

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

Brevetto europeo No. 2403845

Domanda di brevetto europeo No. 10707950.1

Data di deposito: 01 marzo 2010

Classificazione Internazionale: C07D401/04, A61K31/45

5 Priorità: Indiana No. 2009KO00383 del 02 marzo 2009

Indiana No. 2009KO00463 del 16 marzo 2009

Titolo: "PROCESSO MIGLIORATO"

Richiedente: Generics [UK] Limited

Albany Gate Darkes Lane Potters Bar

10 Hertfordshire EN6 1AG

Gran Bretagna

Inventori: GORE, Vinayak Govind

SHUKLA, Vinay Kumar

BHANDARI, Shreyas Shrikant

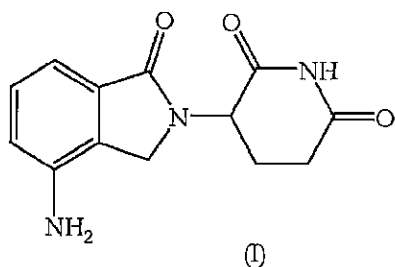
15 HASBE, Suresh

Descrizione

[0001] La presente invenzione si riferisce a processi migliorati per la preparazione di 3-(4-ammino-1-osso-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione (I) (lenalidomide).

20

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)



Stato dell'arte dell'invenzione

[0002] Il 3-(4-ammino-1-osso-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione (I), avente il nome generico di lenalidomide, è un composto non polipeptidico che antagonizza il TNF α e si pensa che innalzi i livelli di adenosina monofosfato 3',5'-ciclica. La lenalidomide e i diversi analoghi strutturali sono utili nel trattamento di una vasta gamma di condizioni, incluse le malattie autoimmuni e il cancro. Strutturalmente, la lenalidomide è strettamente correlata al talidomide ed è ben conosciuta nell'arte antecedente (vedere, per esempio, N. Jonsson, Acta Pharm. Suecica, vol. 9, pagine 521-542, 1972).

[0003] US 5,635,517 e US 6,281,230 descrivono la sintesi della lenalidomide attraverso l'idrogenazione di 1g di un intermedio nitro, 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione, alla pressione di 50psi per 6,5 ore utilizzando 0,13g di catalizzatore Pd/C al 10% in 200ml di 1,4-diossano.

[0004] Il residuo è stato cristallizzato da acetato di etile e, successivamente, da acetato di etile/diossano. I brevetti indicano che la resa è del 36% circa.

[0005] Gli stessi brevetti descrivono anche la preparazione dell'intermedio nitro. L'anidride 4-nitro-ftalica è accoppiata con 2,6-diossopiperidina-3-ammonio cloruro in acido acetico glaciale e sodio acetato per ottenere 1,3-diosso-2-(2,6-diossopiperidin-3-il)-5-nitro-isoindolina con una resa del 54%. La preparazione dell'intermedio nitro 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione segue le stesse condizioni di reazione descritte, risultando in una bassa resa dell'intermedio nitro del 55% circa.

[0006] IN 47 CHF.2006 descrive la sintesi della lenalidomide attraverso l'idrogenazione di 100g dell'intermedio nitro 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione alla pressione di 30psi per 1 ora

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

utilizzando 10g di catalizzatore Pd/C al 10% in 2500ml di DMF e metanolo. La lenalidomide è stata ottenuta con una resa del 36%.

[0007] WO 2006/028964 descrive i processi per la preparazione di 2-(2,6-diossopiperidin-3-il)-1-osso-isoindoline sostituite. Il processo descritto qui per la preparazione della lenalidomide comporta la preparazione dell'intermedio nitro attraverso un primo accoppiamento di un estere metilico di L-glutammina con metil 2-bromometil-3-nitro-benzoato in acetonitrile e la ciclizzazione dell'estere metilico di N-(1-osso-4-nitro-isoindol-2-il)-L-glutammina risultante. 1g del composto nitro viene idrogenato, successivamente, con un catalizzatore Pd/C al 10% in 600ml di metanolo a 50psi di idrogeno per 5 ore. Il solido è stato impastato in acetato di etile caldo ed essiccato, fornendo una resa di lenalidomide del 51%.

[0008] I processi dell'arte antecedente descritti hanno importanti svantaggi, quali:

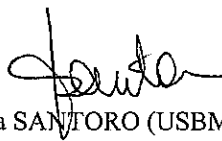
- (1) la bassa resa del prodotto finale;
- (2) la bassa resa dell'intermedio nitro; e
- (3) la grande quantità di solvente utilizzato nel processo di idrogenazione.

[0009] Questi svantaggi fanno sì che i processi dell'arte nota:

- (1) siano pericolosi; e
- (2) abbiano una scarsa applicabilità commerciale a causa dell'elevato rapporto solvente: substrato e della bassa resa del prodotto finale lenalidomide.

[0010] Sarebbe vantaggioso, quindi, rendere disponibile un processo per la preparazione di lenalidomide in cui la quantità di solvente utilizzato sia ridotta, che risulta in una via di sintesi che è sia più economica che più sicura rispetto ai processi dell'arte antecedente.

[0011] Molti composti possono esistere in diverse forme cristalline o polimorfi. Queste forme possono mostrare diverse proprietà fisiche, chimiche e spettroscopiche. Alcuni polimorfi di un composto, per esempio, possono essere più facilmente solubili in particolari solventi, possono scorrere più facilmente o possono comprimersi più facilmente rispetto ad altri (per esempio, vedere P. DiMartino et al., J. Thermal Analysis, vol. 48, pagine 447-458, 1997). Nel caso dei farmaci, certe forme solide possono essere più biodisponibili rispetto ad altre mentre altre possono



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

essere più stabili in alcune condizioni di produzione, di conservazione e biologiche. Ciò è particolarmente importante dal punto di vista normativo, poiché i farmaci sono approvati da agenzie come, per esempio, la U.S. Food and Drug Administration soltanto se soddisfano standard esatti di purezza e caratterizzazione. L'approvazione normativa di un polimorfo di un composto, che presenta determinate proprietà di solubilità e fisico-chimiche (incluse le spettroscopiche), di solito, infatti, non implica la pronta approvazione degli altri polimorfi dello stesso composto. Le forme polimorfe di un composto sono note nella tecnica farmaceutica per influenzare, per esempio, la solubilità, la stabilità, la scorrevolezza, frantumabilità e la comprimibilità del composto, nonché la sicurezza e l'efficacia dei prodotti farmaceutici che lo comprendono (per esempi, vedere K. Knapman, *Moderno Drug Discovery*, pagine 53-57, 2000). La scoperta di nuovi polimorfi di un farmaco può, quindi, rendere disponibili una serie di vantaggi.

[0012] Le nuove forme polimorfe della lenalidomide e i processi più efficienti per la loro preparazione possono favorire ulteriormente lo sviluppo di formulazioni farmaceutiche e possono portare a numerosi benefici di formulazione, di produzione e terapeutici.

