

ÖZET

POMALİDOMİDİN HAZIRLANMASINA VE SAFLAŞTIRILMASINA YÖNELİK GELİŞTİRİLMİŞ PROSES

- 5 Pomalidomidi sentezleme yöntemleri açıklanır. Ayrıca pomalidomidin bir reaksiyon karışımından saflaştırılması yöntemleri de açıklanır.

İSTEMLER

1. Aşağıdaki adımları içeren, pomalidomid sentezine yönelik bir prosestir:
 - 5 a) 3-(3-nitroftalimido)-piperidin-2,6-dion elde etmek amacıyla bir kenetleme ajanının ve bir birinci solventin varlığında 3-amino-piperidin-2,6-dion veya tuzu ile nitroftalik asidin reakte edilmesi; ve
 - b) pomalidomid elde etmek amacıyla bir ikinci solvent ve bir katalizör varlığında 3-(3-nitroftalimido)-piperidin-2,6-dionun indirgenmesi.
- 10 2. İstem 1'e göre prosestir, burada kenetleme ajanı, 1,1-karbonildiimidazol, disiklohekzil karbodiimid, diizopropil karbodiimid, 2-kloro-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin(CDMT), ve dimetil aminopiridinden oluşan gruptan seçilir.
- 15 3. İstem 1'e göre prosestir, burada birinci solvent, asetonitril, propionitril, N,N-dimetilformamid, dimetil asetamid, tetrahidrofuran, 1,4-dioksan, ve karışımlarından oluşan gruptan seçilir.
- 20 4. İstem 1'e göre prosestir, burada katalizör, karbon üzerinde palladyum, Raney nikeli ve bir indirgeme ajanından oluşan gruptan seçilir.
- 25 5. İstem 4'e göre prosestir, burada indirgeme ajanı, demir-hidroklorik asit, çinko-asetik asit, çinko amonyum klorid, köpürtülmüş hidrojen ve sodyum ditiyonitten oluşan gruptan seçilir.
6. İstem 1'e göre prosestir, burada ikinci solvent, N,N-dimetilformamid N,N-dimetil asetamid, dimetil sülfoksit, asetonitril, propionitril, metanol, izopropanol, ve karışımlarından oluşan gruptan seçilir.
- 30 7. İstem 1'e göre prosestir, burada pomalidomid yaklaşık %99.7'den fazla bir saflığa sahiptir.

8. Ayrıca aşağıdaki adımları içeren, istem 1'e göre procestir:

- 5
- a) bir organik solvent içinde pomalidomidin çözülmesi,
 - b) bir anti-solvent eklenmesi, ve
 - c) yaklaşık %99'dan fazla bir saflığa sahip pomalidomidin izole edilmesi,

10

burada organik solvent, dimetil sülfoksit, dietil sülfoksit, di-n-propil sülfoksit, di-veya tetra-n-bütil sülfon sülfoksit, aseton, metil izobütil keton, ve karışımlarından oluşan gruptan seçilir, ve burada anti-solvent alkol, eter, su, ve karışımlarından oluşan gruptan seçilir.

15

9. İstem 8'e göre procestir, burada söz konusu alkol metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, ve n-bütanolden oluşan gruptan seçilir.

10. İstem 8'e göre procestir, burada söz konusu eter dietil eter, tert-bütil metil eter ve diizopropil eterden oluşan gruptan seçilir.

20

11. İstem 8'e göre procestir, burada söz konusu izolasyon adımı, filtreleme, kurutma ve buharlaştırmayı içerir.

TARİFNAME
POMALİDOMİDİN HAZIRLANMASINA VE SAFLAŞTIRILMASINA
YÖNELİK GELİŞTİRİLMİŞ PROSES

5 İLGİLİ BAŞVURULARA ÇAPRAZ REFERANS

Bu başvuru, 25 Kasım 2013'te başvurusu yapılan 5409/CHE/2013 no'lu ve 30 Ocak 2014'te başvurusu yapılan 424/CHE/2014 no'lu Hindistan patent başvurularından rüçhan talep eder.

10

BULUŞ SAHASI:

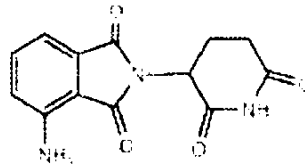
Mevcut buluş, pomalidomidin hazırlanmasına ve saflaştırılmasına yönelik geliştirilmiş bir proses ile ilgilidir.

