



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) BR 112016011700-0 B1



(22) Data do Depósito: 24/11/2014

(45) Data de Concessão: 23/08/2022

(54) Título: PROCESSO PARA AS SÍNTESES DE POMALIDOMIDA

(51) Int.Cl.: C07D 401/04; A61P 35/00; A61P 37/02.

(30) Prioridade Unionista: 25/11/2013 IN 5409/CHE/2013; 30/01/2014 IN 424/CHE/2014.

(73) Titular(es): MYLAN LABORATORIES LIMITED.

(72) Inventor(es): VINAYAK GORE; VINAY KUMAR SHUKLA; DHANANJAY SHINDE; BANSODE PRAKASH.

(86) Pedido PCT: PCT IB2014066285 de 24/11/2014

(87) Publicação PCT: WO 2015/075694 de 28/05/2015

(85) Data do Início da Fase Nacional: 23/05/2016

(57) Resumo: PROCESSO APERFEIÇOADO PARA A PREPARAÇÃO DE POMALIDOMIDA E SUA PURIFICAÇÃO Métodos de sintetização de pomalidomida são descritos. Além disso, métodos de purificação de pomalidomida a partir de uma mistura de reação são também descritos.

"PROCESSO PARA AS SÍNTESES DE POMALIDOMIDA"**REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS**

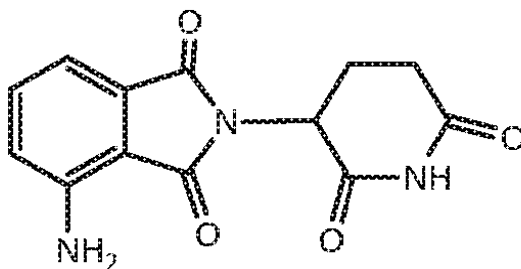
[001] Este pedido reivindica prioridade dos Pedidos de Patente Indiano 5409/CHE/2013 depositado em 25 de Novembro de 2013 e 424/CHE/2014, depositado em 30 de Janeiro de 2014, cujos conteúdos são aqui incorporados por referência na sua totalidade.

CAMPO DE INVENÇÃO

[002] A presente invenção refere-se a um processo aperfeiçoado para a preparação de pomalidomida e a sua purificação.

FUNDAMENTO DA INVENÇÃO

[003] Pomalidomida é quimicamente conhecida como (RS)-4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindolina-1,3-diona e estruturalmente representada como abaixo:



[004] Pomalidomida é um agente antineoplásico imunomodulador. Pomalidomida é comercializada com a marca POMALYST®. A mesma é indicada para o tratamento de mieloma múltiplo refratário e recaído.

[005] Várias referências descrevem os métodos para a preparação e purificação de pomalidomida. Por exemplo, Patentes U.S. de Números 5.635.517; 6.335.349; e 7.994.327 (todas as quais são aqui incorporadas por referência) descrevem os processos para a preparação de pomalidomida. Além disso, Patente Chinesa No. 103288797 (a qual é, por

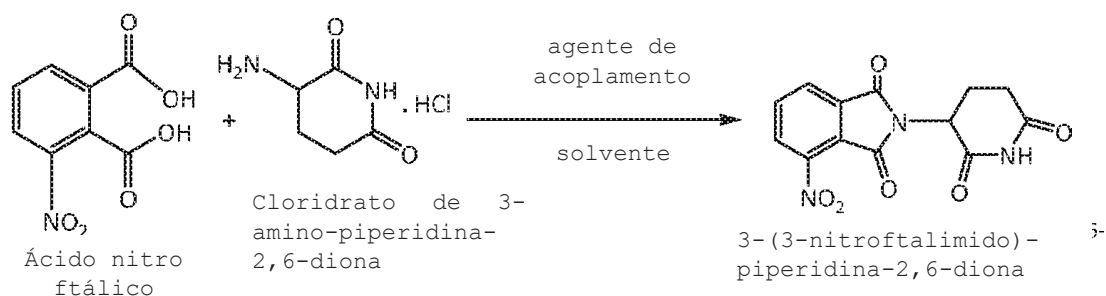
meio desta, incorporada por referência) também descreve um processo para a purificação de pomalidomida.