[0013] US 7,465,800 descrive la preparazione e la caratterizzazione di una serie di forme cristalline della lenalidomide, specificamente, delle forme A-H. Gli studi descritti in questo brevetto concludono che la forma B è il polimorfo desiderato per l'utilizzo come ingrediente farmaceutico attivo (API). La forma B è stata utilizzata nella formulazione di API in prodotto farmaceutico per gli studi clinici.

[0014] La preparazione di forme cristalline pure di un API rende disponibili molti vantaggi. Le forme cristalline pure di un API possono essere utilizzate, per esempio, come intermedi nella preparazione di API per studi clinici o per l'incorporazione nelle forme di dosaggio finali per la commercializzazione. C'è, quindi, la necessità di forme cristalline pure per aiutare il formulatore farmaceutico nel suo compito di preparare un API che ottemperi alle normative.

Sommario dell'invenzione

[0015] Gli inventori hanno trovato che l'accurata selezione dei solventi, sia per la sintesi che per la successiva reazione di riduzione dell'intermedio nitro, 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione, riduce

sensibilmente il volume di solvente con un sorprendente miglioramento della resa dell'intermedio nonché del composto amminico finale, lenalidomide.

5 [0016] La presente invenzione rende, quindi, disponibile un processo commercialmente valido per la preparazione della lenalidomide che fornisce una resa molare superiore all'80% e, sorprendentemente, una purezza chimica superiore al 99,9% (come misurato attraverso HPLC).

[0017] È descritto, anche, un processo per la preparazione dell'intermedio nitro chiave della lenalidomide, detto processo risultando in una resa molare superiore al 90% e in una purezza chimica superiore al 99,8% (come misurato attraverso HPLC).

10 [0018] Pertanto, un primo aspetto dell'invenzione rende disponibile un processo per la preparazione della lenalidomide, comprendente la riduzione catalitica di 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione, comprendente:

- (i) la miscelazione del 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione in un sistema solvente;
- (ii) il contatto tra la miscela risultante dalla fase (i) con un catalizzatore; e
- (iii) il contatto tra la miscela della fase (ii) con idrogeno;

15 caratterizzato dal fatto che il sistema solvente comprende una miscela di solventi polari, in cui la miscela di solventi polari comprende un alcol alifatico a catena lineare o ramificata con da 1 a 5 atomi di carbonio e un nitrile alifatico con da 1 a 3 atomi di carbonio.

[0019] Come qui utilizzato, il termine "lenalidomide" include qualsiasi idrato, solvato, polimorfo o enantiomero della lenalidomide, a meno che diversamente specificato.

20 [0020] Come qui utilizzato, il termine "miscela di solventi polari" indica una miscela comprendente almeno due solventi polari.

[0021] Il nitrile alifatico è, preferibilmente, un nitrile alifatico a catena lineare.

[0022] L'alcool è selezionato, preferibilmente, dal gruppo comprendente metanolo, etanolo o isopropanolo, preferibilmente, l'alcool è metanolo. In un'altra forma di realizzazione, il nitrile è o acetoneitrile o propionitrile. Una

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

forma di realizzazione particolarmente preferita rende disponibile un sistema solvente comprendente acetonitrile e metanolo.

[0023] In ulteriori forme di realizzazione preferite, l'alcol è presente tra il 40% e il 70% circa, più preferibilmente, tra il 45 e il 55% circa e, più preferibilmente, l'alcol è presente al 50% circa del sistema solvente.

5 [0024] In ulteriori forme di realizzazione preferite, il nitrile è presente tra il 40% e il 70% circa, più preferibilmente, tra il 45 e il 55% circa e, più preferibilmente, il nitrile è presente al 50% circa del sistema solvente.

10 [0025] In una forma di realizzazione di un processo secondo il primo aspetto dell'invenzione, il rapporto (peso/volume) dell'intermedio nitro e del sistema solvente è compreso tra circa 1:30 e circa 1:200, preferibilmente, il rapporto è compreso tra circa 1:60 e circa 1:100, più preferibilmente, il rapporto è di circa 1:70. Nei processi dell'arte nota, il rapporto è superiore a 1:600.

[0026] In ancora un'altra forma di realizzazione di un processo secondo il primo aspetto dell'invenzione, la riduzione è eseguita a pressione atmosferica e, in un'ulteriore forma di realizzazione particolarmente preferita, la temperatura è mantenuta tra circa 20-40°C.

15 [0027] Ulteriori forme di realizzazione del primo aspetto dell'invenzione rendono disponibile un processo in cui la riduzione viene lasciata procedere per circa 1-3,5 ore, più preferibilmente, la riduzione viene lasciata procedere per circa 2,5 ore.

[0028] In un'altra forma di realizzazione di un processo secondo il primo aspetto dell'invenzione, il catalizzatore comprende palladio su carbone, preferibilmente, il catalizzatore al palladio su carbone comprende un contenuto di umidità compreso tra circa 40-60%, più preferibilmente, il contenuto di umidità è del 50%.

20 [0029] È divulgato, anche, un processo per la purificazione della lenalidomide, comprendente:

- (i) la miscelazione della lenalidomide in un sistema solvente;
- (ii) la preparazione di un sale di lenalidomide; e
- (iii) l'ottenimento della lenalidomide purificata dal sale preparato nella fase (ii).



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

[0030] In una forma di realizzazione di questo processo di purificazione, il sistema solvente comprende un alcool a catena lineare o ramificata con da 1 a 5 atomi di carbonio e un nitrile alifatico comprendente da 1 a 3 atomi di carbonio. Il nitrile alifatico è, preferibilmente, un nitrile alifatico a catena lineare.

5 [0031] In una forma di realizzazione, il nitrile è o acetonitrile o propionitrile. In un'altra forma di realizzazione, l'alcol è selezionato dal gruppo comprendente metanolo, etanolo o isopropanolo, preferibilmente, l'alcool è metanolo.

[0032] In una forma di realizzazione, il sale è preparato attraverso l'aggiunta di un acido nella fase (ii) selezionato dal gruppo comprendente acido acetico, tartarico, ossalico, malico, fumarico, cloridrico e solforico. L'acido è, preferibilmente, acido cloridrico.

10 [0033] In una forma di realizzazione, la lenalidomide purificata dalla fase (iii) è ottenuta attraverso l'aggiunta di una base adatta. La base è, preferibilmente, un'ammina alifatica secondaria o terziaria, preferibilmente, la base è trietilammina.

15 [0034] In una forma di realizzazione, la base è miscelata in un sistema solvente adatto, che può comprendere, preferibilmente, un alcool alifatico a catena lineare o ramificata con da 1 a 5 atomi di carbonio. In una forma di realizzazione, l'alcool è selezionato dal gruppo comprendente metanolo, etanolo o isopropanolo, preferibilmente, l'alcool è metanolo.

