



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 102414196 A

(43) 申请公布日 2012.04.11

(21) 申请号 201080019552.7

苏雷什·哈斯贝

(22) 申请日 2010.03.01

(74) 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限  
责任公司 11240

(30) 优先权数据

383/KOL/2009 2009.03.02 IN

463/KOL/2009 2009.03.16 IN

代理人 李丙林 张英

(51) Int. Cl.

C07D 401/04 (2006.01)

A61K 31/45 (2006.01)

(85) PCT申请进入国家阶段日

2011.11.02

(86) PCT申请的申请数据

PCT/GB2010/050352 2010.03.01

(87) PCT申请的公布数据

W02010/100476 EN 2010.09.10

(71) 申请人 基因里克斯(英国)有限公司

地址 英国赫特福德郡

(72) 发明人 维纳亚克·戈文德·戈雷

维纳伊·库玛·舒克拉

希尔雅斯·布安达里

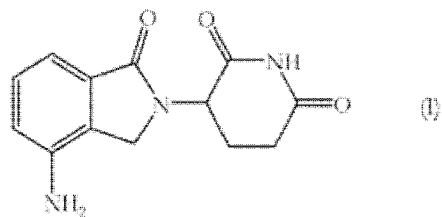
权利要求书 4 页 说明书 13 页 附图 4 页

(54) 发明名称

改进的方法

(57) 摘要

本发明涉及用于制备 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 (I) (来那度胺) 和它的中间体 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的改进方法。本发明还涉及用于制备用作活性药物成分或用作制备来那度胺的另外的晶形或非晶形的中间体的来那度胺晶形 A 的改进方法、包含来那度胺晶形 A 的组合物和它们在治疗疾病中的应用。



1. 一种用于制备来那度胺的方法,包括3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的催化还原,所述方法包括:

(i) 在溶剂体系中混合所述3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮;

(ii) 使获自步骤(i)的混合物与催化剂接触;以及

(iii) 使来自步骤(ii)的所述混合物与氢接触;

其特征在于,所述溶剂体系包含极性溶剂的混合物。

2. 根据权利要求1所述的方法,其中,所述极性溶剂的混合物包含具有1至5个碳原子的直链或支链脂族醇和具有1至3个碳原子的脂族腈。

3. 根据权利要求2所述的方法,其中,所述醇是甲醇、乙醇或异丙醇。

4. 根据权利要求2或3所述的方法,其中,所述脂族腈是乙腈或丙腈。

5. 根据权利要求3或4所述的方法,其中,所述溶剂体系包含乙腈和甲醇。

6. 根据权利要求2-5中任一项所述的方法,其中,所述醇的存在量为约40%至70%。

7. 根据权利要求6所述的方法,其中,所述醇的存在量为约45%至55%。

8. 根据权利要求7所述的方法,其中,所述醇的存在量为约50%。

9. 根据权利要求2-8中任一项所述的方法,其中,所述腈的存在量为约40%至70%。

10. 根据权利要求9所述的方法,其中,所述腈的存在量为约45%至55%。

11. 根据权利要求10所述的方法,其中,所述腈的存在量为约50%。

12. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中,所述3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮与所述溶剂体系的比率(w/v)为约1:30至约1:200。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中,所述比率为约1:60至约1:100。

14. 根据权利要求13所述的方法,其中,所述比率为约1:70。

15. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中,在大气压下进行所述还原。

16. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中,所述还原保持在约20-40°C。

17. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中,使所述还原能够进行约1-3.5小时。

18. 根据权利要求17所述的方法,其中,使所述还原能够进行约2.5小时。

19. 根据任一前述权利要求所述的方法,其中,所述催化剂包含钨碳。

20. 根据权利要求19所述的方法,其中,所述钨碳催化剂包含约40-60%的含水量。

21. 根据权利要求20所述的方法,其中,所述含水量为约50%。

22. 根据任一前述权利要求所述的方法,进一步包括来那度胺的纯化,包括:

(i) 在溶剂体系中混合来那度胺;

(ii) 制备来那度胺盐;以及

(iii) 由在步骤(ii)中制备的所述盐获得纯化的来那度胺。

23. 根据权利要求22所述的方法,其中,所述溶剂体系包含具有1至5个碳原子的直链或支链醇和包含1至3个碳原子的脂族腈。

24. 根据权利要求23所述的方法,其中,所述脂族腈是乙腈或丙腈。

25. 根据权利要求23或24所述的方法,其中,所述醇是甲醇、乙醇或异丙醇。

26. 根据权利要求25所述的方法,其中,所述醇是甲醇。

27. 根据权利要求22-26中任一项所述的方法,其中,所述盐是通过在步骤(ii)中加入

酸来制备的,所述酸选自包含乙酸、酒石酸、草酸、苹果酸、富马酸、盐酸和硫酸的组。

28. 根据权利要求 27 所述的方法,其中,所述酸是盐酸。

29. 根据权利要求 22-28 中任一项所述的方法,其中,通过加入适合的碱获得来自步骤 (iii) 的纯化的来那度胺。

30. 根据权利要求 29 所述的方法,其中,所述碱是脂族仲胺或脂族叔胺。

31. 根据权利要求 30 所述的方法,其中,所述碱是三乙胺。

32. 根据权利要求 29-31 中任一项所述的方法,其中,在适合的溶剂体系中混合所述碱。

33. 根据权利要求 32 所述的方法,其中,所述溶剂体系包含具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链脂族醇。

34. 根据权利要求 33 所述的方法,其中,所述醇是甲醇、乙醇或异丙醇。

35. 根据权利要求 34 所述的方法,其中,所述醇是甲醇。

36. 通过根据权利要求 1-35 中任一项所述的方法制备的来那度胺。

37. 根据权利要求 36 所述的来那度胺,具有大于约 99.5%、或大于约 99.8%、或大于约 99.9% 的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)。

38. 具有大于约 99.5% 的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)的来那度胺。

39. 具有大于约 99.8% 的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)的来那度胺。

40. 具有大于约 99.9% 的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)的来那度胺。

41. 根据权利要求 36-40 中任一项所述的来那度胺,用于降低 TNF $\alpha$  的水平和/或用于提高腺苷 3',5'-环单磷酸的水平。

42. 根据权利要求 36-41 中任一项所述的来那度胺,用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性疾病、肿瘤病症或癌性疾病、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染。

43. 一种药物组合物,包含根据权利要求 36-42 中任一项所述的来那度胺和药用载体或赋形剂。

44. 根据权利要求 36-42 中任一项所述的来那度胺在制造用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性疾病、肿瘤病症或癌性疾病、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染的药物中的应用。

45. 一种用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性疾病、肿瘤病症或癌性疾病、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染的方法,包括向有需要的患者给予治疗有效量的根据权利要求 36-42 中任一项所述的来那度胺。

46. 一种用于制备 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的方法,包括使 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐与 2-卤代甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯在溶剂体系中反应,其特征在于,所述反应在低于约 60°C 下发生。

47. 根据权利要求 46 所述的方法,其中,所述 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐充分溶解在有机溶剂中。

48. 根据权利要求 47 所述的方法,其中,所述 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐充分溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中。

49. 根据权利要求 46-48 中任一项所述的方法,其中,所述 2- 卤代甲基 -3- 硝基 - 苯甲酸甲酯是 2- 溴甲基 -3- 硝基 - 苯甲酸甲酯。

50. 根据权利要求 46-49 中任一项所述的方法,其中,所述 2- 卤代甲基 -3- 硝基 - 苯甲酸甲酯充分溶解在一种或多种极性溶剂中。

51. 根据权利要求 50 所述的方法,其中,所述极性溶剂中的至少一种是腈。

52. 根据权利要求 51 所述的方法,其中,所述腈是乙腈。

53. 根据权利要求 46-52 中任一项所述的方法,其中,向所述反应混合物中加入碱。

54. 根据权利要求 53 所述的方法,其中,所述碱是 4- 二甲氨基吡啶或三乙胺。

55. 通过根据权利要求 46-54 中任一项所述的方法制备的 3-(1- 氧代 -4- 硝基 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 哌啶 -2,6- 二酮。

56. 根据权利要求 55 所述的 3-(1- 氧代 -4- 硝基 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 哌啶 -2,6- 二酮,具有大于约 99.5% 或大于约 99.8% 的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)。

57. 具有大于约 99.5% 的化学纯度(如通过 HPLC 测得的) 3-(1- 氧代 -4- 硝基 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 哌啶 -2,6- 二酮。

58. 具有大于约 99.8% 的化学纯度(如通过 HPLC 测得的) 3-(1- 氧代 -4- 硝基 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 哌啶 -2,6- 二酮。

59. 一种用于制备来那度胺晶形 A 的方法,包括从溶剂体系结晶来那度胺,所述溶剂体系包含具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链脂族醇和具有式 RCOOR' 的脂族酯,其中 R 包含 1 至 4 个直链或支链碳原子以及 R' 包含 1 至 5 个直链或支链碳原子。

