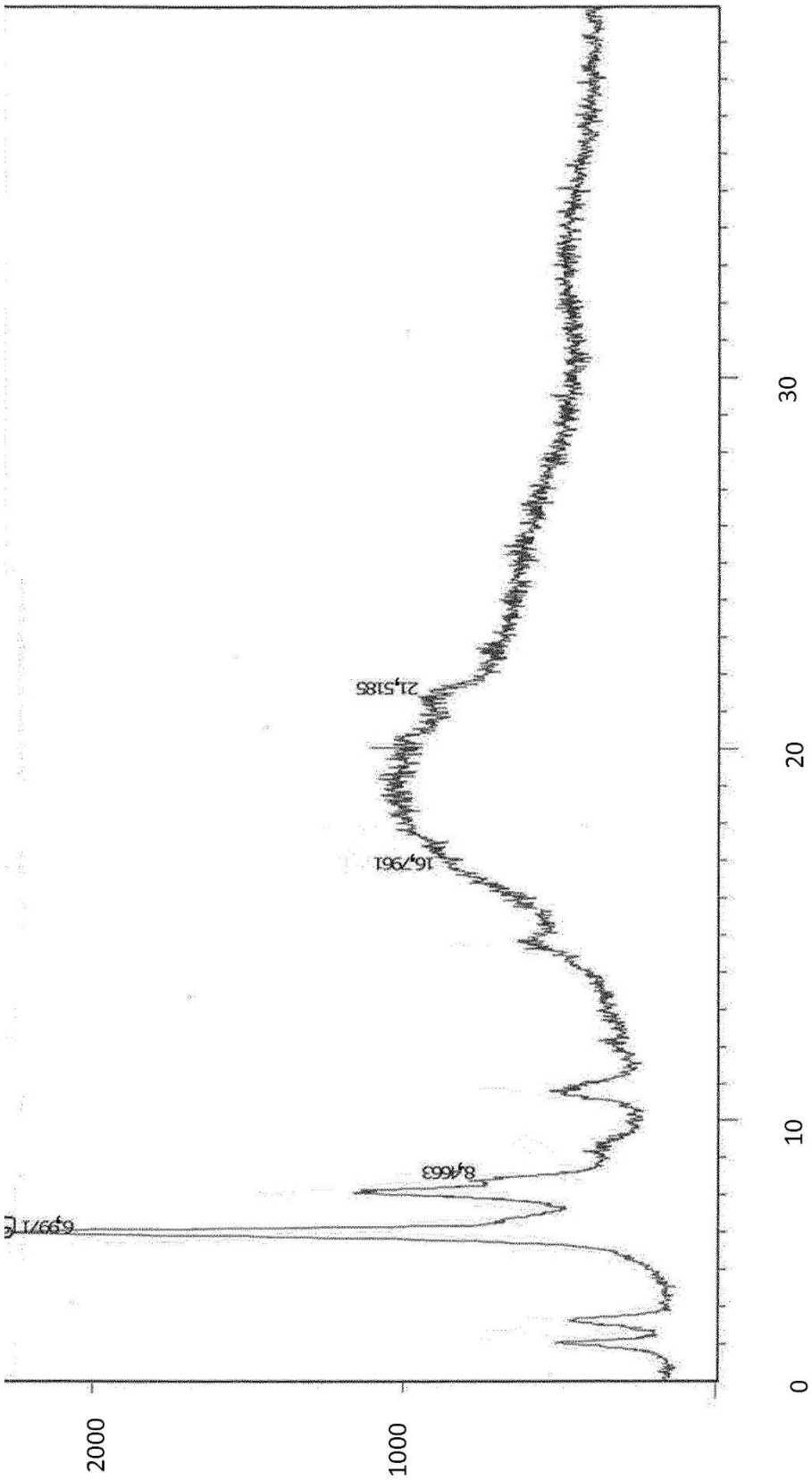



**Figura 1**