[006] A presente invenção proporciona um processo aperfeiçoado para a preparação de pomalidomida com uma pureza maior do que cerca de 99%. O processo também resulta em um rendimento alto, é simples, de custo eficaz, e viável para produção em larga escala.

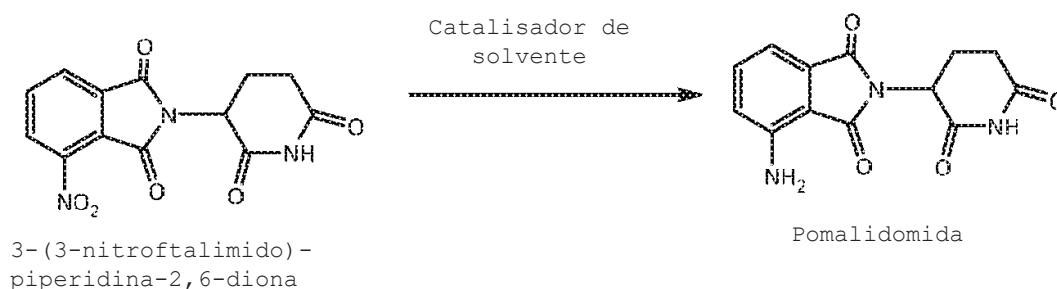
SUMÁRIO DA INVENÇÃO

[007] Um primeiro aspecto da presente invenção proporciona um processo para a preparação de pomalidomida que pode incluir as etapas de:

a) reação de ácido nitro ftálico com 3-amino-piperidina-2,6-diona ou um seu sal na presença de um agente de acoplamento e um solvente adequado para obter 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona,



b) redução de 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona na presença de um solvente e catalisador para obter pomalidomida.



[008] Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um processo para a purificação de pomalidomida que pode incluir as etapas de:

- a) dissolver pomalidomida em um solvente de composto de sulfóxido,
- b) adicionar um segundo solvente,
- c) adicionar um anti-solvente, e
- d) isolar pomalidomida substancialmente pura.

[009] Um outro aspecto da presente invenção proporciona um processo para a preparação de talidomida que compreende as etapas de reagir ácido ftálico com 3-amino-piperidina-2,6-diona ou o seu sal para fornecer 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona, vulgarmente conhecida como talidomida.

BREVE DESCRIÇÃO DO DESENHO

[0010] Outros aspectos da presente invenção junto com características adicionais contribuindo com os mesmos e vantagens provenientes dos mesmos serão evidentes a partir da seguinte invenção das modalidades da presente invenção, que são mostrados nas figuras do desenho anexo, em que:

[0011] Figura 1 é um difractograma em pó de raio-X de pomalidomida preparada e purificada de acordo com a presente invenção.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

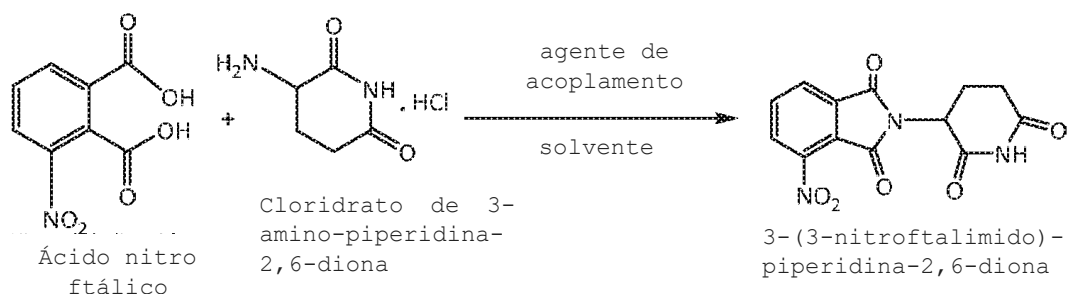
[0012] É para ser entendido que a invenção da presente invenção foi simplificada para ilustrar os elementos que são relevantes para uma clara compreensão da invenção, enquanto eliminando, para fins de clareza, outros elementos que possam ser bem conhecidos.

