

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 512**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2014** **PCT/IB2014/066285**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015** **WO15075694**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2014** **E 14827535 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.10.2018** **EP 3074383**

54 Título: **Procedimiento mejorado para la preparación de pomalidomida y su purificación**

30 Prioridad:

25.11.2013 IN 5409CH2013
30.01.2014 IN 424CH2014

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.12.2018

73 Titular/es:

MYLAN LABORATORIES LTD. (100.0%)
Plot No. 564/A/22 Road No. 92 Jubilee Hills
Hyderabad 500033, IN

72 Inventor/es:

GORE, VINAYAK;
SHUKLA, VINAY KUMAR;
SHINDE, DHANANJAY y
PRAKASH, BANSODE

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 694 512 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

Procedimiento mejorado para la preparación de pomalidomida y su purificación

Referencia cruzada a aplicaciones relacionadas.

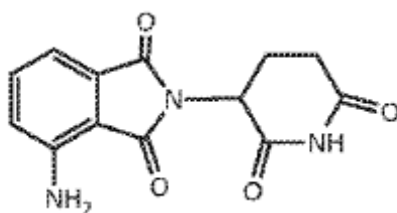
- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes de patente India 5409/CHE/2013 presentada el 25 de noviembre de 2013 y 424/CHE/2014 presentada el 30 de enero de 2014.

Campo de la invención:

La presente invención se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de pomalidomida y su purificación.

Antecedentes de la invención:

- 10 La pomalidomida se conoce químicamente como (RS)-4-amino-2-(2,6-dioxo-piperidin-3-il)-isoindolina-1,3-diona y se representa estructuralmente de la siguiente manera:



La pomalidomida es un agente antineoplásico inmunomodulador. La pomalidomida se comercializa con la marca POMALYST®. Está indicado para el tratamiento del mieloma múltiple en recaída y refractario.

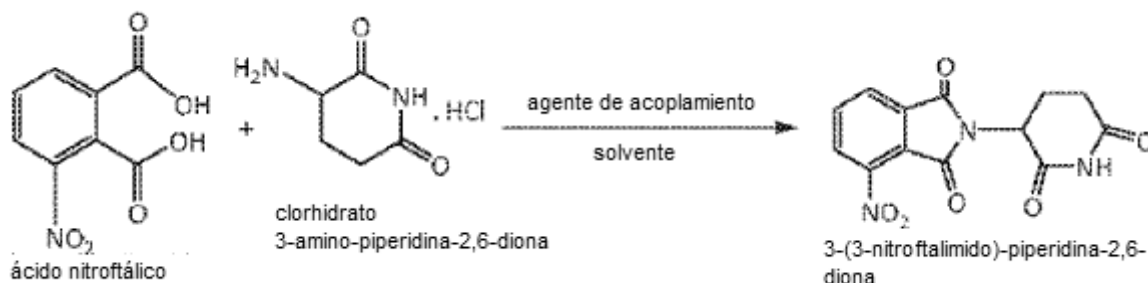
- 15 Varias referencias describen métodos para la preparación y purificación de pomalidomida. Por ejemplo, la Patente de los Estados Unidos Nos. 5,635,517; 6,335,349; y 7,994,327 describen procedimientos para la preparación de pomalidomida. Además, la Patente China. No. 103288797 también describe un procedimiento para la purificación de pomalidomida.

- 20 La presente divulgación proporciona un procedimiento mejorado para la preparación de pomalidomida con una pureza superior a aproximadamente el 99%. El procedimiento también resulta en un alto rendimiento, es simple, rentable y factible para la producción a gran escala.