60. 根据权利要求 59 所述的方法,其中,所述醇是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、或它们的混合物。

61. 根据权利要求 60 所述的方法,其中,所述醇是甲醇。

62. 根据权利要求 59-61 中任一项所述的方法,其中,所述脂族酯是乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯、或它们的混合物。

63. 根据权利要求 62 所述的方法,其中,所述脂族酯是乙酸乙酯。

64. 根据权利要求 59-63 中任一项所述的方法,其中,所述溶剂体系包含比率为约 1 : 1v/v 的甲醇和乙酸乙酯。

65. 通过根据权利要求 59-64 中任一项所述的方法制备的来那度胺晶形 A。

66. 根据权利要求 65 所述的来那度胺,具有大于约 90%、或大于约 95%、或大于约 99%、或大于约 99.5%、或大于约 99.9% 的多晶型纯度。

67. 具有大于约 90% 的多晶型纯度的来那度胺晶形 A。

68. 根据权利要求 67 所述的来那度胺晶形 A,具有大于约 95% 的多晶型纯度。

69. 根据权利要求 68 所述的来那度胺晶形 A,具有大于约 99% 的多晶型纯度。

70. 根据权利要求 69 所述的来那度胺晶形 A,具有大于约 99.5% 的多晶型纯度。

71. 根据权利要求 70 所述的来那度胺晶形 A,具有大于约 99.9% 的多晶型纯度。

72. 根据权利要求 65-71 中任一项所述的来那度胺晶形 A,用于降低 TNF $\alpha$  的水平和/或用于提高腺苷 3',5' - 环单磷酸的水平。

73. 根据权利要求 65-72 中任一项所述的来那度胺晶形 A,用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性病症、肿瘤病症或癌性病症、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓

增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染。

74. 根据权利要求 65-71 中任一项所述的来那度胺晶形 A, 用作制备结晶来那度胺的中间体。

75. 根据权利要求 65-71 中任一项所述的来那度胺晶形 A, 用作制备来那度胺晶形 B 的中间体。

76. 一种药物组合物, 包含根据权利要求 65-73 中任一项所述的来那度胺晶形 A 和一种或多种药用赋形剂。

77. 根据权利要求 65-73 中任一项所述的来那度胺晶形 A 在制造用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性病症、肿瘤病症或癌性病症、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染的药物中的应用。

78. 一种用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性病症、肿瘤病症或癌性病症、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染的方法, 包括向有需要的患者给予治疗有效量的根据权利要求 65-73 中任一项所述的来那度胺晶形 A。

79. 一种试剂盒, 包括根据权利要求 65-73 中任一项所述的来那度胺晶形 A 或根据权利要求 76 所述的药物组合物, 并且进一步包括用于基本上防止水分进入的装置。

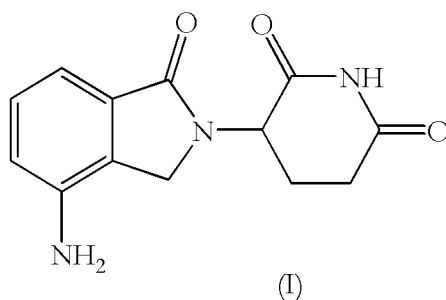
80. 根据权利要求 79 所述的试剂盒, 其中, 所述装置选自干燥剂或不透水阻挡层或它们的组合。

## 改进的方法

## 技术领域

[0001] 本发明涉及用于制备 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 (I) (来那度胺) 和它的中间体 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的改进方法。本发明还涉及用于制备来那度胺晶形 A 的改进方法、所述晶形 A 用作活性药物成分或在来那度胺的另外的晶形或非晶形制备中用作中间体、包含来那度胺晶形 A 的组合物以及它们在治疗疾病中的应用。

[0002]



## 背景技术

[0003] 具有通用名来那度胺的 3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 (I) 是一种非多肽化合物,其拮抗 TNF $\alpha$  并且被认为可以提高腺苷 3',5'-环单磷酸的水平。来那度胺和各种结构类似物可用于治疗包括自身免疫病和癌症的广泛范围的病症。来那度胺在结构上与沙利度胺密切相关并且是本领域公知的(例如参见 N. Jonsson, Acta Pharm. Suecica, vol. 9, 第 521-542 页, 1972)。

[0004] US 5,635,517 和 US 6,281,230 描述了来那度胺的合成:在 200ml 的 1,4-二氧杂环己烷中利用 0.13g 的 10% Pd/C 催化剂在 50psi 压力下氢化 1g 硝基中间体,3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮,6.5 小时。从乙酸乙酯中,然后从二氧杂环己烷/乙酸乙酯中结晶残余物。上述专利指明产率为约 36%。

[0005] 上述专利还描述了硝基中间体的制备。在冰醋酸和乙酸钠中将 4-硝基-邻苯二甲酸酐与 2,6-二氧代哌啶-3-氯化铵结合以获得产率为 54% 的 1,3-二氧代-2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-5-硝基-二氢异吲哚。硝基中间体 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的制备按照如描述的相同反应条件,从而产生约 55% 的低产率的硝基中间体。

[0006] WO 2006/028964 描述了用于制备取代的 2-(2,6-二氧代哌啶-3-基)-1-氧代-二氢异吲哚的方法。其中描述的用于制备来那度胺的方法涉及硝基中间体的制备:首先在乙腈中将 L-谷氨酰胺甲酯与 2-溴甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯结合,然后环化所获得的 N-(1-氧代-4-硝基-异吲哚-2-基)-L-谷氨酰胺甲酯。然后在 600ml 甲醇中在 50psi 氢气下借助于 10% Pd/C 催化剂,氢化 1g 硝基化合物 5 小时。固体在热乙酸乙酯中淤浆化并干燥,得到产率为 51% 的来那度胺。

[0007] 所描述的现有技术的方法具有一些主要缺点,例如:

- [0008] (1) 最终产物的低产率；
- [0009] (2) 硝基中间体的低产率；以及
- [0010] (3) 在氢化过程中使用大量的溶剂。
- [0011] 这些缺点导致现有技术的方法：
- [0012] (1) 是危险的；以及
- [0013] (2) 由于较大的溶剂：基质 (substance) 比和最终产物来那度胺的低产率而具有较差的商业上的可行性。
- [0014] 因此，提供一种用于制备来那度胺的方法，其中减少溶剂的用量，从而使得比现有技术的方法更经济和更安全的合成路线是有利的。
- [0015] 许多化合物可以以不同晶形或多晶形物的形式存在。这些形式可以呈现可变的物理、化学、和光谱特性。例如，化合物的某些多晶形物可以比其他多晶形物更易溶于特定的溶剂，可以更容易流动，或可以更容易压缩（例如参见 P. DiMartino et al., J. Thermal Analysis, vol. 48, 第 447-458 页, 1997）。在药物的情况下，某些固体形式可以比其他形式具有更高的生物利用度，而其他形式在一定的制造、贮存和生物学条件下可以更加稳定。从监管的角度来看，这是特别重要的，因为药物只有满足严格的纯度和特性标准才能获得当局（如美国食品和药物管理局）的批准。确实，监管机构批准化合物的一种多晶形物（其呈现一定的可溶性和理化（包括光谱）特性）通常并不意味着就会批准相同化合物的其他多晶形物。化合物的多晶形式会影响，例如，化合物的溶解度、稳定性、流动性、断裂性 (fractability) 和可压性、以及包含它的药物产品的安全性和有效性在制药领域中是已知的（例如参见 K. Knapman, Modern Drug Discovery, 第 53-57 页, 2000）。因此，发现药物的新多晶形物能够提供各种优点。
- [0016] 来那度胺的新多晶形式和用于制备它们的更有效的方法能够促进药物剂型的开发并且可以产生许多剂型、制造和治疗益处。
- [0017] US 7, 465, 800 描述了来那度胺的若干晶形的制备和表征，尤其是晶形 A-H。在此专利中描述的研究得出以下结论：晶形 B 是用作活性药物成分 (API) 的所期望的多晶形物。晶形 B 已被用于将 API 配制成供临床研究的药物产品。
- [0018] API 的纯晶形的制备提供了许多优点。API 的纯晶形能够，例如，用作在制备用于临床研究的 API 中的中间体或加入到用于销售的最终剂型中。因此需要纯的晶形以帮助药物配制者制备符合法规的 API。

## 发明内容

- [0019] 本发明的发明人已发现，谨慎选择用于硝基中间体 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的合成和进一步还原反应的溶剂可以明显减少溶剂量并且出人意料地改善中间体以及最终氨基化合物（即，来那度胺）的产率。
- [0020] 因此，本发明提供了商业上可行的用于制备来那度胺的方法，其导致大于 80% 的摩尔产率以及出人意料地，大于 99.9% 的化学纯度（如通过 HPLC 测得的）。
- [0021] 本发明还提供了用于制备来那度胺的关键硝基中间体的方法，所述方法导致大于 90% 的摩尔产率和大于 99.8% 的化学纯度（如通过 HPLC 测得的）。
- [0022] 因此，本发明的第一方面提供了一种用于制备来那度胺的方法，包括 3-(1-氧