[0013] A presente invenção abrange novos esquemas sintéticos para as sínteses de pomalidomida e talidomida. Estes esquemas fornecem um método aperfeiçoado, eficiente para as sínteses de pomalidomida com um rendimento e pureza altos.

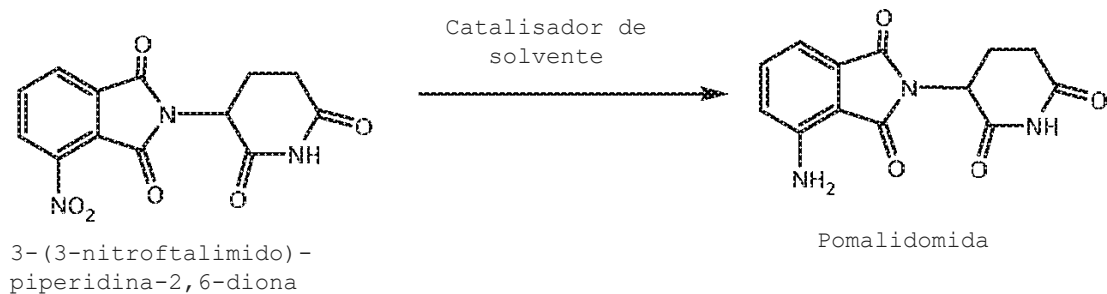
[0014] Mais especificamente, a presente invenção refere-se a um processo aperfeiçoado para a preparação de pomalidomida.

[0015] Em uma modalidade, a presente invenção proporciona um processo para a preparação de pomalidomida que pode incluir as seguintes etapas:

a) reação de ácido nitro ftálico substituído com 3-amino-piperidina-2,6-diona ou seu sal na presença de um agente de acoplamento e um solvente para obter 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona,



b) redução de 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona na presença de um solvente e catalisador para obter pomalidomida.



[0016] De acordo com a presente invenção, ácido nitroftálico com 3-amino-piperidina-2,6-diona ou seu sal é convertido em 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona na presença de um agente de acoplamento e um solvente para a etapa (a) acima. A reação pode ser realizada a cerca de 25°C a cerca de 80°C durante cerca de 5 a 18 horas. Dentro do contexto da presente invenção, o agente de acoplamento pode incluir, como exemplos, 1,1-carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (CDMT), dimetilaminopiridina, e misturas dos mesmos. Um versado na técnica irá prontamente reconhecer compostos adicionais que podem ser úteis na ativação dos grupos ácido carboxílico do ácido nitroftálico, de modo que o cloridrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona pode reagir e criar o anel de pirrolidina para acoplar junto o ácido nitroftálico e a 3-amino-piperidina-2,6-diona. O solvente pode incluir, como exemplos, nitrilas (tais como, acetonitrila e propionitrila), amidas de ácido (tais como, N,N-dimetilformamida e dimetilacetamida), e éteres cíclicos (tais como, tetrahidrofurano e 1,4-dioxano). Novamente, um versado na técnica irá reconhecer outros solventes que podem ser adequados para uso nesta reação.

[0017] De acordo com a presente invenção, 3-(3-nitroftalimido)-piperadina-2,6-diona é, em seguida, reagido à temperatura ambiente durante cerca de 5 - 6 horas, na presença de um solvente e catalisador para obter pomalidomida para a etapa (b) acima. Dentro do contexto da presente invenção, o catalisador pode ser, por exemplo, paládio sobre carbono, níquel de Raney, ou agentes de redução, tais como o ácido clorídrico-ferro, ácido acético-zinco, cloreto de

amônio e zinco, hidrogênio borbuhlado (ver, Exemplo 3 abaixo), e ditionito de sódio. Um versado na técnica pode reconhecer uma variedade de outros compostos que podem ser agentes de redução úteis para uso nesta etapa da reação aqui descrita. O solvente utilizado nesta etapa particular do processo pode ser, por exemplo, uma amida de ácido (tais como, N,N-dimetilformamida e N,N-dimetil acetamida), sulfóxido de dimetil, uma nitrila (tal como, acetonitrila ou propionitrila), ou álcoois alifáticos (tais como, metanol, isopropanol e misturas dos mesmos). Novamente, um versado na técnica pode reconhecer uma variedade de outros solventes que podem ser úteis na realização desta reação.