[0035] È descritto, anche, un processo per la preparazione di 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione comprendente la reazione di 3-ammino-piperidina-2,6-dione cloridrato e metil 2-alometil-3-nitrobenzoato in un sistema solvente, caratterizzato dal fatto che la reazione avviene a meno di circa 60°C.

20 [0036] In una forma di realizzazione di questo processo, il 3- ammino-piperidina-2,6-dione cloridrato è sostanzialmente disciolto in un solvente organico. Il 3-ammino-piperidina-2,6-dione cloridrato è, preferibilmente, sostanzialmente disciolto in N,N-dimetilformammide o in dimetilsolfossido, più preferibilmente, il 3-ammino-piperidina-2,6-dione cloridrato è sostanzialmente disciolto in N,N-dimetilformammide.

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

[0037] In una forma di realizzazione, il metil 2-alometil-3-nitro-benzoato è metil 2-bromometil-3-nitro-benzoato. In un'altra forma di realizzazione, il metil 2-alometil-3-nitro-benzoato è sostanzialmente sciolto in uno o più solventi polari. Preferibilmente, almeno uno dei solventi polari è un nitrile, preferibilmente acetonitrile.

[0038] In un'altra forma di realizzazione, è aggiunta una base alla miscela di reazione. La base è, preferibilmente, 4-dimetilamminopiridina o trietilammina.

Breve descrizione delle figure allegate

[0039] La figura 1 mostra uno schema di reazione di una forma di realizzazione preferita per la preparazione della lenalidomide secondo l'invenzione.

La figura 2 è uno schema di diffrazione ai raggi X di polveri (XRPD) della forma cristallina A.

La figura 3 è un termogramma di calorimetria a scansione differenziale (DSC) della forma cristallina A.

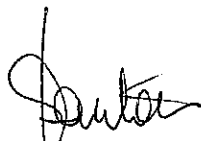
La figura 4 è una curva dell'analisi termo-gravimetrica (TGA) della forma cristallina A.

Descrizione dettagliata dell'invenzione

[0040] Gli inventori hanno trovato che la lenalidomide, secondo il primo aspetto dell'invenzione, può essere preparata dal suo nitro intermedio nitro, 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione, con una resa e una purezza maggiori attraverso una riduzione catalitica. La reazione secondo l'invenzione utilizza una quantità sorprendentemente ridotta di solvente rispetto all'arte nota. Un altro vantaggio dell'invenzione rispetto all'arte nota è che la reazione di riduzione avviene a pressione atmosferica. Questo è in contrasto con l'insegnamento dei processi dell'arte nota in cui reazioni simili sono eseguite a circa 50psi, approssimativamente 3,5 atmosfere.

[0041] Un primo aspetto dell'invenzione rende disponibile un processo per la preparazione della lenalidomide, comprendente la riduzione catalitica di 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione, comprendente:

- (i) la miscelazione del 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione in un sistema solvente;
- (ii) il contatto tra la miscela risultante dalla fase (i) con un catalizzatore; e
- (iii) il contatto tra la miscela della fase (ii) con idrogeno;



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

caratterizzato dal fatto che il sistema solvente comprende una miscela di solventi polari, in cui la miscela di solventi polari comprende un alcol alifatico a catena lineare o ramificata con da 1 a 5 atomi di carbonio e un nitrile alifatico con da 1 a 3 atomi di carbonio.

5 [0042] Nelle forme di realizzazione particolarmente preferite, il 3- (1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione, di seguito denominato "intermedio nitro", è miscelato in un sistema solvente comprendente due o più solventi polari, in cui la miscela di solventi polari comprende un alcol alifatico a catena lineare o ramificata con da 1 a 5 atomi di carbonio e un nitrile alifatico con da 1 a 3 atomi di carbonio. Il nitrile alifatico è, preferibilmente, un nitrile alifatico a catena lineare.

10 [0043] L'alcool è selezionato, preferibilmente, dal gruppo comprendente metanolo, etanolo o isopropanolo e, in un'altra forma di realizzazione, il nitrile è o acetonitrile o propionitrile. Gli inventori hanno trovato che una miscela di solventi polari può solubilizzare il prodotto lenalidomide in misura maggiore rispetto a quanto è stato descritto in precedenza. In particolare, è stato trovato che un sistema solvente comprendente acetonitrile e metanolo è particolarmente vantaggioso, risultando in una riduzione del solvente utilizzato di un fattore fino a 10.

15 [0044] In ulteriori forme di realizzazione preferite, l'alcol è presente tra il 20% e l'80% circa più preferibilmente, tra il 45 e il 55% circa e, più preferibilmente, l'alcol è presente al 50% circa. Una forma di realizzazione particolarmente preferita rende disponibile un sistema solvente comprendente una miscela 1:1 di acetonitrile e metanolo.

20 [0045] In un'ulteriore forma di realizzazione di un processo secondo il primo aspetto, il rapporto (peso/volume) dell'intermedio nitro e del sistema solvente è compreso tra circa 1:30 e circa 1:200, preferibilmente, il rapporto è compreso tra circa 1:60 e circa 1:100, più preferibilmente, il rapporto è di circa 1:70. Gli inventori hanno trovato che a questo rapporto c'è un eccellente equilibrio tra il solvente minimo utilizzato e l'efficacia del processo di sintesi.

[0046] In ancora un'altra forma di realizzazione secondo il primo aspetto, la riduzione è eseguita a pressione atmosferica. Questo fornisce diversi vantaggi rispetto ai processi dell'arte nota. In primo luogo, non sono necessarie le

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

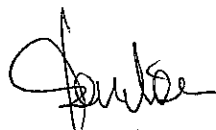
speciali apparecchiature per il mantenimento della reazione alle pressioni aumentate dell'arte nota, rendendo il processo dell'invenzione più economico ed energeticamente efficiente.

5 [0047] In secondo luogo, la reazione a pressione atmosferica è meno pericolosa rispetto che alle pressioni aumentate dell'arte nota, ad indicare che il processo dell'invenzione è più sicuro. Infine, la reazione a pressione atmosferica è più facilmente trasportabile su scala industriale per quantità commerciali.

[0048] Nelle forme di realizzazione preferite secondo il primo aspetto, il processo di riduzione può comprendere il gorgoglio di idrogeno gassoso nella miscela di reazione. Gli inventori hanno trovato che l'esecuzione del processo di riduzione secondo l'invenzione a temperature comprese tra circa 20-40°C produce un profilo di impurità notevolmente migliorato.

10 [0049] La purezza di un ingrediente farmaceutico attivo (API) è una considerazione molto importante quando si sviluppa di un prodotto farmaceutico da commercializzare. È vantaggioso quando, dal processo di sintesi, può essere ottenuto un prodotto relativamente puro con il minor numero possibile di fasi di purificazione successive. Le fasi di purificazione possono aggiungersi al costo del processo e di ridurre la resa complessiva dell'API, aggiungendosi così, ulteriormente, al costo. Gli inventori hanno scoperto che quando la reazione secondo l'invenzione era eseguita al di
15 sotto di circa 20°C e al di sopra di circa 40°C, il tempo di reazione aumentava e si formavano impurità sconosciute. Quindi, è preferibile mantenere la reazione all'interno di questi parametri per la preparazione della lenalidomide in maniera economica e con una purezza maggiore. In particolare, il mantenimento della temperatura tra circa 32-35°C ha fornito i migliori risultati.