代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的催化还原,该方法包括:

[0023] (i) 在溶剂体系中混合 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮;

[0024] (ii) 使获自步骤 (i) 的所得混合物与催化剂接触;以及

[0025] (iii) 使来自步骤 (ii) 的混合物与氢接触;

[0026] 其特征在于,溶剂体系包含极性溶剂的混合物。

[0027] 除非另有规定,如在本文中所使用的术语“来那度胺”包括来那度胺的任何水合物、溶剂合物、多晶形物或对映体。

[0028] 如在本文中所使用的,术语“极性溶剂的混合物”是指包含至少两种极性溶剂的混合物。

[0029] 在根据本发明第一方面的方法的一种实施方式中,极性溶剂的混合物包含具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链脂族醇和具有 1 至 3 个碳原子的脂族腈。优选地,脂族腈是直链脂族腈。

[0030] 优选地,醇选自包含甲醇、乙醇或异丙醇的组,优选该醇是甲醇。在另一种实施方式中,腈是乙腈或丙腈。一种尤其优选的实施方式提供了包含乙腈和甲醇的溶剂体系。

[0031] 在另外的优选实施方式中,醇的存在量为溶剂体系的约 40% 至 70%,更优选为约 45 至 55%,以及最优选地醇的存在量为溶剂体系的约 50%。

[0032] 在另外的优选实施方式中,腈的存在量为溶剂体系的约 40% 至 70%,更优选为约 45 至 55%,以及最优选地腈的存在量为溶剂体系的约 50%。

[0033] 在根据本发明第一方面的方法的一种实施方式中,硝基中间体与溶剂体系的比率(w/v)为约 1 : 30 至约 1 : 200,优选该比率为约 1 : 60 至约 1 : 100,最优选该比率为约 1 : 70。在现有技术的方法中,该比率大于 1 : 600。

[0034] 在根据本发明第一方面的方法的又一种实施方式中,在大气压下进行还原,以及,在一种进一步尤其优选的实施方式中,温度保持在约 20-40°C。

[0035] 本发明的第一方面的另外的实施方式提供了一种方法,其中使还原进行约 1-3.5 小时,最优选地,使还原进行约 2.5 小时。

[0036] 在根据本发明第一方面的方法的另一种实施方式中,催化剂包含钨碳,优选地钨碳催化剂包含约 40-60% 的含水量,最优选地含水量为约 50%。

[0037] 本发明的第二方面提供了一种用于纯化来那度胺的方法,包括:

[0038] (i) 在溶剂体系中混合来那度胺;

[0039] (ii) 制备来那度胺盐;以及

[0040] (iii) 由在步骤 (ii) 中制备的盐获得经纯化的来那度胺。

[0041] 在根据本发明第二方面的方法的一种实施方式中,溶剂体系包含具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链醇和包含 1 至 3 个碳原子的脂族腈。优选地,该脂族腈是直链脂族腈。

[0042] 在一种实施方式中,腈是乙腈或丙腈。在另一种实施方式中,醇选自包含甲醇、乙醇或异丙醇的组,优选地,醇是甲醇。

[0043] 在根据本发明第二方面的方法的一种实施方式中,通过在步骤 (ii) 中添加酸来制备盐,所述酸选自包含乙酸、酒石酸、草酸、苹果酸、富马酸、盐酸和硫酸的组。优选地,酸是盐酸。

[0044] 在根据本发明第二方面的方法的一种实施方式中,通过添加适宜的碱从步骤(iii)获得经纯化的来那度胺。优选地碱是脂族仲胺或脂族叔胺,优选地,碱是三乙胺。

[0045] 在一种实施方式中,在适宜的溶剂体系中混合碱,所述溶剂体系可优选包含具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链脂族醇。在一种实施方式中,该醇选自包含甲醇、乙醇或异丙醇的组,优选地,醇是甲醇。

[0046] 本发明的第三方面提供了一种通过根据本发明的第一或第二方面的方法制备的来那度胺。来那度胺优选具有大于约 99.5%、或大于约 99.8%、或大于约 99.9% 的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)。

[0047] 本发明的第三方面进一步提供了化学纯度大于约 99.5%、或大于约 99.8%、或大于约 99.9% (如通过 HPLC 测得的) 的来那度胺。

[0048] 优选地,根据本发明的第三方面的来那度胺适用于降低 TNF  $\alpha$  的水平和 / 或用于提高腺苷 3',5' - 环单磷酸的水平。

[0049] 优选地,根据本发明的第三方面的来那度胺适用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性病征、肿瘤病征或癌性病征、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染。

[0050] 本发明的第四方面提供了一种药物组合物,该药物组合物包含根据本发明的第三方面的来那度胺和药用载体或赋形剂。

[0051] 本发明的第五方面提供了根据本发明的第三方面的来那度胺在制造用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性病征、肿瘤病征或癌性病征、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染的药物中的应用。

[0052] 本发明的第六方面提供了治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性病征、肿瘤病征或癌性病征、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染的方法,该方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的根据本发明第三方面的来那度胺。

[0053] 本发明的第七方面提供了用于制备 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的方法,该方法包括使 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐和 2-卤代甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯在溶剂体系中反应,特征在于,在低于约 60°C 下进行反应。

[0054] 在根据本发明第七方面的方法的一种实施方式中,3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐充分溶解在有机溶剂中。优选地,3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐充分溶解在 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜中,更优选地,3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐充分溶解在 N,N-二甲基甲酰胺中。

[0055] 在根据本发明第七方面的方法的一种实施方式中,2-卤代甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯是 2-溴甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯。在另一种实施方式中,2-卤代甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯充分溶解在一种或多种极性溶剂中。优选地,极性溶剂中的至少一种是腈,优选乙腈。

[0056] 在根据本发明第七方面的方法的另一种实施方式中,向反应混合物中加入碱。优选地,所述碱是 4-二甲氨基吡啶或三乙胺。

[0057] 本发明的第八方面提供了通过根据本发明第七方面的方法制备的 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。优选地,3-(1-氧代-4-硝基

基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮具有大于约 99.5%或大于约 99.8%的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)。

[0058] 本发明的第八方面进一步提供了 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮,其具有大于约 99.5%或大于约 99.8%(如通过 HPLC 测得的)的化学纯度。

[0059] 发明人还发现,可以以纯净形来制备如在 US 7,465,800 中所披露的来那度胺晶形 A。根据本发明的纯晶形 A 可以用作 API 本身或可以在任何其他晶形或非晶形式(尤其是晶形 B)的制备中用作中间体。

[0060] 根据本发明的来那度胺晶形 A 是无水的和非溶剂化的。它是不吸湿的并且目前认为是热力学最稳定的无水多晶形物。

[0061] 已发现,根据本发明的来那度胺晶形 A 具有图 2 所示的 XRPD 图谱。优选地,来那度胺晶形 A 具有包括至少三个峰(优选至少四个峰,优选至少五个峰,优选至少六个峰,或优选七个峰)的 XRPD 图谱,所述峰选自当使用铜 K $\alpha$ 1 辐射时 2 $\theta$  角为约 7.8、14.3、16.2、17.6、20.5、24.1 和 26.0 $\pm$ 0.2 $^\circ$  2 $\theta$  的峰。

[0062] 已发现,根据本发明的来那度胺晶形 A 具有图 3 所示的 DSC 热分析图。优选地,来那度胺晶形 A 由在约 269 $^\circ\text{C}$   $\pm$ 2 $^\circ\text{C}$  处具有吸热峰的 DSC 热分析图表征。

[0063] 已发现,根据本发明的来那度胺晶形 A 具有图 4 所示的 TGA 曲线。

[0064] 因此,本发明的第九方面提供了一种用于制备来那度胺晶形 A 的方法,该方法包括从溶剂体系中结晶来那度胺,该溶剂体系包含具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链脂族酯和具有式 RCOOR' 的脂族酯,其中 R 包含 1 至 4 个直链或支链碳原子以及 R' 包含 1 至 5 个直链或支链碳原子。

[0065] 在一种实施方式中,醇是甲醇、乙醇、正丙醇、异丙醇、或它们的混合物,优选地,醇是甲醇。在另一种实施方式中,脂族酯是乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸戊酯、或它们的混合物,优选地,脂族酯是乙酸乙酯。在一种尤其优选的实施方式中,该溶剂体系包含比率为约 1 : 1(v/v) 的甲醇和乙酸乙酯。