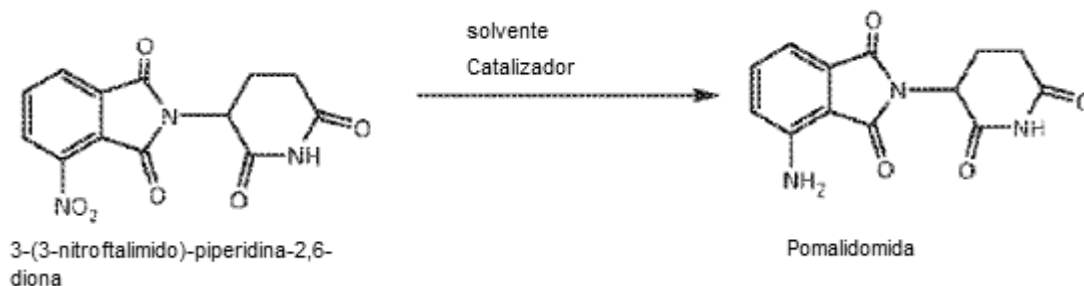
Resumen de la invención:

La presente divulgación proporciona un procedimiento para la preparación de pomalidomida que puede incluir las etapas de:

- 25 a) reacción del ácido nitroftálico con 3-amino-piperidina-2,6-diona o su sal en presencia de un agente de acoplamiento y un solvente apropiado para obtener 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona,



- b) reducción de la 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona en presencia de un solvente y catalizador para obtener pomalidomida.



Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un procedimiento para la preparación de talidomida que comprende las etapas de reacción de ácido ftálico con 3-amino-piperidina-2,6-diona o su sal para dar 2-(2,6-dioxopiperidina-3-il)-isoindol-1,3-diona, comúnmente conocida como talidomida.

5 Breve descripción del dibujo:

Otros aspectos de la presente divulgación, junto con características adicionales que contribuyen al mismo y las ventajas que se derivan de allí, se harán evidentes a partir de la siguiente descripción de realizaciones de la divulgación que se muestran en las figuras de los dibujos adjuntos, en las que:

La figura 1 es un difractograma de rayos X en polvo de pomalidomida preparado y purificado según la presente divulgación.

Descripción detallada de la invención:

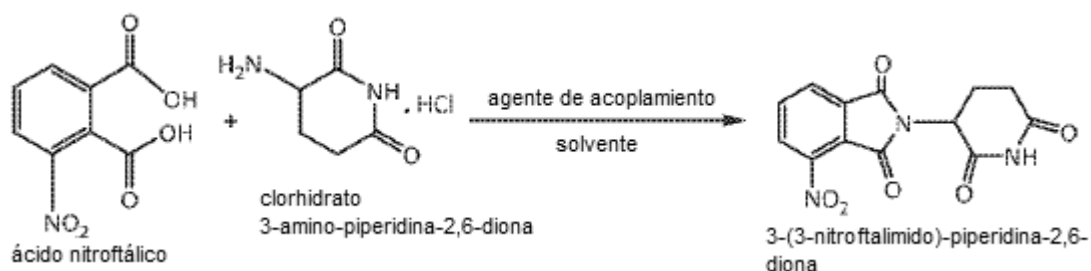
Se debe entender que la descripción de la presente invención se ha simplificado para ilustrar elementos que son relevantes para una comprensión clara de la invención, mientras que elimina, por motivos de claridad, otros elementos que pueden ser bien conocidos.

15 La presente invención abarca nuevos esquemas sintéticos para la síntesis de pomalidomida y talidomida. Estos esquemas proporcionan un método mejorado y eficiente para la síntesis de pomalidomida con un alto rendimiento y pureza.

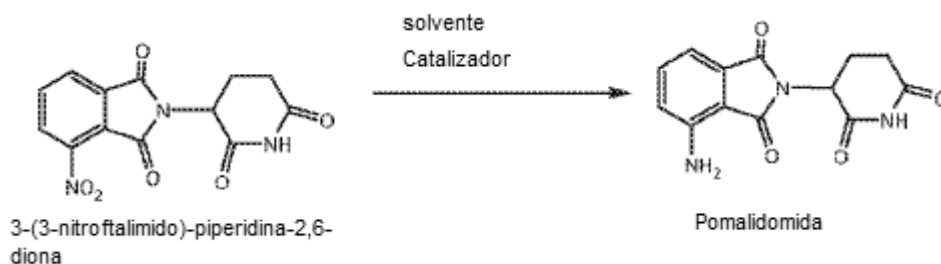
Más específicamente, la presente divulgación se refiere a un procedimiento mejorado para la preparación de pomalidomida.