15

BULUŞUN ALTYAPISI:

Pomalidomid, kimyasal olarak (RS)-4-amino-2-(2,6-diokso-piperidin-3-il)-izoindolin-1,3-dion olarak bilinir ve yapısal olarak aşağıdaki şekilde temsil edilir:

20



25

Pomalidomid, bir immünomodülatör antineoplastik ajandır. Pomalidomid, POMALYST® markası ile piyasaya sürülür. Nüksetmiş ve refrakter Multipl miyelom tedavisine yönelik bildirilir.

Birkaç referans, pomalidomidin hazırlanmasına ve saflaştırılmasına yönelik yöntemleri açıklar. Örneğin U.S. Pat. No. 5,635,517; 6,335,349; ve 7,994,327,

pomalidomidin hazırlanmasına yönelik prosesleri açıklar. Ek olarak Çin Pat. No. 103288797 pomalidomidin saflaştırılmasına yönelik bir prosesi açıklar.

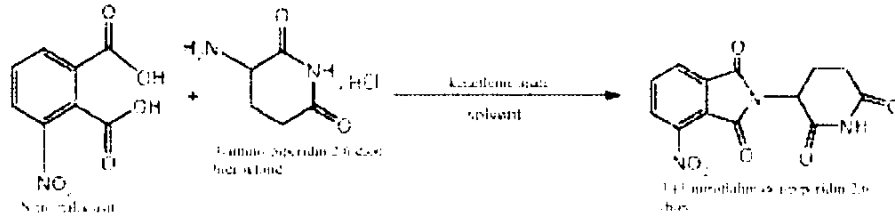
Mevcut tarifname, yaklaşık %99'dan fazla bir saflığa sahip pomalidomidin hazırlanmasına yönelik geliştirilmiş bir proses sağlar. Proses ayrıca yüksek verim ile sonuçlanır, düşük maliyetlidir ve büyük ölçekli üretime yönelik uygulanabilir.

BULUŞUN KISA AÇIKLAMASI:

10

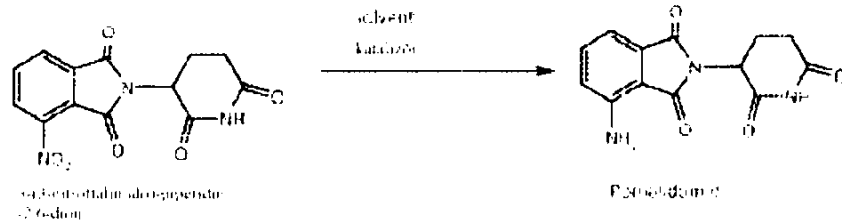
Mevcut buluş, aşağıdaki adımları içerebilen pomalidomidin hazırlanmasına yönelik bir proses sağlar:

15 a) 3-(3-nitroftalimido)-piperidin-2,6-dion elde etmek üzere bir kenetleme ajanı ve uygun bir solvent varlığında 3-amino-piperidin-2,6-dion veya tuzu ile nitro ftalik asidin reakte edilmesi,



20

b) pomalidomid elde etmek amacıyla bir solvent ve katalizör varlığında 3-(3-nitroftalimido)-piperidin-2,6-dionun indirgenmesi.



Mevcut tarifnamenin bir diğerk açısı, yaygın olarak talidomid olarak bilinen, 2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-izoindol-1,3-dion vermek üzere 3-amino-piperidin-2,6-dion veya tuzu ile ftalik asidin reakte edilmesi adımlarını içeren talidomidin hazırlanmasına yönelik bir proses sağlar.

5

ŞEKLİN KISA AÇIKLAMASI:

Mevcut tarifnamenin, buna katkıda bulunan ek özellikleri ve buradan kaynaklanan avantajları ile birlikte, diğerk açıları, ekli çizim şekillerinde gösterilen tarifnamenin düzenlemelerinin aşağıdaki açıklamasından anlaşılacaktır, burada:

10

Şekil 1, mevcut tarifnameye göre hazırlanan ve saflaştırılan pomalidomidin X-ışını toz kırınım görüntüsüdür.

BULUŞUN DETAYLI AÇIKLAMASI:

15

Mevcut buluşun açıklamasının, anlaşılabilirlik amacıyla, iyi bilinebilen diğerk elemanlar ortadan kaldırılırken, buluşun net anlaşılmasına yönelik ilgili elemanları göstermek amacıyla basitleştirildiği anlaşılacaktır.