[0066] 本发明的第十方面提供了通过根据本发明第九方面的方法制备的来那度胺晶形 A。优选地,来那度胺晶形 A 具有大于约 90%、或大于约 95%、或大于约 99%、或大于约 99.5%、或大于约 99.9%的多晶型纯度(如通过 XRPD 测得的)。优选地,来那度胺晶形 A 具有大于约 99.5%、或大于约 99.8%、或大于约 99.9%的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)。

[0067] 本发明的第十方面进一步提供了具有大于约 90%、或大于约 95%、或大于约 99%、或大于约 99.5%、或大于约 99.9%(如通过 XRPD 测得的)的多晶型纯度的来那度胺晶形 A。优选地,来那度胺晶形 A 具有大于约 99.5%、或大于约 99.8%、或大于约 99.9%的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)。

[0068] 优选地,根据本发明第十方面的来那度胺晶形 A 适合于在结晶来那度胺的制备中用作中间体。优选地,所制备的结晶来那度胺具有大于约 90%、或大于约 95%、或大于约 99%、或大于约 99.5%、或大于约 99.9%的多晶型纯度(如通过 XRPD 测得的)。优选地,所制备的结晶来那度胺具有大于约 99.5%、或大于约 99.8%、或大于约 99.9%的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)。

[0069] 优选地,根据本发明第十方面的来那度胺晶形 A 适合于在来那度胺晶形 B 的制备

中用作中间体。优选地,来那度胺晶形 B 具有大于约 90%、或大于约 95%、或大于约 99%、或大于约 99.5%、或大于约 99.9% 的多晶型纯度(如通过 XRPD 测得的)。优选地,来那度胺晶形 B 具有大于约 99.5%、或大于约 99.8%、或大于约 99.9% 的化学纯度(如通过 HPLC 测得的)。

[0070] 优选地,根据本发明第十方面的来那度胺晶形 A 适合用于降低 TNF $\alpha$  的水平和/或用于提高腺苷 3',5'-环单磷酸的水平。

[0071] 优选地,根据本发明第十方面的来那度胺晶形 A 适用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性疾病、肿瘤病症或癌性疾病、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染。

[0072] 本发明的第十一方面提供了一种药物组合物,该药物组合物包含根据本发明第十方面的来那度胺晶形 A 和一种或多种药用赋形剂。

[0073] 本发明的第十二方面提供了根据本发明第十方面的来那度胺晶形 A 在制备用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性疾病、肿瘤病症或癌性疾病、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染的药物中的应用。

[0074] 本发明的第十三方面提供了用于治疗自身免疫病、免疫性疾病、癌症、致瘤性疾病、肿瘤病症或癌性疾病、不期望的血管发生、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、炎症、炎性病变或病毒感染的方法,该方法包括向有需要的患者给予治疗有效量的根据本发明第十方面的来那度胺晶形 A。

[0075] 本发明的第十四方面提供了一种试剂盒,该试剂盒包括根据本发明第十方面的来那度胺晶形 A 或根据本发明第十一方面的组合物,并且进一步包括用于基本上防止水分进入的装置。在一种实施方式中,该装置选自干燥剂或不透水阻挡层(moisture impermeable barrier)或它们的组合。

## 附图说明

[0076] 图 1 示出了用于制备根据本发明的来那度胺的优选实施方式的反应图解。

[0077] 图 2 是根据本发明的晶形 A 的 X-射线粉末衍射(XRPD)谱图。

[0078] 图 3 是根据本发明的晶形 A 的差示扫描量热法(DSC)热分析图。

[0079] 图 4 是根据本发明的晶形 A 的热重分析(TGA)曲线。

## 具体实施方式

[0080] 本发明的发明人已发现,通过催化还原,可以以较高的产率和纯度由它的硝基中间体,3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮来制备根据本发明的第一方面的来那度胺。与现有技术相比,根据本发明的反应使用了出人意料地减少量的溶剂。与现有技术相比,本发明的另一个优点在于,在大气压下进行还原反应。这与现有技术方法中的教导相反,现有技术的方法教导在约 50psi,大约 3.5 大气压下,进行类似的反应。

[0081] 本发明的第一方面提供了用于制备来那度胺的方法,包括 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的催化还原,所述方法包括:

[0082] (i) 在溶剂体系中混合 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,

6-二酮；

[0083] (ii) 使获自步骤 (i) 的混合物与催化剂接触；以及

[0084] (iii) 使来自步骤 (ii) 的混合物与氢接触；

[0085] 其特征在于，该溶剂体系包含极性溶剂的混合物。

[0086] 在尤其优选的实施方式中，在包含两种或更多种极性溶剂的溶剂体系中混合在本文中称作“硝基中间体”的 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮。在本发明第一方面的一种实施方式中，极性溶剂的混合物包含具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链脂族醇和具有 1 至 3 个碳原子的脂族腈。优选地，该脂族腈是直链脂族腈。

[0087] 优选地，醇选自包含甲醇、乙醇或异丙醇的组，并且，在另一种实施方式中，腈是乙腈或可替换的丙腈。本发明的发明人已发现，相比于先前已描述的，极性溶剂的混合物能够在更大程度上溶解产物来那度胺。尤其是，已发现包含乙腈和甲醇的溶剂体系是特别有利的，使得所使用的溶剂减少为十分之一。

[0088] 在另外的优选实施方式中，醇的存在量为约 20% 至 80%，更优选为约 45% 至 55%，以及最优选为约 50%。一种尤其优选的实施方式提供了包含乙腈和甲醇的 1 : 1v/v 混合物的溶剂体系。

[0089] 在根据第一方面的方法的又一种实施方式中，硝基中间体与溶剂体系的比率 (w/v) 为约 1 : 30 至约 1 : 200，优选该比率为约 1 : 60 至约 1 : 100，最优选该比率为约 1 : 70。本发明的发明人已发现，在此比率下，在所使用的最小量溶剂和合成过程的效率之间存在优异平衡。

[0090] 在根据第一方面的又一种实施方式中，在大气压下进行还原。相对于现有技术方法，这提供了若干优点。首先，无需专用设备来将反应保持在现有技术的增加的压力下，从而使得本发明的方法更加经济和节能。其次，与现有技术的在增加的压力反应相比，大气压下的反应的危险性较小，这意味着本发明的方法更加安全。最后，大气压下的反应更加适应于扩大规模以获得商品化的高产量。

[0091] 在根据第一方面的优选实施方式中，还原过程可以包括通过鼓泡使氢气进入反应混合物中。本发明的发明人已发现，在约 20°C -40°C 的温度下进行根据本发明的还原过程会导致杂质分布明显改善。

[0092] 当开发上市销售的药物产品时，活性药物成分 (API) 的纯度是很重要的考虑因素。能够从具有尽可能少的随后纯化步骤的合成过程获得相对纯的产物是有利的。纯化步骤可以增加过程的成本并降低 API 的总产率，从而进一步增加成本。本发明的发明人已发现，当在低于约 20°C 和高于约 40°C 下进行根据本发明的反应时，反应时间会增加并形成未知杂质。因此，优选将反应保持在这些参数内，从而经济地和以高纯度制备来那度胺。尤其是，将温度保持在约 32°C -35°C 可提供最好的结果。

[0093] 现有技术方法需要最少 5 小时的反应时间。相反，在根据本发明第一方面的方法的某些实施方式中，还原进行约 1-3.5 小时，并且在一种特别优选的实施方式中进行约 2.5 小时。本发明的发明人已发现，在增加的反应时间和杂质的形成之间存在正相关。本发明的发明人进行的实验已表明，超过大于约 3.5 小时以上的反应时间会导致杂质的形成并降低来那度胺的产率。因此，根据本发明的方法能够产生具有至少一种 ICH 一致的纯度分布 (ICH compliant purity profile) 的来那度胺而无需昂贵且费时的纯化步骤。

[0094] 在根据本发明第一方面的方法的另一种实施方式中, 催化剂包含钯碳并将催化剂加入反应混合物。在一种尤其优选的实施方式中, 钯构成催化剂的 10%。本领域技术人员将明了, 催化剂钯碳 (10%) 应优选在惰性气氛 (优选氮气) 中装料。还可以在添加钯催化剂以前通过其他稀有气体如氦气来产生惰性气氛。由于这样的金属催化剂会在自然界中发生自燃, 因此要求在惰性气氛中装料。最优选地, 钯碳催化剂, 本文中称作 Pd/C, 包含约 40-60% 的含水量, 最优选含水量为约 50%。在现有技术中并没有提及使用含水量为约 40-60%, 最优选含水量为约 50% 的 Pd/C 催化剂。本发明的发明人已发现, 具有根据本发明所描述含水量的催化剂可以缓和催化剂的活性并防止杂质的形成。本发明的发明人进行的实验已表明, 在 Pd/C 催化剂具有少于约 40-60% 的含水量的情况下, 所获得的来那度胺的质量会较差, 这是由于某些杂质的形成。优选地, 相对于硝基中间体底物, 所添加的催化剂的量为约 5-20%。最优选地, 该添加量为约 5-15%。在某些实施方式中, 可以一次加入全部催化剂, 或在可替换的实施方式中, 可将催化剂分份, 优选分成等量, 并以可变的或相等的时间间隔加入反应混合物。发现以多批次添加催化剂可产生更好的产物质量, 这是因为可以更好地控制在反应过程中形成的未知杂质的形成。