20 En una realización, la presente divulgación proporciona un procedimiento para la preparación de pomalidomida que puede incluir las siguientes etapas:

a) reacción de ácido ftálico nitro-sustituido con 3-amino-piperidina-2,6-diona o su sal en presencia de un agente de acoplamiento y un solvente para obtener 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona.



25 b) reducción de la 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona en presencia de un solvente y catalizador para obtener pomalidomida.



Según la presente divulgación, el ácido nitroftálico con 3-amino-piperidina-2,6-diona o su sal se convierte en 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona en presencia de un agente de acoplamiento y un solvente por la etapa (a) anterior. La reacción se puede realizar a aproximadamente 25 °C a aproximadamente 80 °C durante aproximadamente 5 a 18 horas. En el contexto de la presente divulgación, el agente de acoplamiento puede incluir, como ejemplos, 1,1-carbonildiimidazol, dicitlohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), dimetilaminopiridina, y mezclas de los mismos. Un experto en el arte reconocerá fácilmente compuestos adicionales que pueden ser útiles para activar los grupos ácido carboxílico del ácido nitroftálico, de modo que el clorhidrato de 3-amino-piperidina-2,6-diona pueda reaccionar y crear el anillo de pirrolidina para acoplarse junto con el ácido nitroftálico y la 3-amino-piperidina-2,6-diona. El solvente puede incluir, como ejemplos, nitrilos (tales como acetonitrilo y propionitrilo), amidas ácidas (tales como N, N-dimetilformamida y dimetilacetamida) y éteres cíclicos (tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano). De nuevo, un experto en el arte reconocerá otros solventes que pueden ser apropiados para usar en esta reacción.

Según la presente divulgación, la 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona luego se hace reaccionar a temperatura ambiente durante aproximadamente 5-6 horas en presencia de un solvente y un catalizador para obtener pomalidomida, por etapa (b) arriba. En el contexto de la presente divulgación, el catalizador puede ser, por ejemplo, paladio sobre carbono, níquel Raney o agentes reductores tales como hierro-ácido clorhídrico, zinc-ácido acético, zinc-cloruro de amonio, hidrógeno burbujeado (según el ejemplo 3 a continuación), y ditionito de sodio. Un experto en el arte puede reconocer una variedad de otros compuestos que pueden ser agentes reductores útiles para usar en esta etapa de la reacción descrita en este documento. El solvente usado en esta etapa particular del procedimiento puede ser, por ejemplo, una amida ácida (tal como N, N-dimetilformamida y N, N-dimetilacetamida), dimetilsulfóxido, un nitrito (tal como acetonitrilo o propionitrilo), o alcoholes alifáticos (tales como metanol, isopropanol y mezclas de los mismos). De nuevo, un experto en el arte puede reconocer una variedad de otros solventes que pueden ser útiles para realizar esta reacción.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un procedimiento para la preparación de talidomida, en el que el ácido ftálico se hace reaccionar con 3-amino-piperidina-2,6-diona o su sal en presencia de un agente de acoplamiento y un solvente para dar 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1,3-diona (talidomida). En el contexto de esta divulgación, los agentes de acoplamiento pueden incluir, como ejemplos, 1,1-carbonildiimidazol, dicitlohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT), dimetilaminopiridina y mezclas de los mismos. Un experto en el arte reconocerá fácilmente compuestos adicionales que pueden ser útiles para activar los grupos de ácido carboxílico del ácido nitroftálico, de modo que el clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona pueda reaccionar y crear el anillo de pirrolidina para acoplar el ácido ftálico y la 3-amino-piperidina-2,6-diona. El solvente puede incluir, como ejemplos, nitritos (tales como acetonitrilo y propionitrilo), amidas ácidas (tales como N, N-dimetilformamida y dimetil acetamida) y éteres cíclicos (tales como tetrahidrofurano y 1,4-dioxano). De nuevo, un experto en el arte reconocerá otros solventes que pueden ser apropiados para usar en esta reacción.