[0018] Um outro aspecto da presente invenção proporciona um processo para a preparação de talidomida, em que o ácido ftálico é reagido com 3-amino-piperidina-2,6-diona ou seu sal na presença de um agente de acoplamento e solvente para fornecer 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (talidomida). Dentro do contexto desta invenção, os agentes de acoplamento podem incluir, como exemplos, 1,1-carbonildiimidazol, diciclohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (CDMT), dimetilaminopiridina, e misturas dos mesmos. Um versado na técnica irá prontamente reconhecer compostos adicionais que podem ser úteis na ativação dos grupos de ácido carboxílico de ácido nitroftálico, de modo que cloridrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona pode reagir e criar o anel de pirrolidina para acoplar junto ácido ftálico e 3-amino-piperidina-2,6-diona. O solvente pode incluir, como exemplos, as nitrilas (tais como, acetonitrila e propionitrila), amidas de ácido (tais como, N,N-

dimetilformamida e dimetil acetamida), e éteres cíclicos (tais como, tetrahidrofurano e 1,4-dioxano). Mais uma vez, um versado na técnica irá reconhecer outros solventes que podem ser adequados para uso nesta reação.

[0019] Outro aspecto da presente invenção é proporcionar um processo para a purificação de pomalidomida, o qual pode incluir as seguintes etapas:

- a) dissolver pomalidomida em um solvente orgânico ou mistura de solventes,
- b) adicionar um anti-solvente, e
- c) isolar pomalidomida substancialmente pura.

[0020] De acordo com a presente invenção, pomalidomida é dissolvida em um solvente orgânico. Dentro do contexto da presente invenção, o solvente orgânico utilizado na etapa (a) é usado e pode incluir, por exemplo, sulfóxido de dimetil, sulfóxido de dietil, sulfóxido de di-n-propil, sulfóxido de di- ou tetra-n-butil-sulfona, acetona, metil isobutil cetona, ou misturas dos mesmos.

[0021] De acordo com a presente invenção, o anti-solvente é, em seguida, adicionado à solução solvente orgânica/pomalidomida. Dentro do contexto da presente invenção, um anti-solvente é um líquido, no qual o produto é insolúvel, permitindo assim o isolamento mais fácil do produto. Para a presente invenção, anti-solventes úteis podem incluir álcoois, éteres, água, ou misturas dos mesmos. Álcoois adequados incluem metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, e n-butanol. Éteres adequados incluem éter dietílico, éter terc-butil metílico, e éter diisopropílico.

[0022] Outra modalidade da presente invenção é para proporcionar outro processo para a purificação de pomalidomida, o qual pode incluir as seguintes etapas:

- a) dissolver pomalidomida em um solvente composto de sulfóxido,
- b) adicionar um segundo solvente,
- c) adicionar um anti-solvente, e
- d) isolar pomalidomida substancialmente pura.

[0023] De acordo com a presente invenção, pomalidomida é dissolvida em um solvente composto de sulfóxido. Este composto de sulfóxido pode incluir, por exemplo, sulfóxido de dimetil, sulfóxido de dietil, sulfóxido de di-n-propil, ou di- ou tetra-n-butil sulfona. Em seguida, um segundo solvente é adicionado. Os exemplos de um segundo solvente útil incluem acetona e metil isobutil cetona. Em seguida, um anti-solvente pode ser adicionado para precipitar pomalidomida substancialmente pura. Exemplos de anti-solventes adequados incluem álcoois, tais como metanol e etanol, éteres, água, ou misturas dos mesmos.