[0095] 优选地, 在反应完成以后, 将所获得的来那度胺完全溶解在溶剂体系中而仅有催化剂悬浮在反应混合物中。这当然意味着, 可以非常容易地将溶液中的来那度胺与催化剂和任何未溶解的杂质分离。优选地, 通过过滤来除去催化剂。

[0096] 在还原反应完成以后, 可通过本领域技术人员可用的任何方式如此分离来那度胺产物或以加成盐的形式容易地分离来那度胺产物。本发明的发明人已发现, 以盐的形式分离是特别有利的。首先, 如果在给定溶剂中盐比碱的溶解性差, 则可以更容易地通过物理方法来分离。其次, 用来那度胺的盐形式的分离具有额外的好处, 即导致来那度胺的纯度增加。在这点上, 本发明的发明人已发现, 来那度胺盐酸盐的制备和通过添加碱的随后解离导致特别纯的产物。可以以本领域技术人员已知的常规方式, 通过将相应的酸加入反应混合物来制备来那度胺的盐。可以使用的酸的实例包括有机酸如那些产生乙酸盐、酒石酸盐、草酸盐、苹果酸盐和富马酸盐的有机酸, 以及无机酸如盐酸和硫酸。在一种尤其优选的实施方式中, 将气态盐酸溶解于有机溶剂, 其在另外的实施方式中该有机溶剂可包含一种或多种直链或支链 C<sub>1</sub> 至 C<sub>5</sub> 醇。在优选的实施方式中, 醇为甲醇或可替换地为异丙醇。在一种尤其优选的实施方式中, 通过将氯化氢气体溶解在异丙醇中来制备盐酸溶液。在那些制备来那度胺的盐的实施方式中, 可以通过用适合的有机碱 (例如, 仲或叔烷基胺) 水解来解离经纯化的来那度胺碱。在优选实施方式中, 可添加三乙胺来那度胺解离为游离碱。

[0097] 本领域技术人员当然应认识到了, 纯化 (在优选实施方式中是上述酸碱纯化) 可作为分离过程的一部分进行或作为另外的步骤进行, 其中将分离的来那度胺再悬浮于适合的溶剂或溶剂的混合物中。因此, 根据本发明的第二方面提供了用于纯化来那度胺的方法, 该方法包括:

[0098] (i) 在溶剂体系中混合来那度胺;

[0099] (ii) 形成来那度胺盐; 以及

[0100] (iii) 从在步骤 (ii) 中制备的盐获得纯来那度胺。

[0101] 还应当认为步骤 (i) 中的来那度胺可以包含任何形式的来那度胺, 例如, 来那度胺碱或其盐。

[0102] 本领域技术人员当然应认识到, 先前描述的涉及纯化的实施方式也与本发明的第二方面有关。

[0103] 因此, 一种尤其优选的纯化过程包括酸碱纯化, 其中通过来那度胺盐或碱与无机酸或有机酸的反应来制备来那度胺盐。尤其优选的酸是甲醇或可替换地气态盐酸的异丙醇溶液。在将酸加入来那度胺碱或盐之后和在分离来那度胺盐之后, 通过添加适当的碱来解离纯来那度胺。最优选地, 碱选自烷基仲胺或烷基叔胺, 最优选三乙胺。本发明的发明人已发现, 如上所述经盐酸盐纯化的来那度胺导致产物具有特别高的大于 99.9% 的化学纯度 (如通过 HPLC 测得的)。

[0104] 根据本发明第一方面和第二方面的方法导致来那度胺具有在现有技术中未曾描述的化学纯度。本发明的发明人已发现, 经由适合的盐纯化的来那度胺导致产物具有进一步增加的纯度。在一种尤其优选的实施方式中, 发现通过由盐酸盐解离加以纯化的来那度胺具有特别高的大于 99.9% 的化学纯度 (如通过 HPLC 测得的)。

[0105] 因此, 本发明的第三方面提供了来那度胺, 其具有大于 99.5%, 最优选大于 99.8%, 以及在一种最优选的实施方式中大于 99.9% 的化学纯度 (如通过 HPLC 测得的)。

[0106] 优选通过本领域技术人员已知的任何方式来干燥所获得的来那度胺。选择干燥温度以提供在速度和防止产物热降解之间的平衡。这样的条件在本领域技术人员能够确定的技能范围内。本发明的发明人已发现, 优选在 100mmHg 压力下将干燥温度保持在约 45-50°C 下大约 3 小时。

[0107] 本发明的第七方面提供了用于制备 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的方法, 该方法包括使 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐与 2-卤代甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯在溶剂体系中反应, 其特征在于, 该反应在低于约 60°C 下进行。现有技术方法涉及剧烈的反应条件如在高沸点溶剂如 N,N-二甲基甲酰胺中为保持回流所需要的更高反应温度。

[0108] 在一种实施方式中, 将 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐充分溶解在有机溶剂中, 优选地, 该溶剂是 N,N-二甲基甲酰胺或二甲亚砜, 更优选地, 该溶剂是 N,N-二甲基甲酰胺。

[0109] 在根据本发明第七方面的另一种实施方式中, 2-卤代甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯是 2-溴甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯。在尤其优选的实施方式中, 将 2-卤代甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯充分溶解在一种或多种极性溶剂中。在一种优选实施方式中, 极性溶剂的至少一种是腈。最优选地, 腈是乙腈。

[0110] 根据本发明第七方面的另一种实施方式提供了一种方法, 其中将碱加入反应混合物, 优选地碱选自 4-二甲氨基吡啶和三乙胺。

[0111] 根据本发明的用于制备 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的方法使得所述化合物具有在现有技术中未曾描述的化学纯度。因此, 第八方面提供了 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮, 其具有大于 99.5% 的化学纯度, 最优选具有大于 99.8% 的化学纯度 (如通过 HPLC 测得的)。

[0112] 本发明的第七方面的尤其优选的实施方式提供了硝基中间体, 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的制备, 包括以下步骤:

[0113] (a) 在 N,N-二甲基甲酰胺中混合 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐;

[0114] (b) 加入有机碱, 优选 4-二甲氨基吡啶或可替换的三乙胺;

[0115] (c) 边搅拌并加入在极性溶剂, 优选腈, 最优选乙腈中的 2- 卤代甲基 -3- 硝基 - 苯甲酸甲酯;

[0116] (d) 将来自步骤 (c) 的反应混合物加热至低于 60°C 的温度, 直到反应完成, 最优选约 5 至 10 小时;

[0117] (e) 除去约三分之二的溶剂, 优选通过减压蒸馏除去溶剂, 以及在另外的实施方式中在低于 60°C 下除去溶剂。

[0118] 如果需要的话, 分离和进一步纯化硝基中间体的另外步骤可以包括:

[0119] (a) 用热水洗涤剩余量的反应混合物, 然后分离 3-(1- 氧代 -4- 硝基 -1,3- 二氢 - 异吲哚 -2- 基) - 哌啶 -2,6- 二酮, 优选通过冷却然后过滤;

[0120] (b) 用温水再次洗涤, 然后再用甲醇洗涤分离的固体, 以除去杂质。

[0121] 在尤其优选的实施方式中, 优选在约 50-60°C 下, 优选在约 50-55°C 下, 优选在减压下, 干燥分离的固体, 以获得紫色至灰色固体。

[0122] 如在本文中所使用的, 术语“混合物”可以包括在溶液、悬浮液和胶体等中完全或部分溶解的溶质。

[0123] 除晶形 B 和 E 以外, US 7, 465, 800 未提及本文披露的任何晶形的多晶型纯度。披露了晶形 A 是通过从各种溶剂中结晶获得的, 所述溶剂包括 1- 丁醇、乙酸丁酯、乙醇、乙酸乙酯、甲醇、甲乙酮和四氢呋喃。然而, 不需要过度实验来确定哪种溶剂体系能够使得制备出纯晶形 A 超过了本领域技术人员的非创造性能力。确实并不存在指引或甚至是暗示本领域技术人员哪一种是提供纯晶形 A 的最好溶剂或溶剂的组的教导或甚至动机。

[0124] 本发明的发明人已发现, 从先前未披露的特定溶剂的混合物结晶来那度胺会产生适合用作 API 本身或适合用作制备来那度胺的其他晶形或非晶形的中间体的纯晶形。