20

Mevcut buluş, pomalidomid ve talidomid sentezine yönelik yeni sentetik şemalar içerir. Bu şemalar, yüksek verim ve saflıkta pomalidomid sentezine yönelik geliştirilmiş etkili bir yöntem sağlar.

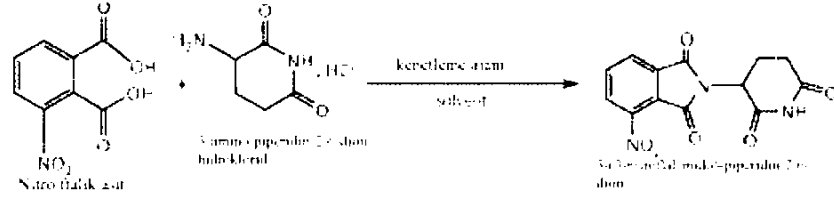
25

Daha spesifik olarak mevcut tarifname, pomalidomidin hazırlanmasına yönelik geliştirilmiş bir proses ile ilgilidir.

Bir düzenlemede mevcut tarifname, aşağıda adımları içerebilen, pomalidomidin hazırlanmasına yönelik bir proses sağlar:

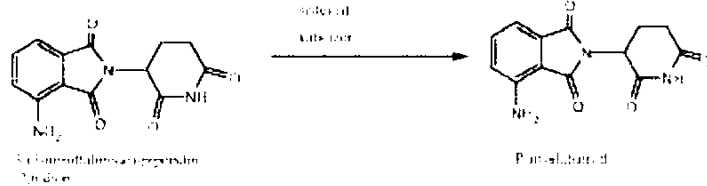
a) 3-(3-nitroftalimido)-piperidin-2,6-dion elde etmek amacıyla bir kenetleme ajanı ve bir solvent varlığında 3-amino-piperidin-2,6-dion veya tuzu ile nitro-sübstitüe ftalik asidin reakte edilmesi,

5



b) pomalidomid elde etmek amacıyla bir solvent ve katalizör varlığıyla 3-(3-nitroftalimido)-piperidin-2,6-dionun indirgenmesi.

10



Mevcut tarifnameye göre, 3-amino-piperidin-2,6-dion veya tuzu ile nitroftalik asit, yukarıdaki (a) adımına göre bir kenetleme ajanının ve bir solventin varlığında 3-(3-nitroftalimido)-piperidin-2,6-diona dönüştürülür. Reaksiyon, yaklaşık 5 ila 18 saat yaklaşık 25°C ila yaklaşık 80°C'de gerçekleştirilebilir. Mevcut tarifnamenin kapsamında, kenetleme ajanı örnek olarak 1,1-karbonildiimidazole, disikloheksilkarbodiimid, diizopropilkarbodiimid, 2-kloro-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin (CDMT), dimetilaminopiridin, ve karışımlarını içerebilir. Teknikte uzman kişi, nitroftalik asidin karboksilik asit gruplarının aktive edilmesine kullanılabilen ek bileşikler kolayca anlayacaktır, böylece 3-amino-piperidin-2,6-dion hidroklorid reakte edilebilir ve nitroftalik asit ve 3-amino-piperidin-2,6-dion ile birlikte kenetlemek üzere pirolidon halkası oluşturabilir. Solvent, örnek olarak, nitriller (asetonitril ve propionitril gibi), asit amidler (N,N-dimetilformamid ve dimetilasetamid gibi), ve siklik eterler (tetrahidrofuran ve 1,4-dioksan gibi)

içerebilir. Yine teknikte uzman kişi, bu reaksiyonda kullanılmaya yönelik uygun olabilen diğer solventleri anlayacaktır.

Mevcut tarifnameye göre, 3-(3-nitroftalimido)-piperidin-2,6-dion akabinde yukarıdaki (b) adımına göre pomalidomid elde etmek amacıyla bir solvent ve katalizör varlığında yaklaşık 5-6 saat ambiyant sıcaklığında reakte edilir. Mevcut tarifnamenin kapsamında, katalizör örneğin karbon üzerinde palladyum, Raney nikeli veya demir-hidroklorik asit, çinko-asetik asit, çinko amonyum klorid, köpürtülmüş hidrojen (aşağıda Örnek 3'e göre), ve sodyum ditiyonit gibi indirgeme ajanları olabilir. Teknikte uzman kişi, burada açıklanan reaksiyonun bu adımında kullanılmaya yönelik kullanılabilen indirgeme ajanları olabilen diğer çeşitli bileşikler anlayabilir. Prosesin bu özel adımında kullanılan solvent örneğin bir asit amid (N,N-dimetilformamid ve N,N-dimetil asetamid gibi), dimetil sülfoksit, bir nitrit (asetonitril veya propionitril gibi), veya alifatik alkoller (metanol, izopropanol ve karışımları gibi) olabilir. Yine teknikte uzman kişi, bu reaksiyonun gerçekleştirilmesinde kullanılabilen diğer çeşitli solventleri anlayabilir.