[0024] Dentro do contexto da presente invenção, o produto de pomalidomida final preparado pelos processos aqui descritos pode render um produto com uma pureza maior do que cerca de 99,7% como medida por HPLC. As impurezas químicas identificadas individuais no produto de pomalidomida final podem estar presentes em quantidades menores do que cerca de 0,10%.

[0025] Uma forma cristalina de pomalidomida, preparada e purificada de acordo com os processos descritos na presente invenção, pode ser caracterizada por difração de raio-X em pó (PXRD), e tem um padrão de PXRD como mostrado na FIG. 1

e tem picos a 12,1, 13,9, 17,1, 18,3, 24,2, 25,4, 27,9 $\pm$ 0,2 2 θ .

[0026] A pomalidomida como sintetizada e purificada pelos métodos aqui descritos pode ser útil na geração de formas de dosagem farmacêuticas adequadas para administração a pacientes em necessidade da mesma. A forma de dosagem pode ser uma forma de dosagem oral, e em algumas modalidades, a forma de dosagem oral pode ser uma cápsula. A cápsula pode incluir excipientes adequados, incluindo manitol, amido pré-gelatinizado, e estearil fumarato de sódio. Tais formulações podem ser úteis no tratamento de mieloma múltiplo. Formulações de pomalidomida são particularmente úteis para pacientes com mieloma múltiplo que tenham recebidos, pelo menos, duas terapias anteriores, incluindo lenalidomida e bortezomibe e demonstraram a progressão da doença em ou dentro de sessenta dias após a conclusão da última terapia.

[0027] Em vista da invenção acima e os exemplos abaixo, um versado na técnica será capaz de praticar a invenção, tal como reivindicada, sem experimentação indevida. O que precede será melhor compreendido com referência aos seguintes exemplos que detalham determinados procedimentos para a preparação de moléculas, composições e formulações de acordo com a presente invenção. Todas as referências feitas a estes exemplos são para fins de ilustração. Os seguintes exemplos não devem ser considerados exaustivos, mas meramente ilustrativos de apenas alguns dos muitos aspectos e modalidades contemplados pela presente invenção.

Exemplos:

Exemplo 1: Sínteses de 1,3-dioxo-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-4-nitro-isoindolina-diona (3-nitroftalidomida)

[0028] À mistura agitada de ácido 3-nitroftálico (25,0 g ou 0,12 mol) em acetonitrila (175 ml) foi adicionado 1,1-carbonildiimidazol (CDI) (42,3 g ou 0,26 mol) sob uma atmosfera de nitrogênio à temperatura ambiente. A esta mistura, cloridrato de 3-aminopiperidina 2,6-diona (19,5 g ou 0,12 mol) foi adicionado, e a mistura de reação foi aquecida a 75 a 80°C até a reação ser completada, como monitorada por TLC. Após completada a reação, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Água (375 ml) foi adicionada à massa de reação, e a massa de reação foi lentamente arrefecida a 0 a 5°C enquanto se agitava. O sólido isolado foi filtrado, lavado com água, em seguida, por metanol e absorvido seco. Finalmente, o sólido isolado foi seco a 55 a 60°C sob vácuo até peso constante fornecer 3-nitroftalidomida. Rendimento: 28,2 g, 78,5% (molar) (pureza por HPLC ~99,5%).

Exemplo 2: Sínteses de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (Talidomida)

[0029] 1,1-carbonildiimidazol (21,5 g ou 0,13 mol) foi adicionado a uma mistura agitada de ácido ftálico (10,0 g ou 0,06 mol) em acetonitrila (100 ml), mantido sob nitrogênio à temperatura ambiente. A esta mistura, cloridrato de 3-aminopiperidina 2,6-diona (9,9 g ou 0,06 mol) foi adicionado, e a mistura de reação foi agitada a 25 a 30°C até a reação ser completada, como monitorada por TLC. Após completada a reação, o solvente foi destilado sob pressão reduzida. Água (100 ml) foi adicionada à massa de reação e a massa de reação foi lentamente arrefecida a 0 a 5°C enquanto se agitava. O sólido isolado foi filtrado, lavado com água, em seguida, por metanol e absorvido seco. Finalmente, o isolado vendido

foi seco a 55 a 60°C sob vácuo até peso constante para obter talidomida. Rendimento: 11,6 g, 75,2% (molar). Pureza por HPLC 99,13%.