[0125] 因此, 根据本发明的第九方面, 提供了一种用于制备来那度胺晶形 A 的方法, 该方法包括从溶剂体系结晶来那度胺, 所述溶剂体系包含具有 1 至 5 个碳原子的直链或支链脂族醇和具有式 RCOOR' 的脂族酯, 其中 R 包含 1 至 4 个直链或支链碳原子以及 R' (醇部分) 包含 1 至 5 个直链或支链碳原子。本领域技术人员将明了, 可以采用任何形式的粗来那度胺。来那度胺的不同晶形的混合物也可以结晶成所期望的本发明的晶形 A。

[0126] 已发现, 从这样的溶剂的混合物结晶来那度胺会使得产物具有大于 90%, 优选大于 95% 的多晶型纯度 (如通过 XRPD 测得的)。

[0127] 在第九方面的优选实施方式中, 醇是甲醇以及在另外的优选实施方式中酯是乙酸乙酯。在一种尤其优选的实施方式中, 溶剂混合物包含乙酸乙酯和甲醇, 其最优选地具有 1 : 1v/v 的比率。已表明, 甲醇和乙酸乙酯的这种特定比率导致产物具有大于 99%, 优选大于 99.5% 并且最优选大于 99.9% 的化学纯度 (如通过 HPLC、面积归一法确定的)。

[0128] 根据本发明的第十方面, 按照第九方面的任何实施方式来制备来那度胺晶形 A, 用作制备纯结晶来那度胺的中间体。当然会明了, 最终来那度胺晶形将取决于结晶条件。在 US 7, 465, 800 中给出了用于制备来那度胺的多晶形物 B-H 的条件。例如, 晶形 B 可由己烷、甲苯和水结晶, 以及晶形 C 可以在丙酮溶剂体系中蒸发、淤浆化和缓慢冷却来获得。来自 US 7, 465, 800 的关于晶形 A-H 的制备和表征的全部披露内容以引用方式结合于本文。尤其是, 本发明的发明人已确定了, 晶形 A 是热力学最稳定的晶形。事实上, 在加热条件下, 晶形 B 会转化成晶形 A。

[0129] 在已获得纯晶形 A 以后,可以通过本领域常用的或本领域技术人员已知的任何方式来分离它。在一种实施方式中,通过溶剂的过滤来获得固体。优选地,通过真空过滤来获得过滤的固体。优选地,在不会诱导晶形 A 的转化或引起其降解的温度下干燥产物。本发명의发明人已发现,在约 50-55℃下并在约 150-200mmHg 压力下干燥产物直到获得恒重是尤其优选的。

[0130] 在本发明的第十一方面,提供了一种药物组合物,该药物组合物包含按照本发明的第九方面制备的来那度胺或包含根据本发明的第十方面的来那度胺,以及一种或多种药用赋形剂。

[0131] 另外,已发现晶形 A 可在含水溶剂体系中转化成晶形 B。这在本发明的一些实施方式中是不希望发生的。因此,在第十四方面,提供了一种试剂盒,该试剂盒包括根据第十一方面的组合物并且进一步包括用于基本上防止水分进入的装置 (means)。优选地,该装置选自干燥剂或能够从组合物的周围紧接大气减少或除去水分的化合物。另一种优选的装置是不透水阻挡层。可以采用本领域技术人员已知的旨在防止水分达到组合物的任何实例,例如,作为干燥剂的硅石或包含根据本发明的组合物的泡罩包装。还可以组合使用用于防止水分进入的装置。用于防止所述水分进入的最适合装置是本领域技术人员能够根据已有的知识和技能容易地确定的。

[0132] 可以以来那度胺本身或更优选地以药物组合物的形式给予根据本发明制备的来那度胺。因此,本发明还提供了一种药物组合物,该药物组合物包含根据本发明制备的来那度胺或根据本发明的来那度胺的晶形,以及进一步包含一种或多种药用赋形剂。

[0133] 如在本文中所使用的,术语“药用的(或药学可接受的)”包括人用和兽用的化合物、组合物和成分。

[0134] 口服剂型包括片剂、胶囊剂、糖衣丸、以及类似形状的、压制的药物剂型,其包含 1 至 100mg 药物 / 单位剂量。含有 5 至 100mg/ml 的等渗盐水溶液可以用于肠胃外给予,包括肌内、鞘内、静脉内和动脉内给药途径。可以通过使用常规载体(如可可脂)配制的栓剂来进行直肠给予。

[0135] 如果需要的话,组合物可以是附有书写的或印刷的使用说明的包装形式。

[0136] 通常,本发明的药物组合物适合于口服给予。用于口服给予的特别适宜的组合物是单位剂型如片剂和胶囊剂,尤其是胶囊剂。也可以使用其他固定单位剂型,如提供在囊剂 (sachet) 中的散剂。

[0137] 在制备这样的组合物时,活性药物成分(在本文中为来那度胺)通常与赋形剂混合或用赋形剂加以稀释或封装在可以具有胶囊剂或囊剂形式的载体中。当赋形剂起到稀释剂作用时,它可以是作为活性组分的赋形剂、载体、或介质的固体、半固体、或液体物质。因此,组合物可以具有以下形式:片剂、丸剂、散剂、酏剂、混悬剂、乳剂、溶液、糖浆剂、软明胶胶囊和硬明胶胶囊、栓剂、无菌注射液和无菌包装的散剂。适合的赋形剂的实例包括乳糖、葡萄糖、蔗糖、山梨醇、甘露醇、淀粉、树胶、阿拉伯胶、硅酸钙、微晶纤维素、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素、水、糖浆剂、和甲基纤维素。配方中可以另外包括润滑剂如滑石粉、硬脂酸镁和矿物油,润湿剂,乳化剂和悬浮剂,防腐剂如羟苯甲酯和羟苯丙酯,甜味剂或矫味剂。

[0138] 下文参照非限制性示例性说明来详细说明本发明的细节、目的和优点。

[0139] 实施例

[0140] **实施例 1**:3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮的制备

[0141] 在 25-30°C 下将三乙胺 (140.8g, 2.29mol) 加入 3-氨基-哌啶-2,6-二酮盐酸盐 (100g, 0.61mol) 在 N,N-二甲基甲酰胺 (800ml) 中的溶液中。然后在搅拌和氮气氛下加入 2-溴甲基-3-硝基-苯甲酸甲酯 (186.0g, 1.13mol) 在乙腈 (200ml) 中的溶液并将反应混合物加热至 50-55°C, 持续 8-10 小时。在反应完成以后, 通过在 50-60°C 减压 (100 毫巴) 蒸馏除去大约 60% 的溶剂。在 50-55°C 下向剩余的混合物中加入水 (1000ml) 并在此温度下搅拌 1 小时。将获得的固体产物冷却至 25-30°C 并过滤。在 50-55°C 下用水 (500ml) 洗涤固体, 在环境温度下冷却并再次过滤。最后, 在 50-55°C 下用甲醇 (500ml) 洗涤固体, 在 25-30°C 下冷却并过滤。在 50-55°C 和低压下 (200mmHg) 干燥该过滤的固体产物 4 小时以产生 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮, 其为紫色至灰色固体。

[0142] 产率: 145-155g (83-88%)

[0143] HPLC 纯度: 99.8% (通过面积归一化)

[0144] **实施例 2**:3-(4-氨基-1-氧代-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 (I) (来那度胺) 的制备

[0145] 将 3-(1-氧代-4-硝基-1,3-二氢-异吲哚-2-基)-哌啶-2,6-二酮 (100g, 0.35mol) 溶解在乙腈和甲醇混合物 (7000ml, 1:1, v/v) 中。在氮气氛下加入包含在甲醇 (25ml) 中的 10% 钨碳 (5.0g) 的淤浆且含水量约为 50% 的催化剂。用氢气代替氮气并且边搅拌边鼓泡通过反应混合物。将反应混合物保持在 30-35°C。1 小时后, 加入第二量的催化剂并持续鼓泡通入氢气直到在大约 2-2.5 小时的总时间后反应完成。通过 TLC 来监测反应的完成。通过过滤完全除去催化剂。通过在 45-50°C 温度和 80-100mmHg 压力下进行蒸馏来浓缩滤液并除去大约三分之二的溶剂。将等摩尔量的氯化氢作为异丙醇溶液缓慢加入剩余的淤浆中。然后将混合物冷却至约 5-10°C 并过滤所获得的来那度胺的固体盐酸盐, 用甲醇洗涤并干燥。

[0146] 将过滤的来那度胺盐酸盐再悬浮在甲醇 (500ml) 中并将三乙胺 (1.1 摩尔当量) 缓慢加入到反应混合物中。将反应混合物冷却至 5-10°C, 并过滤解离的来那度胺, 用甲醇洗涤并干燥。

[0147] 产率: 70g (78%)

[0148] HPLC 纯度: ~ 99.5% (通过面积归一化)