Mevcut tarifnamenin bir diğer açısı, talidomidin hazırlanmasına yönelik bir proses sağlar, burada ftalik asit 2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-izoindol-1,3-dion (talidomid) vermek üzere bir kenetleme ajanının ve solventin varlığında 3-amino-piperidin-2,6-dion veya tuzu ile reakte edilir. Bu tarifnamenin kapsamında, kenetleme ajanları örnek olarak 1,1-karbonildüimidazol, disikloheksilkarbodiimid, diizopropilkarbodiimid, 2-kloro-4,6-dimetoksi-1,3,5-triazin (CDMT), dimetilaminopiridin, ve karışımlarını içerebilir. Teknikte uzman kişi, nitroftalik asidin karboksilik asit gruplarının aktive edilmesinde kullanılabilen el bileşikler kolayca anlayacaktır, böylece 3-amino-piperidin-2,6-dion hidroklorid reakte edilebilir ve ftalik asit ve 3-amino-piperidin-2,6-dionu birlikte kenetlemek üzere piroldin halkası oluşturabilir. Solvent örnek olarak nitritler (asetonitril ve propionitril gibi), asit amidler (N,N-dimetilformamid ve dimetil asetamid gibi), ve siklik eterler (tetrahidrofuran ve 1,4-dioksan gibi) içerebilir. Yine teknikte uzman

kişi, bu reaksiyonda kullanılmaya yönelik uygun olabilen diğer solventleri anlayacaktır.

Mevcut tarifnamenin bir diğer açısı, aşağıdaki adımları içerebilen pomalidomidin
5 saflaştırılmasına yönelik bir proses sağlamaktır:

- a) bir organik solvent veya solventlerin karışımı içinde pomalidomidin çözülmesi,
- b) bir anti-solvent eklenmesi, ve
- 10 c) büyük ölçüde saf pomalidomidin izole edilmesi.

Mevcut tarifnameye göre, pomalidomid bir organik solvent içinde çözülür. Mevcut buluşun kapsamında (a) adımında kullanılan organik solvent, dimetil sülfoksit, dietil sülfoksit, di-n-propil sülfoksit, di-veya tetra-n-bütil sülfon
15 sülfoksit, aseton, metil izobütil keton veya karışımlardır.

Mevcut tarifnameye göre, anti-solvent akabinde pomalidomid/organik solvent solüsyonuna eklenir. Mevcut spesifikasyon kapsamında, bir anti-solvent ürünün çözülemediği bir sıvıdır, böylece ürünün daha kolay izolasyonu sağlanır. Mevcut
20 buluşa yönelik anti-solventler alkoller, eterler, su ve karışımlardır. Uygun alkoller, metanol, etanol, n-propanol, izopropanol, ve n-bütanol içerebilir. Uygun eterler, dietil eter, tert-bütil metil eter, ve diizopropil eter içerir.

Mevcut buluşun kapsamında, burada açıklanan prosesler ile hazırlanan nihai
25 pomalidomid ürünü, HPLC ile ölçüldüğü üzere yaklaşık %99.7'den fazla bir saflığa sahip bir ürünü verebilir. Nihai pomalidomid ürününde ayrı bir şekilde tanımlanan kimyasal safsızlıklar, yaklaşık %0.10'dan az miktarda bulunabilir.

Mevcut buluşta açıklanan proseslere göre hazırlanan ve saflaştırılan
30 pomalidomidin kristalin formu, toz X-ışını kırınımı (PXRD) ile karakterize

edilebilir ve Şekil 1’de gösterildiği üzere bir PXRD yapısına sahiptir ve 12.1, 13.9, 17.1, 18.3, 24.2, 25.4, 27.9 ± 0.2 2 Θ derecesinde piklere sahiptir.