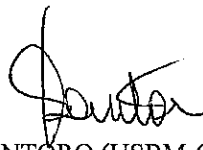
[0050] In certe forme di realizzazione di un processo secondo il primo aspetto dell'invenzione, la riduzione è
20 lasciata procedere per circa 1-3,5 ore e, in una forma di realizzazione particolarmente preferita, per circa 2,5 ore. Gli inventori hanno trovato che esiste una correlazione diretta tra il tempo di reazione aumentato e la formazione di impurità. Gli esperimenti dagli inventori hanno mostrato che i tempi di reazione che superavano le 3,5 ore circa hanno provocato la formazione di impurità e hanno ridotto la resa della lenalidomide. Il procedimento secondo l'invenzione è, quindi, in grado di produrre lenalidomide con almeno un profilo di purezza conforme a ICII senza la necessità di fasi di
25 purificazione costose e lunghe.



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

[0051] In un'altra forma di realizzazione di un processo secondo il primo aspetto dell'invenzione, il catalizzatore comprende palladio su carbone e viene aggiunto alla miscela di reazione. In una forma di realizzazione particolarmente preferita, il palladio comprende il 10% del catalizzatore. Il tecnico del ramo sarà a conoscenza che il catalizzatore al palladio (10%) su carbonio dovrebbe essere caricato, preferibilmente, in atmosfera inerte, preferibilmente, con azoto. L'atmosfera inerte prima dell'aggiunta del catalizzatore al palladio può essere generata, anche, da altri gas nobili come, per esempio, l'elio. Il caricamento in atmosfera inerte è richiesto poiché tali catalizzatori metallici sono piroforici in natura. Più preferibilmente, il catalizzatore al palladio su carbone, qui indicato come Pd/C, comprende un contenuto di umidità compreso tra 40-60% circa, più preferibilmente, il contenuto di umidità è del 50%. Nell'arte nota, non si fa menzione dell'utilizzo di un catalizzatore Pd/C avente un contenuto di umidità compreso tra 40-60% circa, più preferibilmente, un contenuto di umidità del 50% circa. Gli inventori hanno trovato che un catalizzatore avente detto contenuto di umidità secondo l'invenzione modera l'attività del catalizzatore e previene la formazione di impurità. Gli esperimenti degli inventori hanno mostrato che nei casi in cui il catalizzatore Pd/C ha un contenuto di umidità inferiore al 40-60% circa, è stato trovato che la qualità della lenalidomide risultante fosse inferiore a causa della formazione di certe impurità. La quantità di catalizzatore aggiunto è, preferibilmente, tra il 5-20% circa rispetto all'intermedio nitro substrato. Più preferibilmente, la quantità è compresa tra circa 5-15%. In certe forme di realizzazione, il catalizzatore può essere aggiunto tutto in una volta o, in forme di realizzazione alternative, il catalizzatore può essere suddiviso, preferibilmente, in quantità uguali e aggiunto alla miscela di reazione a intervalli variabili o ad intervalli equamente suddivisi. È stato trovato che l'aggiunta del catalizzatore in lotti multipli fornisce una migliore qualità del prodotto nel senso che era meglio controllata la formazione di impurità sconosciute formate durante la reazione.

[0052] Al completamento della reazione, la lenalidomide risultante viene disciolta completamente nel sistema solvente e soltanto il catalizzatore viene lasciato sospeso nella miscela di reazione. Questo significa, naturalmente, che è molto facile separare la lenalidomide in soluzione dal catalizzatore e dalle eventuali impurità non disciolte. Il catalizzatore viene rimosso, preferibilmente, per filtrazione.



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

[0053] Dopo il completamento della reazione di riduzione, il prodotto lenalidomide può essere facilmente isolato come tale o isolato come sale di addizione con ogni mezzo disponibile al tecnico del ramo. Gli inventori hanno trovato che l'isolamento come sale è particolarmente vantaggioso. In primo luogo, se il sale è meno solubile rispetto alla base in un dato solvente, è più facile da separare con mezzi fisici. In secondo luogo, l'isolamento che utilizza una forma salina della lenalidomide ha il vantaggio aggiuntivo di risultare in lenalidomide di maggiore purezza. A questo proposito, gli inventori hanno trovato che la preparazione del sale cloridrato e la successiva liberazione della lenalidomide attraverso l'aggiunta di una base risulta in un prodotto particolarmente puro. I sali di lenalidomide possono essere preparati in un modo convenzionale noto al tecnico del ramo mediante l'aggiunta dell'acido corrispondente alla miscela di reazione. Esempi degli acidi che possono essere utilizzati comprendono acidi organici come, per esempio, quelli che risultano nei sali di acetato, tartrato, ossalato, malato e fumarato, e acidi inorganici come, per esempio, acido cloridrico e acido solforico. In una forma di realizzazione particolarmente preferita, l'acido cloridrico gassoso è disciolto in un solvente organico che, in ulteriori forme di realizzazione, può comprendere uno o più alcol da C₁ a C₅ a catena lineare o ramificata. Nelle forme di realizzazione preferite, l'alcool è metanolo o, in alternativa, isopropanolo. In una forma di realizzazione particolarmente preferita, la soluzione di acido cloridrico è preparata sciogliendo acido cloridrico gassoso in isopropanolo. In queste forme di realizzazione in cui viene preparato un sale della lenalidomide, la base di lenalidomide purificata può essere liberata per idrolisi con una base organica adatta, per esempio, con alchilammine secondarie o terziarie. Nelle forme di realizzazione preferite, può essere aggiunta trietilammina per liberare la lenalidomide come base libera.

[0054] Il tecnico del ramo si renderà ovviamente conto che la purificazione, che, nelle forme di realizzazione preferite, è la purificazione acido-base descritta sopra, può essere eseguita o come parte del processo di isolamento oppure come un'ulteriore fase in cui la lenalidomide isolata viene risospesa in un solvente adatto o in una miscela di solventi. È reso disponibile, pertanto, un processo per la purificazione della lenalidomide comprendente:

- (i) la miscelazione della lenalidomide in un sistema solvente;
- (ii) la preparazione di un sale di lenalidomide; e
- (iii) l'ottenimento della lenalidomide pura dal sale preparato nella fase (ii).

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

[0055] Si prevede che la lenalidomide nella fase (i) possa comprendere qualsiasi forma di lenalidomide, per esempio, una base di lenalidomide o un suo sale.

[0056] Il tecnico del ramo si renderà, ovviamente, conto che le forme di realizzazione descritte in precedenza, riferite alla purificazione, sono rilevanti, anche, per questo processo di purificazione.