[0149] **实施例 3**: 来那度胺的进一步纯化

[0150] 如上文所描述制备来那度胺。

[0151] 将来那度胺 (70g) 悬浮在乙腈和甲醇 (700ml, 1:1, v/v) 的混合物中, 并缓慢加入异丙醇中的以等摩尔部分的粗来那度胺的氯化氢溶液。在环境温度下搅拌反应混合物 45 分钟, 然后缓慢冷却至 5-10°C 并保持在 5-10°C 下 45 分钟。过滤沉淀的固体并干燥。在环境温度下并在甲醇 (100ml) 中洗涤该固体并过滤, 然后干燥以除去全部溶剂。

[0152] 将来那度胺盐酸盐悬浮在甲醇 (350ml) 中, 并且边搅拌边缓慢加入 1.1 摩尔当量的三乙胺。在环境温度下搅拌反应混合物 45 分钟, 然后在 5-10°C 下冷却, 并在该温度下再保持 45 分钟。过滤并干燥沉淀的固体。然后用甲醇 (105ml) 洗涤并通过过滤来分离获得

的来那度胺。在 50-55°C 和 150-200mmHg 的压力下干燥纯产物约 7-8 小时。

[0153] 产率 :65g (93%)

[0154] HPLC 纯度 : ~ 99.9% (通过面积归一化)

[0155] 实施例 4 :晶形 A 的制备

[0156] 将乙酸乙酯和甲醇 (700ml, 1 : 1, v/v) 的混合物与如在实施例 2 或实施例 3 中制备的来那度胺 (70g) 一起搅拌 1-1.5 小时并通过真空过滤加以分离。然后在 50-55°C 和在 150-200mmHg 的压力下干燥产物 7-8 小时以获得纯来那度胺晶形 A, 其由分别示于图 2- 图 4 中的 XRPD 图谱、DSC 热分析图和 TGA 曲线表征。

[0157] 产率 :65g (93%)

[0158] HPLC 纯度 : ~ 99.9% (面积归一法)

[0159] 多晶型纯度 : ~ 99.9% (通过 XRPD 测得)

[0160] 用 Bruker D8 Advance 衍射仪并利用铜 K $\alpha$  1 辐射源来进行 XRPD 分析。在 Perkin Elmer Pyris 6 分光光度计上进行 DSC 分析并在 25-350°C 的温度范围内记录, 其中加热速率为 10°C / 分钟。在 Perkin Elmer Pyris 1 分光光度计上进行 TGA 分析并在 25-350°C 的温度范围内记录, 其中加热速率为 10°C / 分钟。

[0161] 应当明了, 以上仅以举例的方式描述本发明。实施例并不是意在限制本发明的范围。可以在不偏离本发明的范围和精神的前提下进行各种修改和实施方式, 本发明的范围仅由所附的权利要求所限定。