- Burada açıklanan yöntemler ile sentezlendiği ve saflaştırıldığı üzere pomalidomid, buna ihtiyacı olan hastalara uygulamaya yönelik uygun farmasötik dozaj formlarının üretilmesinde kullanılabilir. Dozaj formu, bir oral dozaj formu olabilir ve bazı düzenlemelerde oral dozaj formu bir kapsül olabilir. Kapsül, mannitol, önceden jelatinize edilmiş nişasta ve sodyum stearil fumarat içeren uygun ekspiyanları içerebilir. Bu formülasyonlar, multipl miyelom tedavisinde kullanılabilir. Pomalidomid formülasyonları, özellikle lenalidomid ve bortezomib içeren en az iki ön terapi almış olan ve son terapinin tamamlanmasından sonra altmış gün içinde hastalığın ilerlediğini gösteren multipl miyeloma sahip hastalara yönelik özellikle kullanılabilir.
- Yukarıdaki açıklama ve aşağıdaki örnekler göz önüne alınarak, teknikte uzman kişi, uygun olmayan deneyler olmaksızın açıklandığı üzere buluşu uygulayabilecektir. Yukarıdakiler, mevcut buluşa göre moleküllerin, bileşimlerin ve formülasyonların hazırlanmasına yönelik belirli prosedürleri detaylandıran aşağıdaki örneklerin referansı ile daha iyi anlaşılacaktır. Bu örneklerle yapılan tüm referanslar, gösterim amaçlıdır. Aşağıdaki örneklerin kapsamlı olduğu düşünülmemelidir, yalnızca mevcut tarifname ile tasarlanan birçok açıdan ve düzenlemeden bir kaşını gösterir.

Örnekler:

25

Örnek 1: 1,3-diokso-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-4-nitro-izoindolin-dion (3-nitroftalidomid) Sentezi

- Asetonitril (175 ml) içinde karıştırılmış 3-nitroftalik asit (25.0 g veya 0.12 mol) karışımına, ambiyant sıcaklığında nitrojen atmosferi altında 1,1-karbonildiimidazol (CDI) (42.3 g veya 0.26 mol) eklenmiştir. Bu karışıma, 3-

aminopiperidin-2,6-dion hidroklorid (19.5 g veya 0.12 mol) eklenmiştir ve reaksiyon karışımı, TLC ile izlendiği üzere reaksiyon tamamlanana kadar 75 ila 80°C'ye ısıtılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, solvent azaltılmış basınç altında damıtılmıştır. Su (375 ml) reaksiyon kütesine eklenmiştir ve reaksiyon 5 kütesi, karıştırılırken 0 ila 5°C'de yavaşça soğutulmuştur. İzole katı filtrelenmiştir, su ile, akabinde metanol ile yıkanmıştır, ve emilerek kurutulmuştur. Nihai olarak izole katı, 3-nitroftalidomid elde etmek amacıyla sabit ağırlığa kadar vakum altında 55 ila 60°C'de kurutulmuştur. Verim: 28.2 g, %78.5 (molar) (HPLC saflığı ~%99.5).

10

Örnek 2: 2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-izoindol-1-dion (Talidomid) Sentezi

1,1-karbonildiimidazol (21.5 g veya 0.13 mol), ambiyant sıcaklığında nitrojen altında muhafaza edilen asetonitril (100 ml) içinde karıştırılmış ftalik asit (10.0 g veya 0.06 mol) karışımına eklenmiştir. Bu karışıma, 3-aminopiperidin-2,6-dion hidroklorid (9.9 g veya 0.06 mol) eklenmiştir, ve reaksiyon karışımı TLC ile izlendiği üzere reaksiyon tamamlanana kadar 25 ila 30°C'de karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, solvent azaltılmış basınç altında damıtılmıştır. Su (100 ml) reaksiyon kütesine eklenmiştir ve reaksiyon kütesi karıştırılırken 20 ila 5°C'ye yavaşça soğutulmuştur. İzole katı filtrelenmiştir, su ile, akabinde metanol ile yıkanmıştır, ve emilerek kurutulmuştur. Nihai olarak izole katı, talidomid vermek üzere sabit ağırlığa kadar vakum altında 55 ila 60°C'de kurutulmuştur. Verim: 11.6 g, %75.2 (molar). HPLC ile saflık %99.13

25 Örnek 3: 4-amino-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)-izoindolin-1,3-dion (Pomalidomid) Sentezi