Otro aspecto de la presente divulgación es proporcionar un procedimiento para la purificación de pomalidomida que puede incluir las siguientes etapas:

- a) disolver la pomalidomida en un solvente orgánico o mezcla de solventes,
- b) añadir un antisolvente, y
- c) aislamiento de pomalidomida sustancialmente pura.

Según la presente divulgación, la pomalidomida se disuelve en un solvente orgánico. En el contexto de la presente invención, el solvente orgánico usado en la etapa (a) es dimetilsulfóxido, etilsulfóxido, di-n-propilo sulfóxido, di- o tetra-n-butil sulfona sulfóxido, acetona, metil isobutil cetona o mezclas de estos.

Según la presente divulgación, a continuación se añade un antisolvente a la solución de pomalidomida/solvente orgánico. En el contexto de la presente memoria descriptiva, un antisolvente es un fluido en el que el producto es insoluble, lo que permite un aislamiento más fácil del producto. Para la presente invención, los antisolventes son alcoholes, éteres, agua o mezclas de los mismos. Los alcoholes apropiados incluyen metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol. Los éteres apropiados incluyen éter dietílico, tert-butil metil éter y diisopropil éter.

En el contexto de la presente invención, el producto final de pomalidomida preparado mediante los procedimientos descritos en este documento puede producir un producto con una pureza superior a aproximadamente el 99.7% según se mide por HPLC. Las impurezas químicas identificadas individualmente en el producto final de pomalidomida pueden estar presentes en cantidades menores de aproximadamente 0.10%.

- 5 Una forma cristalina de pomalidomida, preparada y purificada según los procedimientos descritos en la presente invención, se puede caracterizar por difracción de rayos X en polvo (PXRD), y tiene un patrón de PXRD como se muestra en la figura 1 y tiene picos en 12.1, 13.9, 17.1, 18.3, 24.2, 25.4, 27.9 \pm 0.2 2θ .

- La pomalidomida como se sintetiza y se purifica mediante los métodos descritos en este documento puede ser útil para generar formas de dosificación farmacéutica apropiadas para la administración a pacientes que la necesitan. La forma de dosificación puede ser una forma de dosificación oral y, en algunas realizaciones, la forma de dosificación oral puede ser una cápsula. La cápsula puede incluir excipientes apropiados que incluyen manitol, almidón pregelatinizado y estearil fumarato de sodio. Tales formulaciones pueden ser útiles en el tratamiento del mieloma múltiple. Las formulaciones de pomalidomida son particularmente útiles para pacientes con mieloma múltiple que han recibido al menos dos terapias previas, incluyendo lenalidomida y bortezomib, y que han demostrado la progresión de la enfermedad en o dentro de los sesenta días posteriores a la finalización de la última terapia.

- En vista de la descripción anterior y los ejemplos a continuación, un experto en el arte será capaz de practicar la invención como se reivindica sin excesiva experimentación. Lo anterior se entenderá mejor con referencia a los siguientes ejemplos que detallan ciertos procedimientos para la preparación de moléculas, composiciones y formulaciones según la presente invención. Todas las referencias hechas a estos ejemplos son para fines de ilustración. Los siguientes ejemplos no deben considerarse exhaustivos, sino meramente ilustrativos de solo algunos de los muchos aspectos y realizaciones contemplados por la presente divulgación.