Exemplo 3: Sínteses de 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindolina-1,3-diona (Pomalidomida)

[0030] O catalisador de paládio (10%) sobre carbono (0,5 g ou 5% em p/p de substrato) foi adicionado a uma solução agitada de 3-nitroftalidomida (10 g ou 0,033 mol) (Exemplo 1) em N,N-dimetil formamida (100 ml) mantida sob nitrogênio. O gás de hidrogênio foi borbulhado através da mistura de reação à pressão atmosférica. Após a conclusão da reação de hidrogenação, como monitorada por TLC, borbulhamento de hidrogênio foi interrompido e o catalisador foi separado por filtração da mistura de reação em leito de celite. O filtrado foi destilado a 60 a 65°C sob pressão reduzida até metade do solvente ser removido. A solução foi, em seguida, arrefecida à temperatura ambiente, e metanol (50 ml) foi adicionado enquanto se agitava. O sólido obtido foi filtrado, lavado com metanol (50 ml), absorvido seco para obter pomalidomida 8,2 g (90% de rendimento molar) tendo pureza por HPLC > 99,0%.

Exemplo 4: Processo de Purificação de Pomalidomida

[0031] Em um frasco de reação, (RS) 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)isoindol-1,3-diona bruta (pomalidomida, 10g) foi dissolvida em dimetilsulfóxido (40 ml) por aquecimento a 60 a 65°C. A solução foi arrefecida a 25 a 30°C. A esta solução, acetona (40 ml) foi adicionada enquanto se agitava. Após completada a adição de acetona, a solução foi agitada durante 30 minutos e, em seguida, metanol (40 ml) foi adicionado a uma taxa lenta enquanto agitava a

25 a 30°C. A mistura resultante foi deixada agitar durante uma a duas horas. O sólido isolado foi filtrado, lavado com uma mistura de metanol-acetona (1:1 v/v, 10 ml) e absorvido seco. Finalmente, o material foi seco a vácuo a 55 a 60°C para obter pomalidomida pura (8 g, 80% de rendimento) com uma pureza de HPLC maior do que 99,7%. Todas as impurezas químicas individuais conhecidas estiveram presentes em quantidades menores do que 0,10%.

REIVINDICAÇÕES

1. Processo para as sínteses de pomalidomida, **caracterizado** por compreender as etapas de:

a) reação de ácido nitroftálico com 3-amino-piperidina-2,6-diona ou seu sal na presença de um agente de acoplamento e um primeiro solvente para obter 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona; e

b) redução de 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona na presença de um segundo solvente e um catalisador para obter pomalidomida.

2. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o agente de acoplamento é selecionado a partir do grupo que consiste em 1,1-carbonildiimidazol, diciclohexil carbodiimida, diisopropil carbodiimida, 2-cloro-4,6-dimetóxi-1,3,5-triazina (CDMT), e dimetil aminopiridina.

3. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o primeiro solvente é selecionado a partir do grupo consistindo em acetonitrila, propionitrila, N,N-dimetilformamida, dimetil acetamida, tetrahydrofurano, 1,4-dioxano, e misturas dos mesmos.

4. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o catalisador é selecionado a partir do grupo consistindo em paládio sobre carbono, níquel de Raney, e um agente de redução.

5. Processo, de acordo com a reivindicação 4, **caracterizado** pelo fato de que o agente de redução é selecionado a partir do grupo que consiste em ácido clorídrico-ferro, ácido acético-zinco, cloreto de amônio e zinco, hidrogênio borbulhado, e ditionito de sódio.

6. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que o segundo solvente é selecionado a partir do grupo que consiste em, N,N-dimetilformamida, N,N-dimetil acetamida, sulfóxido de dimetil, acetonitrila, propionitrila, metanol, isopropanol, e misturas dos mesmos.

7. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a pomalidomida tem uma pureza maior do que cerca de 99,7%.

8. Processo, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** por compreender ainda as etapas de:

- a) dissolver pomalidomida em um solvente orgânico;
- b) adicionar um anti-solvente; e
- c) isolar pomalidomida com uma pureza maior do que cerca de 99%,

em que o solvente orgânico é selecionado a partir do grupo consistindo em sulfóxido de dimetil, sulfóxido de dietil, sulfóxido de di-n-propil, sulfóxido de di- ou tetra-n-butil sulfona, acetona, metil isobutil cetona, e misturas dos mesmos, e em que o anti-solvente é selecionado a partir do grupo que consiste em álcool, éter, água, e misturas dos mesmos.

9. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o referido álcool é selecionado a partir do grupo que consiste em metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, e n-butanol.

10. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que o referido éter é selecionado a partir do grupo que consiste em éter dietílico, éter terc-butil metílico, e éter diisopropílico.

11. Processo, de acordo com a reivindicação 8, **caracterizado** pelo fato de que a referida etapa de isolamento compreende filtragem, secagem, e evaporação.

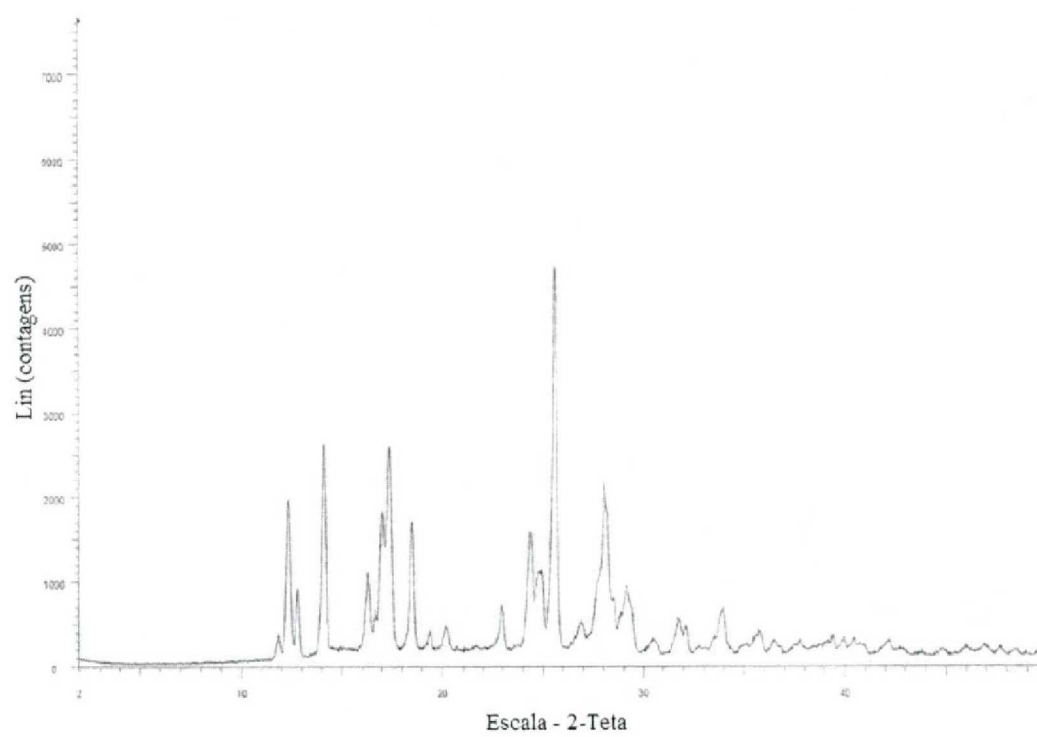


Fig.1