5 [0057] Di conseguenza, un processo di purificazione particolarmente preferito comprende una purificazione acido-base in cui un sale di lenalidomide è preparato attraverso la reazione di un sale o di una base di lenalidomide con un acido inorganico o organico. Un acido particolarmente preferibile è una soluzione di metanolo o, in alternativa, di isopropanolo di acido cloridrico gassoso. Dopo l'aggiunta dell'acido alla base o al sale di lenalidomide e dopo
10 l'isolamento del sale di lenalidomide, la lenalidomide pura è liberata attraverso l'aggiunta di una base appropriata. Più preferibilmente, la base è selezionata tra un alchilammina secondaria o terziaria, preferibilmente trietilammina. Gli inventori hanno trovato che la lenalidomide purificata mediante un sale cloridrato, come descritto, risulta in un prodotto avente una purezza chimica particolarmente elevata, superiore al 99,9% come misurato attraverso HPLC.

15 [0058] Gli inventori hanno trovato che la lenalidomide purificata attraverso un sale idoneo risulta in un prodotto avente una purezza ulteriormente aumentata. In una forma di realizzazione particolarmente preferita, è stato trovato che la lenalidomide purificata mediante la liberazione dal sale cloridrato ha una purezza chimica particolarmente elevata, dell'ordine superiore al 99,9%, come misurato attraverso HPLC.

[0059] La lenalidomide ottenuta è, preferibilmente, essiccata attraverso qualsiasi mezzo noto al tecnico del ramo. La temperatura di essiccamento è selezionata per rendere disponibile un equilibrio tra la velocità e la prevenzione della degradazione termica del prodotto. Tali condizioni possono essere identificate all'interno dell'insieme di
20 competenze del tecnico del ramo. Gli inventori hanno trovato che la temperatura di essiccamento è, preferibilmente, mantenuta tra circa 45-50°C a 100mmHg di pressione per circa 3 ore.

[0060] È descritto, anche, un processo per la preparazione di 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione comprendente la reazione di 3-ammino-piperidina-2,6-dione cloridrato e di metil 2-alometil-3-nitro-benzoato in un sistema solvente, caratterizzato dal fatto che la reazione avviene a meno di circa 60°C. I processi

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

dell'arte nota implicano condizioni di reazione estreme come, per esempio, le temperature di reazione più elevate necessarie per mantenere il reflusso in solventi alto bollenti come, per esempio, N,N-dimetilformammide.

5 [0061] In una forma di realizzazione, il 3-ammino-piperidina-2,6-dione cloridrato è sostanzialmente disciolto in un solvente organico, preferibilmente, il solvente è N,N-dimetilformammide o dimetilsolfossido, più preferibilmente, il solvente è N,N-dimetilformammide.

[0062] In un'altra forma di realizzazione, il metil 2-alometil-3-nitro-benzoato è metil 2-bromometil-3-nitro-benzoato. Nelle forme di realizzazione particolarmente preferite, il metil 2-alometil-3-nitro-benzoato è sostanzialmente disciolto in uno o più solventi polari. In una forma di realizzazione preferita, almeno uno dei solventi polari è un nitrile. Il nitrile è, più preferibilmente, acetonitrile.

10 [0063] Un'altra forma di realizzazione rende disponibile un processo in cui, alla miscela di reazione, è aggiunta una base, preferibilmente, la base è selezionata tra 4-dimetilamminopiridina e trietilammina.

[0064] Il processo per la preparazione di 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione risulta in detto composto avente una purezza chimica non descritta nell'arte nota come, per esempio, una purezza chimica superiore al 99,5%, più preferibilmente, una purezza chimica superiore al 99,8% (come misurato attraverso HPLC).

15 [0065] Le forme di realizzazione particolarmente preferite rendono disponibile la preparazione dell'intermedio nitro, 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione, comprendente le seguenti fasi:

- (a) la miscelazione di 3-ammino-piperidina-2,6-dione cloridrato con N,N-dimetilformammide;
- (b) l'aggiunta di una base organica, preferibilmente, 4-dimetilamminopiridina o, in alternativa, trietilammina;
- 20 (c) l'aggiunta di metil 2-alometil-3-nitro-benzoato in un solvente polare, preferibilmente, un nitrile, più preferibilmente acetonitrile, in condizioni di agitazione;
- (d) il riscaldamento della miscela di reazione della fase (c) ad una temperatura inferiore a 60°C fino al completamento della reazione, più preferibilmente, per circa da 5 a 10 ore;
- (e) la rimozione di circa due terzi del solvente, preferibilmente mediante distillazione a pressione ridotta e, in
- 25 altre forme di realizzazione, a meno di 60°C.

[0066] Ulteriori fasi per l'isolamento e l'ulteriore purificazione dell'intermedio nitro, se necessarie, possono comprendere:

(a) il lavaggio della quantità residua della miscela di reazione con acqua calda, il successivo isolamento di 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione, preferibilmente attraverso il raffreddamento e, poi, per filtrazione;

(b) il lavaggio del solido isolato nuovamente con acqua tiepida e, successivamente, con metanolo per rimuovere le impurità.

[0067] Nelle forme di realizzazione particolarmente preferite, il solido isolato viene essiccato, preferibilmente, tra circa 50-60°C, preferibilmente, tra circa 50-55°C, preferibilmente, a pressione ridotta, per ottenere un solido di colore da viola a cenere.

[0068] Come qui utilizzato, il termine "miscela" può includere soluti totalmente o parzialmente disciolti in soluzioni, sospensioni e colloidali, eccetera.

[0069] La lenalidomide preparata secondo l'invenzione può essere somministrata di per sé o, più preferibilmente, in una composizione farmaceutica. Di conseguenza, è resa disponibile, anche, una composizione farmaceutica comprendente lenalidomide, preparata secondo l'invenzione e comprendente, inoltre, uno o più eccipienti farmaceuticamente accettabili.

[0070] Come qui utilizzato, il termine "farmaceuticamente accettabile" abbraccia composti, composizioni e ingredienti per uso sia umano che veterinario.

[0071] Le forme di dosaggio orali includono compresse, capsule, confetti e forme farmaceutiche compresse di forma simile, contenenti da 1 a 100mg di farmaco per unità di dosaggio. Le soluzioni saline isotoniche, contenenti da 5 a 100mg/ml, possono essere utilizzate per la somministrazione parenterale che include le vie di somministrazione intramuscolare, intratecale, endovenosa e intra-arteriosa. La somministrazione rettale può essere eseguita mediante l'utilizzo di supposte formulate da vettori convenzionali come, per esempio, burro di cacao.

[0072] La composizione può, se desiderato, essere sotto forma di una confezione accompagnata da istruzioni per l'uso scritte o stampate.