Ejemplos:

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

- A la mezcla agitada de ácido 3-nitroftálico (25.0 g o 0.12 moles) en acetonitrilo (175 ml) se le añadió 1,1-carbonildiimidazol (CDI) (42.3 g o 0.26 moles) en atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. A esta mezcla, se añadió clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (19.5 g o 0.12 moles), y la mezcla de reacción se calentó a 75 a 80 °C hasta que la reacción se completó según se verificó por TLC. Una vez completada la reacción, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió agua (375 ml) a la masa de reacción, y la masa de reacción se enfrió lentamente de 0 a 5 °C mientras se agitaba. El sólido aislado se filtró, se lavó con agua, luego con metanol y se secó por succión. Finalmente, el sólido aislado se secó a una temperatura de 55 a 60 °C al vacío hasta peso constante para obtener 3-nitroftalidomida. Rendimiento: 28.2 g, 78.5% (molar) (pureza por HPLC ~99.5%).

Ejemplo 2: Síntesis de 2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)-isoindol-1-diona (talidomida)

- Se añadió 1,1-carbonildiimidazol (21.5 g o 0.13 moles) a una mezcla agitada de ácido ftálico (10.0 g o 0.06 moles) en acetonitrilo (100 ml) mantenida bajo nitrógeno a temperatura ambiente. A esta mezcla, se añadió clorhidrato de 3-aminopiperidina-2,6-diona (9.9 g o 0.06 moles), y la mezcla de reacción se agitó a 25 a 30 °C hasta que la reacción se completó según se verificó por TLC. Una vez completada la reacción, el solvente se eliminó por destilación a presión reducida. Se añadió agua (100 ml) a la masa de reacción y la masa de reacción se enfrió lentamente de 0 a 5 °C mientras se agitaba. El sólido aislado se filtró, se lavó con agua, luego con metanol y se secó por succión. Finalmente, el producto aislado se secó a 55 a 60 °C bajo vacío hasta peso constante para obtener talidomida. Rendimiento: 11.6 g, 75.2% (molar). Pureza por HPLC 99.13%.

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

- Se añadió catalizador de paladio (10%) sobre carbono (0.5 g o 5% p/p de sustrato) a una solución agitada de 3-nitroftalidomida (10 g o 0.033 moles) (Ejemplo 1) en N, N-dimetilformamida (100 ml) mantenida bajo nitrógeno. Se burbujó gas de hidrógeno a través de la mezcla de reacción a presión atmosférica. Una vez completada la reacción de hidrogenación, según se verificó por TLC, se detuvo el burbujeo de hidrógeno y el catalizador se separó por filtración de la mezcla de reacción sobre lecho de celite. El filtrado se destiló a 60 a 65 °C a presión reducida hasta que se eliminó la mitad del solvente. La solución se enfrió luego a temperatura ambiente y se añadió metanol (50 ml) mientras se agitaba. El sólido obtenido se filtró, se lavó con metanol (50 ml) y se secó por succión para obtener 8.2 g de pomalidomida (rendimiento molar del 90%) que tenía una pureza por HPLC > 99.0%.

- 50 Ejemplo 4: Proceso de purificación de pomalidomida

- En un recipiente de reacción, se disolvió (RS) 4-amino-2-(2,6-dioxopiperidina-3-il) isoindol-1,3-diona (pomalidomida, 10 g) en bruto en dimetilsulfóxido (40 ml) mediante calentamiento a 60 a 65 °C. La solución se enfrió a 25 a 30 °C. A esta solución, se añadió acetona (40 ml) mientras se agitaba. Una vez completada la adición de acetona, la solución se agitó durante 30 minutos y luego se añadió metanol (40 ml) a velocidad lenta mientras se agitaba a 25 a 30 °C. La mezcla resultante se dejó agitar durante una a dos horas. El sólido aislado se filtró, se lavó con una mezcla de metanol-acetona (1: 1 v/v, 10 ml) y se secó por succión. Finalmente, el material se secó al vacío a una temperatura