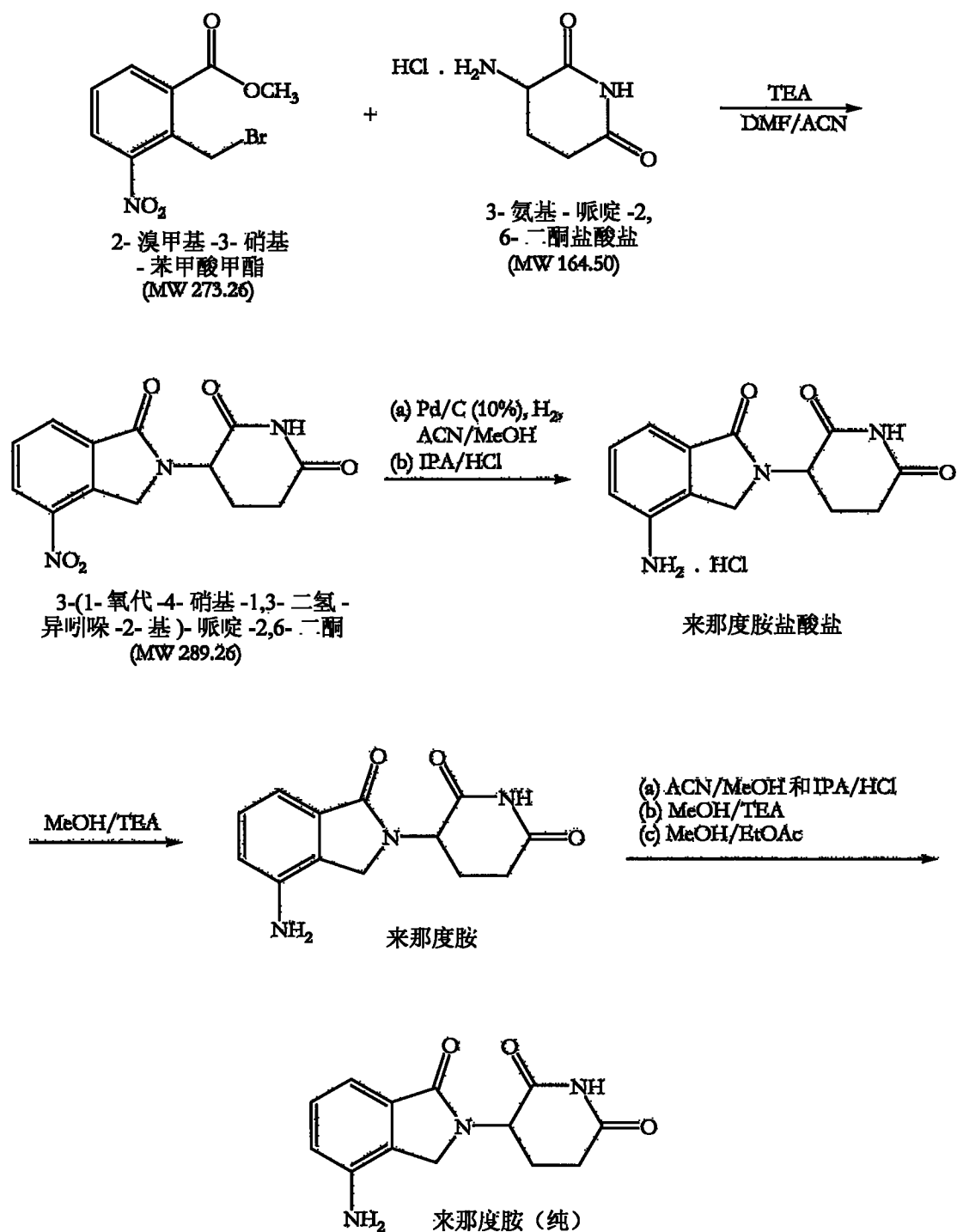


图 1

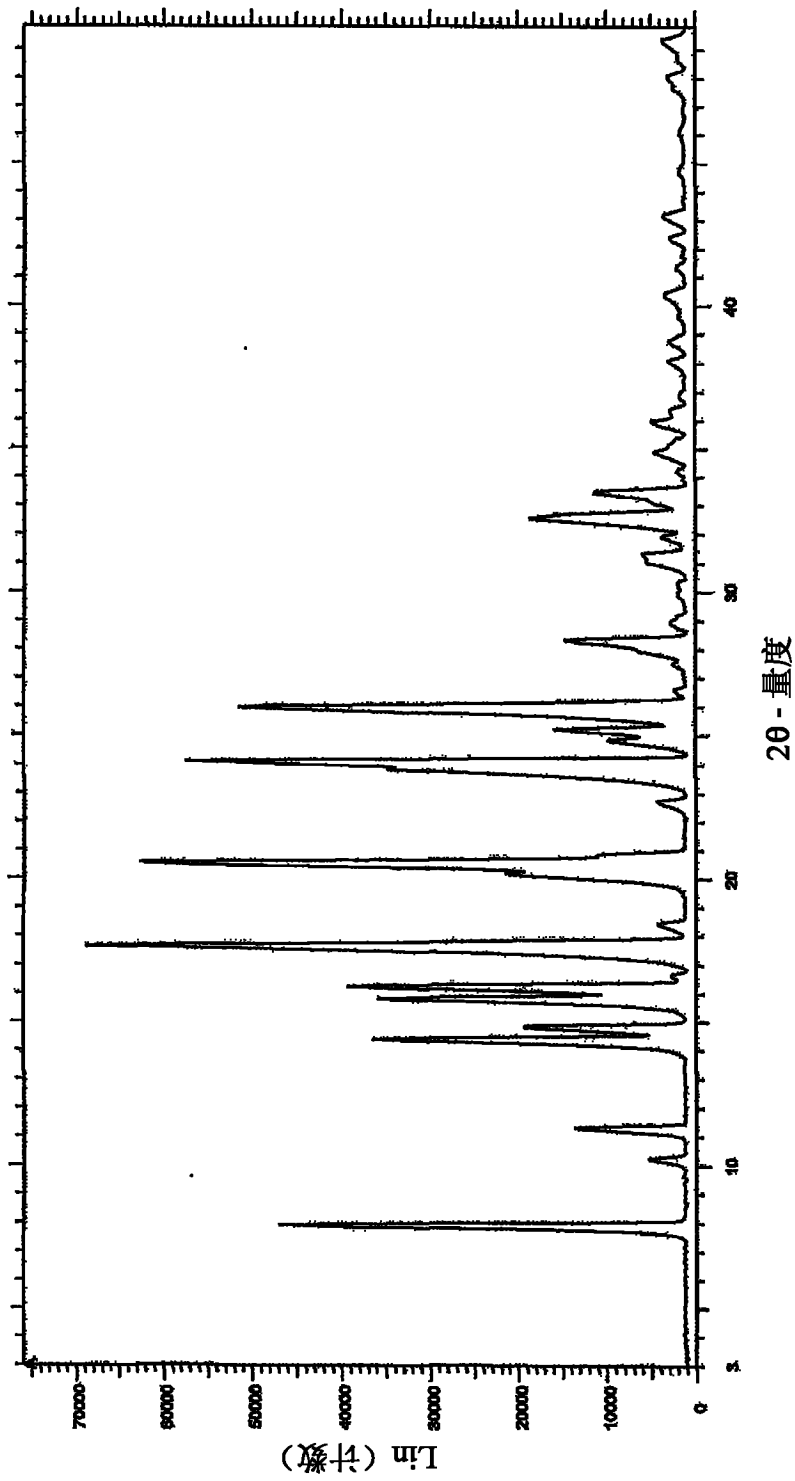


图 2

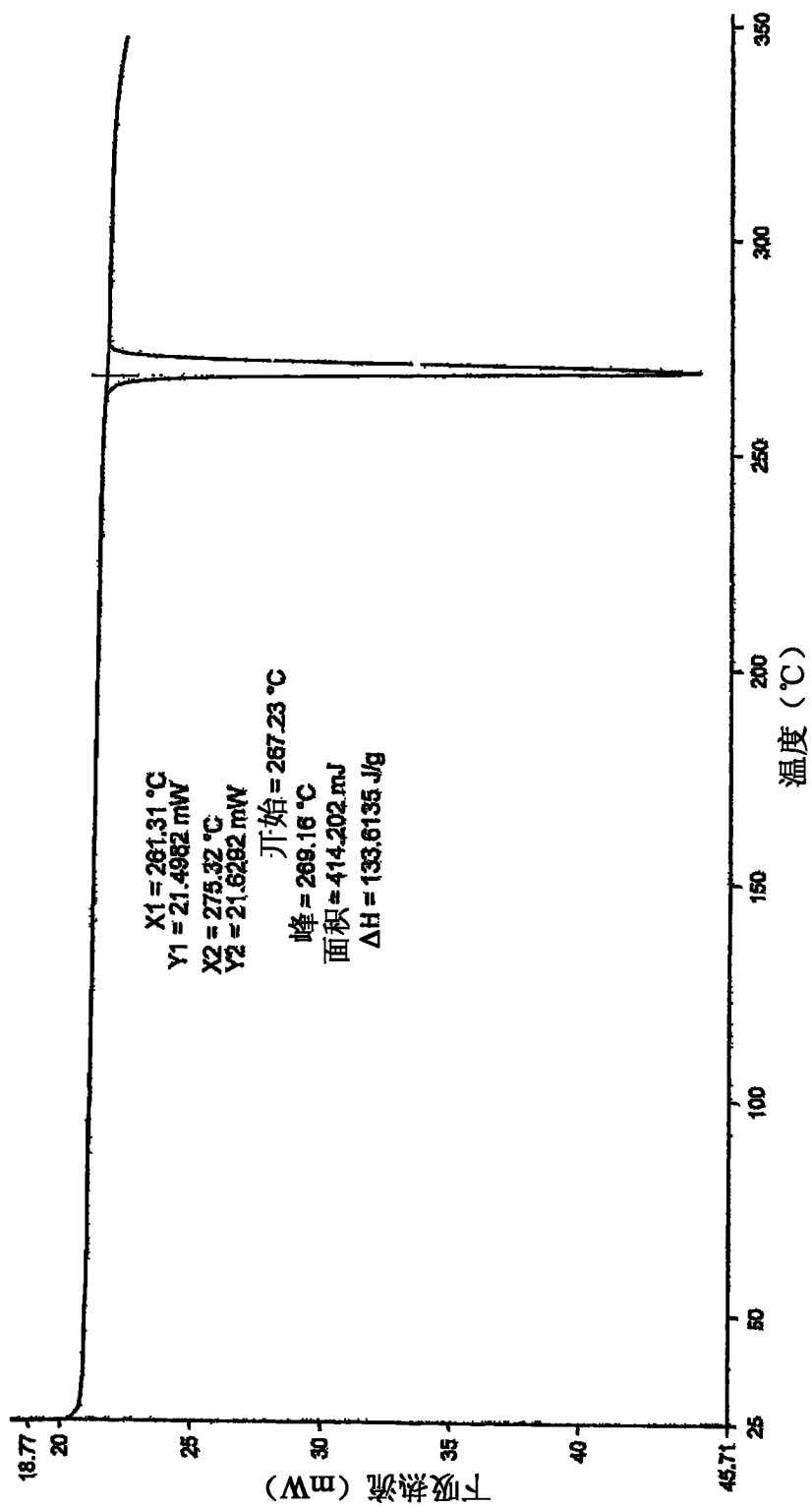


图 3

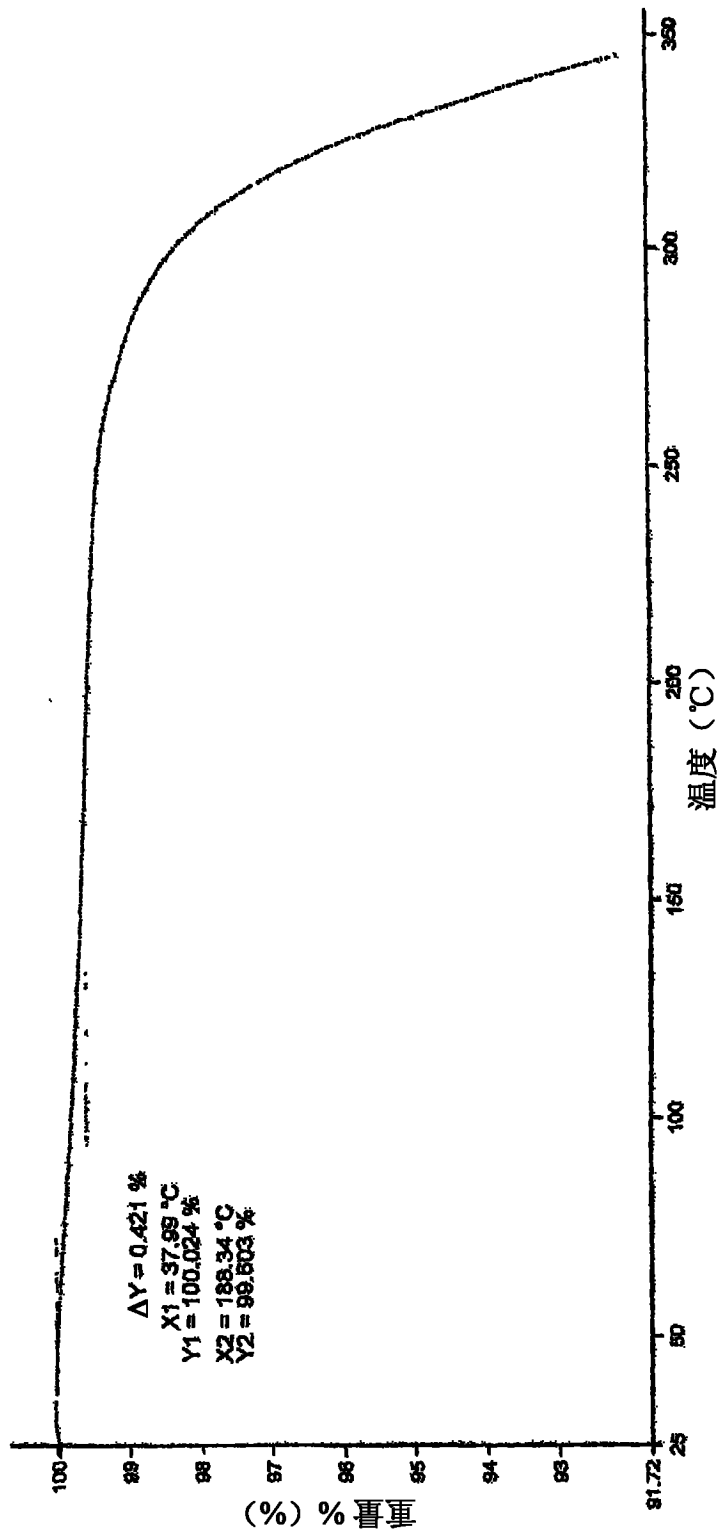


图 4