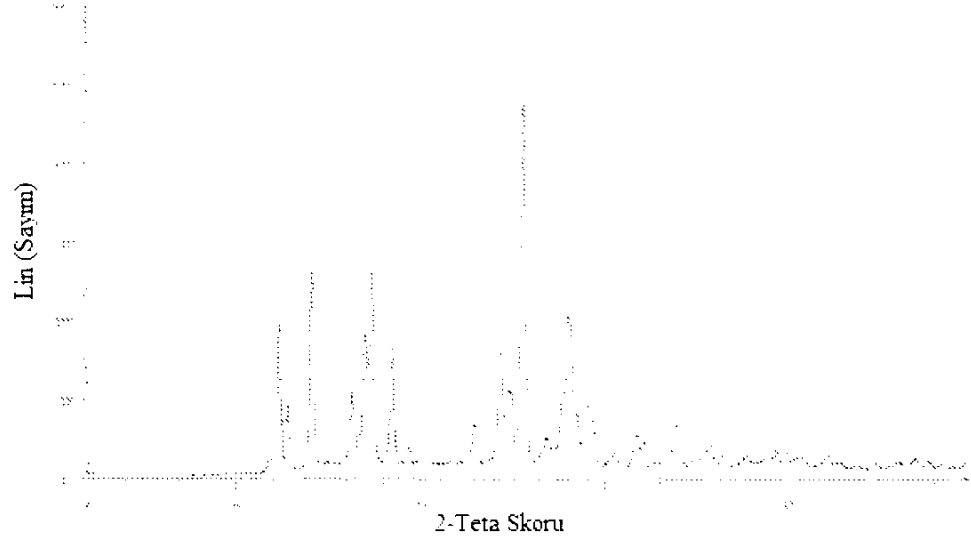
Karbon (0.5 g. veya %5 w/w substrat) üzerinde katalizör palladyum (%10) nitrojen altında muhafaza edilen N,N-dimetil formamid (100 ml) içinde 30 karıştırılmış bir 3-nitroftalidomid (10 g veya 0.033 mol) solüsyonuna (Örnek 1) eklenmiştir. Hidrojen gazı, atmosferik basınçta reaksiyon karışımı yoluyla

köpürtülmüştür. Hidrojenleme reaksiyonunun tamamlanmasından sonra, TLC ile izlendiği üzere, hidrojenin köpürmesi durdurulmuştur ve katalizör selit yatağında reaksiyon karışımının filtrelenmesi ile ayrılmıştır. Filtrat, solventin yarısı uzaklaştırılana kadar azaltılmış basınç altında 60 ila 65°C altında damıtılmıştır.

- 5 Solüsyon akabinde ambiyant sıcaklığında soğutulmuştur ve karıştırılırken metanol (50 ml) eklenmiştir. Elde edilen katı filtrelenmiştir, metanol (50 ml) ile yıkanmıştır ve > %99.0 HPLC saflığına sahip pomalidomid 8.2 g (%90 molar verim) elde etmek üzere emilerek kurutulmuştur.

10 Örnek 4: Pomalidomid Saflaştırma Prosesi

Bir reaksiyon kabında, ham (RS) 4-amino-2-(2,6-dioksopiperidin-3-il)izoinol-1,3-dion (pomalidomid, 10g), 60 ila 65°C'de ısıtılarak dimetilsülfoksit (40 ml) içinde çözülmüştür. Solüsyon, 25 ila 30°C'ye soğutulmuştur. Bu solüsyona
15 karıştırılırken aseton (40 ml) eklenmiştir. Asetonun eklenmesi tamamlandıktan sonra, solüsyon 30 dakika karıştırılmıştır ve akabinde 25 ila 30°C'de yavaş hızda karıştırılırken metanol (40 ml) eklenmiştir. Ortaya çıkan karışım, bir ila iki saat karıştırmaya bırakılmıştır. İzole katı filtrelenmiştir, metanol-aseton karışımı (1:1 v/v, 10 ml) ile yıkanmıştır ve emilerek kurutulmuştur. Nihai olarak, materyal
20 %99.7'den fazla HPLC saflığına sahip saf pomalidomid (8 g, %80 verim) vermek üzere 55 ila 60°C'de vakum ile kurutulmuştur. Tüm bilinen ayrı kimyasal safsızlıklar, %0.10'dan az miktarda mevcuttur.



Şekil 1