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

[0073] Le composizioni farmaceutiche saranno, di solito, adattate per la somministrazione orale. Composizioni particolarmente adatte per la somministrazione orale sono le forme di dosaggio unitarie, come, per esempio, compresse e capsule, in particolare le capsule. Possono essere utilizzate, anche, altre forme di dosaggio unitario fisse come, per esempio, le polveri presentate in bustine.

5 [0074] Nella preparazione di tali composizioni, l'ingrediente farmaceutico attivo, in questo caso la lenalidomide, è, di solito, miscelato o diluito con un eccipiente o racchiuso all'interno di un vettore tale che può essere sotto forma di una capsula o di una bustina. Quando l'eccipiente serve come diluente, esso può essere un materiale solido, semi-solido o liquido che agisce come un veicolo, un vettore o un mezzo per l'ingrediente attivo. Così, le composizioni possono essere sotto forma di compresse, pillole, polveri, elisir, sospensioni, emulsioni, soluzioni, 10 sciroppi, capsule di gelatina molli e dure, supposte, soluzioni iniettabili sterili e polveri sterili confezionate. Esempi di eccipienti adatti includono lattosio, destrosio, saccarosio, sorbitolo, mannitolo, amido, gomma, acacia, silicato di calcio, cellulosa microcristallina, polivinilpirrolidone, cellulosa, acqua, sciroppo e metilcellulosa. Le formulazioni possono, inoltre, includere agenti lubrificanti come, per esempio, talco, magnesio stearato e olio minerale, agenti umettanti, emulsionanti ed agenti di sospensione, agenti conservanti come, per esempio, metil- e propil-idrossibenzoato, agenti 15 edulcoranti o aromatizzanti.

[0075] I dettagli dell'invenzione, i suoi obiettivi e i vantaggi sono spiegati di seguito in maggior dettaglio in relazione alle illustrazioni esemplificative non limitative.

Esempi

Esempio 1: Preparazione di 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione

20 [0076] Trietilammina (140,8g, 2,29mol) è stata aggiunta a 25-30°C ad una soluzione di 3-ammino-piperidina-2,6-dione cloridrato (100g, 0,61moli) in N,N-dimetilformammide (800ml). È stata, quindi, aggiunta una soluzione di metil 2-bromometil-3-nitro-benzoato (186,0g, 1,13mol) in acetonitrile (200ml) sotto agitazione e in atmosfera di azoto e la miscela di reazione è stata riscaldata a 50-55°C per 8-10 ore. Dopo il completamento della reazione, circa il 60% del solvente è stato rimosso per distillazione a 50-60°C a pressione ridotta (100mbar). È stata 25 aggiunta acqua (1000ml) alla miscela residua a 50-55°C e agitata per 1 ora a questa temperatura. Il prodotto solido

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

risultante è stato raffreddato a 25-30°C e filtrato. Il solido è stato lavato con acqua (500ml) a 50-55°C, raffreddato a temperatura ambiente e filtrato nuovamente. Infine, il solido è stato lavato con metanolo (500ml) a 50-55°C, raffreddato a 25-30°C e filtrato. Il prodotto solido filtrato è stato essiccato a 50-55°C a bassa pressione (200mmHg) per 4 ore per dare 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione come solido di colore da viola a cenere.

5 Resa: 145-155g (83-88%)

Purezza alla HPLC: 99,8% (mediante normalizzazione per area)

Esempio 2: Preparazione di 3-(4-ammino-1-osso-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione (I) (lenalidomide)

10 [0077] 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione (100g, 0,35mol) è stato disciolto in una miscela di acetonitrile e metanolo (7000ml, 1:1 v/v). In atmosfera di azoto, è stato aggiunto un catalizzatore comprendente un impasto di Pd su carbone al 10% (5,0g) in metanolo (25ml) e avente un contenuto di umidità del 50% circa. L'azoto gassoso è stato sostituito con idrogeno gassoso e fatto gorgogliare attraverso la miscela di reazione in condizioni di agitazione. La miscela di reazione è stata mantenuta a 30-35°C. Dopo un'ora, è stata aggiunta una seconda quantità di catalizzatore e il gorgoglio dell'idrogeno è continuato fino al completamento della reazione dopo un tempo
15 totale di circa 2-2,5 ore. Il completamento della reazione è stato monitorato mediante TLC. Il catalizzatore è stato rimosso completamente per filtrazione. Il filtrato è stato concentrato mediante distillazione alla temperatura di 45-50°C e alla pressione di 80-100mmHg e sono stati rimossi circa due terzi del solvente. Una quantità equimolare di acido cloridrico, come soluzione di isopropanolo, è stata aggiunta lentamente all'impasto residuo. La miscela è stata, successivamente, raffreddata tra circa 5-10°C e il sale cloridrato solido di lenalidomide risultante è stato filtrato, lavato
20 con metanolo ed essiccato.

[0078] Il cloridrato di lenalidomide filtrato è stato risospeso in metanolo (500ml) ed è stata aggiunta lentamente trietilammina (1,1 moli equivalenti) alla miscela di reazione. La miscela di reazione è stata raffreddata a 5-10°C e la lenalidomide liberata è stata filtrata, lavata con metanolo ed essiccata.

Resa: 70g (78%)

25 Purezza alla HPLC: -99,5% (mediante normalizzazione per area)

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

Esempio 3: Ulteriore purificazione della lenalidomide

[0079] La lenalidomide è stata preparata come sopra.

5 [0080] La lenalidomide (70g) è stata sospesa in una miscela di acetonitrile e metanolo (700ml, 1:1 v/v) ed è stata aggiunta, lentamente, una soluzione di acido cloridrico in isopropanolo in porzione equimolare alla lenalidomide grezza. La miscela di reazione è stata agitata per 45 minuti a temperatura ambiente e, poi, lentamente raffreddata a 5-10°C e mantenuta a questa temperatura per altri 45 minuti. Il solido precipitato è stato filtrato ed essiccato. Il solido è stato lavato in metanolo (100ml) a temperatura ambiente e filtrato ed essiccato per rimuovere tutto il solvente.

10 [0081] Il sale cloridrato di lenalidomide è stato sospeso in metanolo (350ml) ed è stato aggiunto lentamente 1,1 equivalente molare di trietilammina in condizioni di agitazione. La miscela di reazione è stata agitata a temperatura ambiente per i 45 minuti successivi e poi raffreddata a 5-10°C e mantenuta alla stessa temperatura per i successivi 45 minuti. Il solido precipitato è stato filtrato ed essiccato. È stato, successivamente, lavato con metanolo (105ml) e la lenalidomide risultante isolata per filtrazione. Il prodotto puro è stato essiccato a 50-55°C e alla pressione di 150-200mmHg per circa 7-8 ore.

Resa: 65g (93%)


15 Purezza all'HPLC: ~ 99,9% (mediante normalizzazione per area) Esempio 4: Preparazione della forma cristallina A

20 [0082] La lenalidomide (70g) come preparata nell'esempio 2 o 3 è stata agitata con una miscela di acetato di etile e metanolo (700ml, 1:1 v/v) per 1-1,5 ore e isolata mediante filtrazione sotto vuoto. Il prodotto è stato, successivamente, essiccato a 50-55°C e alla pressione di 150-200mmHg per 7-8 ore per ottenere la forma cristallina A della lenalidomide pura, che era caratterizzata dallo schema di XRPD, dal termogramma di DSC e dalla curva di TGA mostrati nelle figure 2-4, rispettivamente.