de 55 a 60 °C para obtener pomalidomida pura (8 g, 80% de rendimiento) con una pureza de HPLC mayor que 99.7%). Todas las impurezas químicas individuales conocidas estaban presentes en cantidades inferiores al 0.10%).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la síntesis de pomalidomida, que comprende las etapas de:
 - a) reacción del ácido nitroftálico con 3-amino-piperidina-2,6-diona o su sal en presencia de un agente de acoplamiento y un primer solvente para obtener 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona; y
 - b) reducción de la 3-(3-nitroftalimido)-piperidina-2,6-diona en presencia de un segundo solvente y un catalizador para obtener pomalidomida.
2. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el agente de acoplamiento se selecciona del grupo que consiste en 1,1-carbonildiimidazol, dicitlohexilcarbodiimida, diisopropilcarbodiimida, 2-cloro-4,6-dimetoxi-1,3,5-triazina (CDMT) y dimetil aminopiridina.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el primer solvente se selecciona del grupo que consiste en acetonitrilo, propionitrilo, N, N-dimetilformamida, dimetil acetamida, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano y mezclas de los mismos.
4. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que el catalizador se selecciona del grupo que consiste en paladio sobre carbono, níquel Raney y un agente reductor.
5. El procedimiento de la reivindicación 4, en el que el agente reductor se selecciona del grupo que consiste en hierro-ácido clorhídrico, zinc-ácido acético, zinc-cloruro de amonio, hidrógeno burbujeado y ditionito de sodio.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el segundo solvente se selecciona del grupo que consiste en N, N-dimetilformamida N, N-dimetil acetamida, dimetilsulfóxido, acetonitrilo, propionitrilo, metanol, isopropanol y mezclas de los mismos.
7. El procedimiento según la reivindicación 1, en el que la pomalidomida tiene una pureza superior a aproximadamente el 99.7%.
8. El procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:
 - a) disolver la pomalidomida en un solvente orgánico,
 - b) añadir un antisolvente, y
 - c) aislar la pomalidomida con una pureza superior a aproximadamente el 99%,
 en el que el solvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en dimetilsulfóxido, dietilsulfóxido, di-n-propil sulfóxido, di- o tetra-n-butil sulfona sulfóxido, acetona, metil isobutil cetona, y mezclas de los mismos, y en el que el antisolvente se selecciona del grupo que consiste en alcohol, éter, agua y mezclas de los mismos.
9. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho alcohol se selecciona del grupo que consiste en metanol, etanol, n-propanol, isopropanol y n-butanol.
10. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicho éter se selecciona del grupo que consiste en éter dietílico, tert-butil metil éter y diisopropil éter.
11. El procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicha etapa de aislamiento comprende filtración, secado y evaporación.

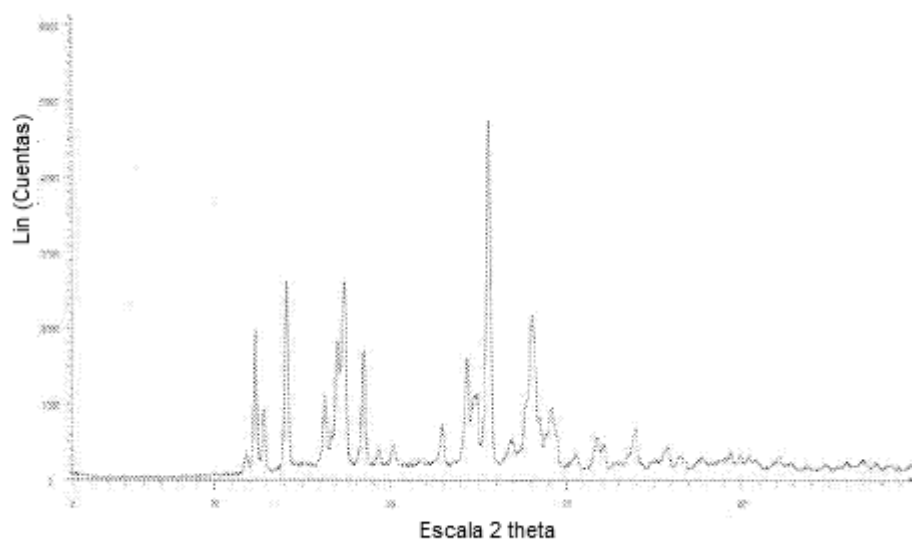


Figura 1