Resa: 65g (93%)

Purezza all'HPLC: ~ 99.9% (metodo di normalizzazione per area)

Purezza polimorfica: -99,9% (misurata mediante XRPD)



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

[0083] L'analisi di XRPD è stata eseguita su un diffrattometro Bruker D8 Advance, utilizzando una fonte di radiazioni al rame $K\alpha_1$. L'analisi di DSC è stata eseguita su uno spettrofotometro Perkin Elmer Pyris 6 e registrata su un intervallo di temperatura di 25-350°C ad una velocità di riscaldamento di 10°C/min. L'analisi di TGA è stata eseguita su uno spettrofotometro Perkin Elmer Pyris 1 e registrata su un intervallo di temperatura di 25-350°C ad una velocità di riscaldamento di 10°C/min.

5



Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

RIVENDICAZIONI

1. Un processo per la preparazione della lenalidomide, comprendente la riduzione catalitica di 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione, comprendente:
 - (i) la miscelazione del 3-(1-osso-4-nitro-1,3-diidro-isoindol-2-il)-piperidina-2,6-dione in un sistema solvente;
 - 5 (ii) il contatto tra la miscela risultante dalla fase (i) con un catalizzatore; e
 - (iii) il contatto tra la miscela della fase (ii) con idrogeno; caratterizzato dal fatto che il sistema solvente comprende una miscela di solventi polari, in cui la miscela di solventi polari comprende un alcol alifatico a catena lineare o ramificata con da 1 a 5 atomi di carbonio e un nitrile alifatico con da 1 a 3 atomi di carbonio.
2. Un processo secondo la rivendicazione 1, in cui:
 - 10 (a) l'alcol è metanolo, etanolo o isopropanolo; e/o
 - (b) il nitrile alifatico è acetonitrile o propionitrile; e/o
 - (c) il sistema solvente comprende acetonitrile e metanolo.
3. Un processo secondo qualsiasi rivendicazione precedente, in cui:
 - 15 (a) la riduzione è eseguita a pressione atmosferica; e/o
 - (b) la riduzione è mantenuta tra 20-40°C; e/o
 - (c) la riduzione è lasciata procedere per 1-3,5 ore; e/o
 - (d) il catalizzatore comprende palladio su carbone.
4. Un processo secondo qualsiasi rivendicazione precedente, comprendente, inoltre, la purificazione della lenalidomide, comprendente:
 - 20 (i) la miscelazione della lenalidomide in un sistema solvente;
 - (ii) la preparazione di un sale di lenalidomide; e
 - (iii) l'ottenimento della lenalidomide purificata dal sale preparato nella fase (ii).
5. Un processo secondo la rivendicazione 4, in cui il sistema solvente comprende un alcool a catena lineare o ramificata con da 1 a 5 atomi di carbonio e un nitrile alifatico comprendente da 1 a 3 atomi di carbonio.
- 25 6. Un processo secondo la rivendicazione 5, in cui:

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

- (a) il nitrile alifatico è acetoneitrile o propionitrile; e/o
(b) l'alcol è metanolo, etanolo o isopropanolo.
7. Un processo secondo la rivendicazione 6, in cui l'alcol è metanolo.
8. Un processo secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 7, in cui il sale è preparato attraverso l'aggiunta di un acido nella fase (ii) selezionato dal gruppo comprendente acido acetico, tartarico, ossalico, malico, fumarico, cloridrico e solforico.
9. Un processo secondo la rivendicazione 8, in cui l'acido è acido cloridrico.
10. Un processo secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 4 a 9, in cui la lenalidomide purificata della fase (iii) è ottenuta attraverso l'aggiunta di una base.
- 10 11. Un processo secondo la rivendicazione 10, in cui la base è un'ammina alifatica secondaria o terziaria.
12. Un processo secondo la rivendicazione 11, in cui la base è trietilammina.
13. Un processo secondo qualsiasi delle rivendicazioni da 10 a 12, in cui la base è miscelata in un sistema solvente.
14. Un processo secondo la rivendicazione 13, in cui il sistema solvente comprende un'alcol alifatico a catena lineare o ramificata con da 1 a 5 atomi di carbonio.
- 15 15. Un processo secondo la rivendicazione 14, in cui l'alcol è metanolo, etanolo o isopropanolo.
16. Un processo secondo la rivendicazione 15, in cui l'alcol è metanolo.

20

Si attesta la perfetta conformità
della traduzione che precede.

21

Santoro

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

TAVOLA I

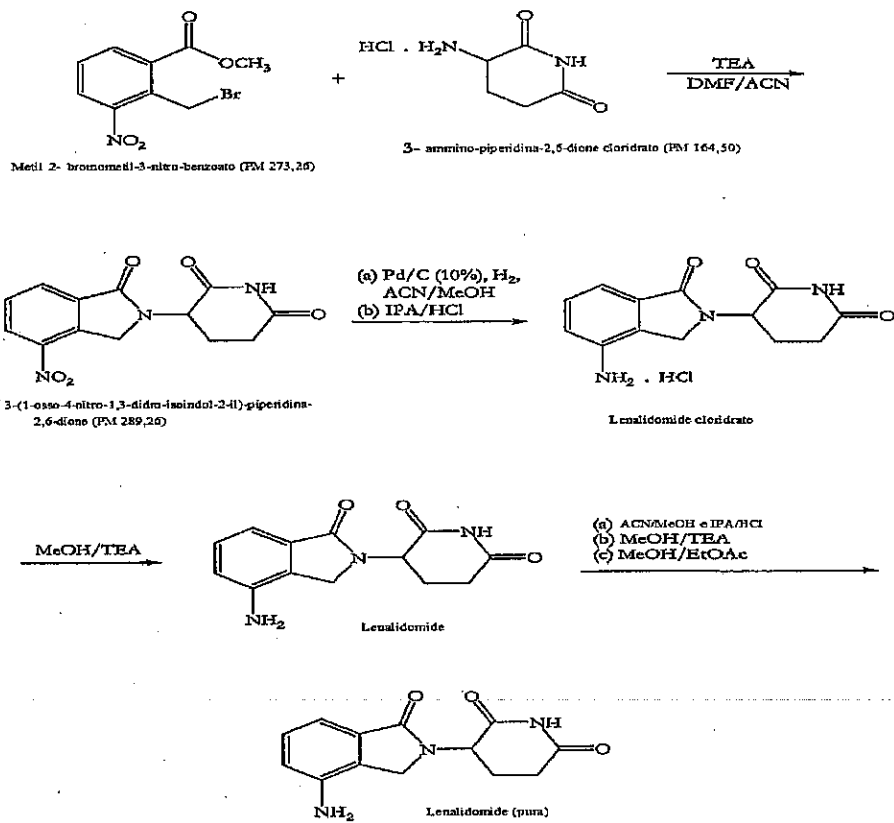


Figura 1

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

TAVOLA II

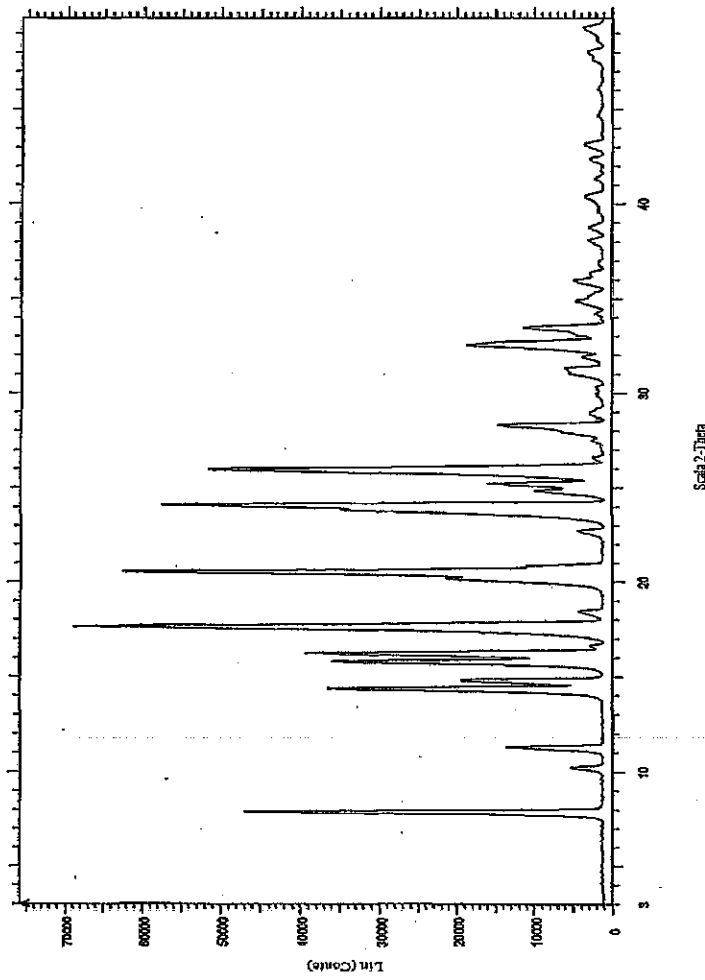


Figura 2

TAVOLA III

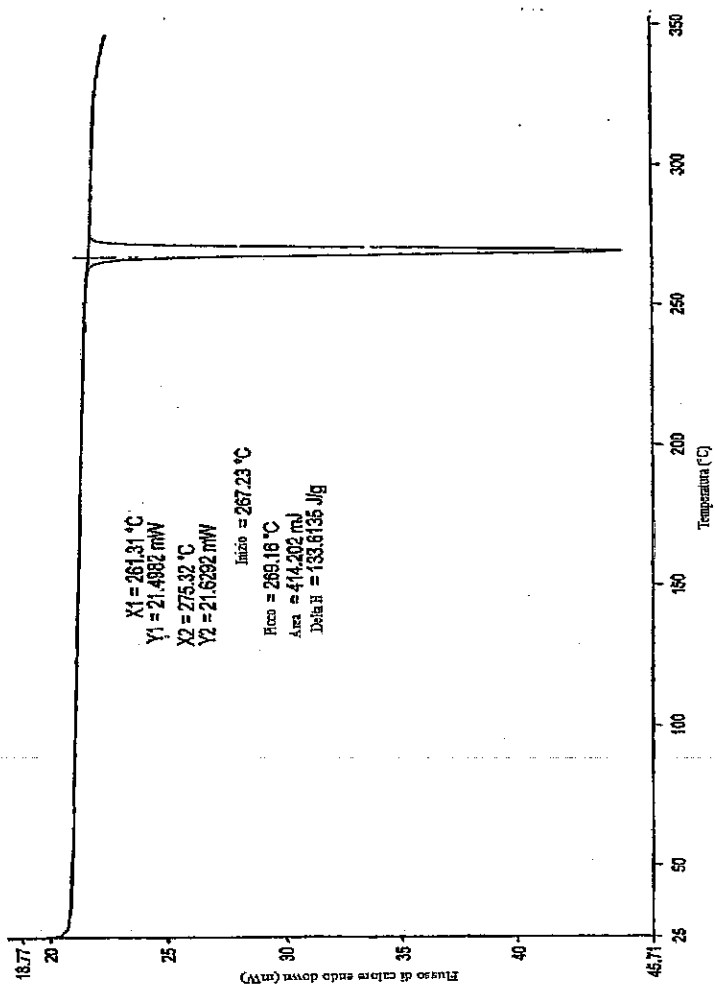


Figura 3

Santoro

Dott.ssa Tiziana SANTORO (USBM-CPI-072 BM)

TAVOLA IV

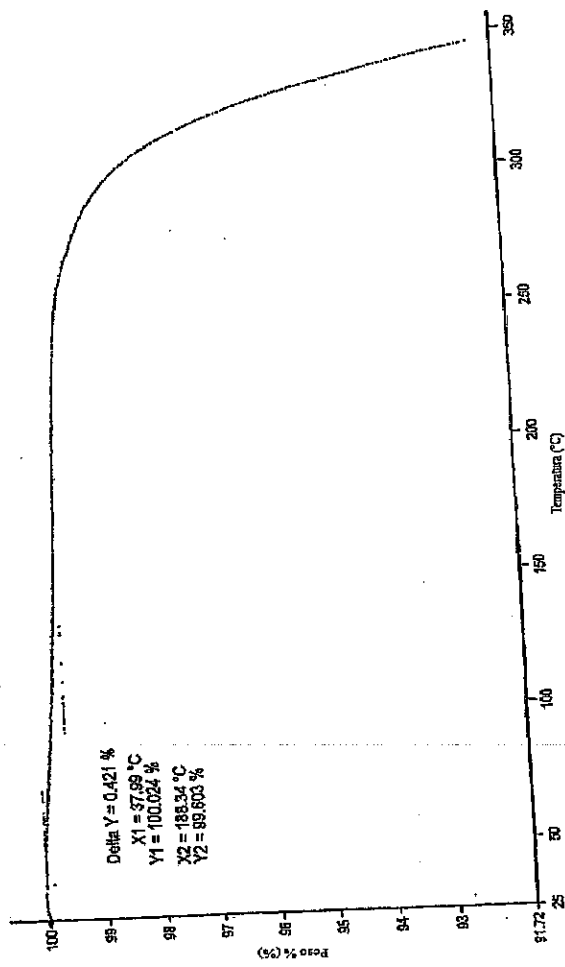


Figura 4