

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 909 827**

51 Int. Cl.:

C07D 209/48 (2006.01)

C07C 69/96 (2006.01)

C07C 317/28 (2006.01)

C07C 15/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2016** **PCT/IB2016/054998**

87 Fecha y número de publicación internacional: **02.03.2017** **WO17033116**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2016** **E 16838641 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2022** **EP 3341359**

54 Título: **Proceso de preparación de apremilast**

30 Prioridad:

26.08.2015 IN 3272MU2015

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

10.05.2022

73 Titular/es:

GLENMARK LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
Plot No 170-172 Chandramouli Industrial Estate
Mohol Bazarpeth
Solapur 413213, IN

72 Inventor/es:

BHIRUD, SHEKHAR BHASKAR;
KADAM, SURESH MAHADEV;
GAVHANE, SACHIN BABAN;
KHANDAGALE, SANDEEP BANDU;
NIRGUDE, SUNIL PANDURANG;
MINDHE, AJIT SHANKAR y
DWIVEDI, RAJESH KUMAR

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 909 827 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).

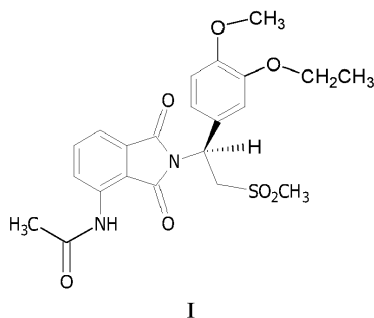
5 Campo de la invención

Antecedentes de la invención

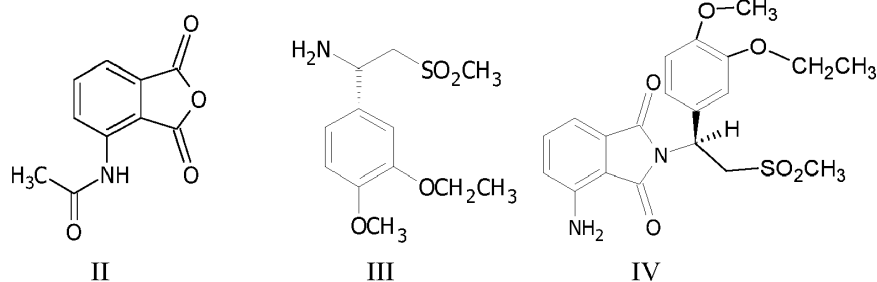
CC(=O)Nc1ccc2c(c1)c(=O)n(c2)[C@H](CSC(=O)C)c3cc(OC)c(OCC)cc3

El documento WO 2016/192694 divulga un proceso para preparar el intermediario clave de apremilast mediante el uso de la resolución enzimática de las aminas racémicas. El documento WO 2017/085568 divulga un proceso para la preparación de apremilast mediante el uso de nuevos intermediarios, y divulga la forma polimórfica cristalina de apremilast. El documento WO 2016/066116 divulga un método de preparación de apremilast e intermediarios del mismo. El documento CN 104 478 790 divulga un método de preparación de apremilast. El documento US 2014/081032 divulga procesos para la preparación de ciertos compuestos de isoindol y isotopólogos de los mismos. El documento WO 03/080049 divulga (+)-2-[1-(3-Etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfoniletil]-4-acetilaminoisoindolina-1,3-diona estereoméricamente pura, sustancialmente libre de su isómero (-), y profármacos, metabolitos, polimorfos, sales, solvatos, hidratos y clatratos de los mismos. El documento WO 2016/199031 divulga un proceso para la preparación de 1-(3-Etoxi-4-metoxi-fenil)-2-metanosulfonil-etilamina, su resolución y su uso en la preparación de apremilast, proceso para la preparación de la forma cristalina B de apremilast, proceso para la preparación de forma amorfa de apremilast y la forma cristalina de (S)-1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metanosulfonil-etilamina.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o una sal del mismo



en presencia de un solvente de ácido no carboxílico para obtener apremilast en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 1 % p/p según lo determinado por HPLC, en donde la sal es la N-acetil-L-leucina o la sal de L-piroglutamato del compuesto de fórmula III y la reacción se lleva a cabo en ausencia de ácido acético.

Se divulga un método para evaluar la pureza de apremilast por HPLC que comprende las etapas de:

- proporcionar una solución estándar de desacetil apremilast, el compuesto de fórmula IV; y
- usar la solución como marcador de referencia para determinar el nivel de impureza de desacetil apremilast.

Se divulga además apremilast p-xileno hemisolvato.

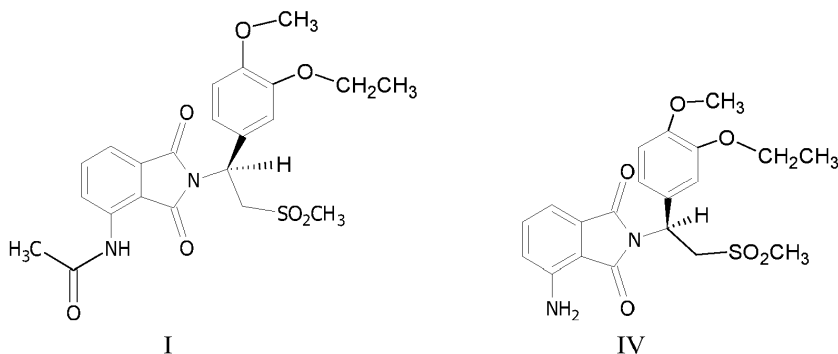
Se describe hemisolvato de p-xileno de apremilast caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 13,15, 14,92 y 18,89 $\pm 0,2$ grados 2 theta.

También se describe un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I, en forma amorfa, comprendiendo el proceso:

- disolver un solvato de apremilast en un solvente para formar una solución; y
- eliminar el solvente de la solución obtenida en (a).

Se describe la sal de L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina caracterizada por ^1H NMR que tiene picos en 1,32, 1,93-2,29, 2,88, 3,36-3,52, 3,71, 3,96-4,01, 4,335,52, 6,89, 7,05, 7,79.

El proceso de la presente invención proporciona apremilast,



un compuesto de fórmula I, en donde el contenido de desacetil apremilast, el compuesto de fórmula IV, es inferior al 1 % p/p según lo determinado por HPLC.

Se describe solvato de carbonato de dimetilo de apremilast.

Se describe un solvato de carbonato de dimetilo de apremilast caracterizado por un termograma Calorimétrico Diferencial de Barrido (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 121 $^{\circ}\text{C} \pm 3$ $^{\circ}\text{C}$.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Patrón XRD de apremilast p-xileno hemisolvato según ex 17.

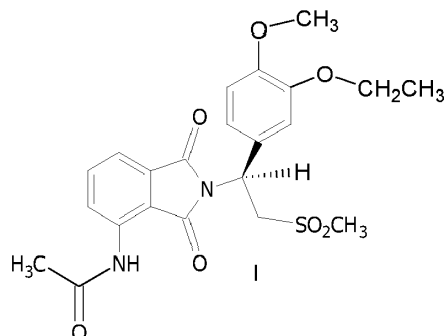
Figura 2: Espectro DSC de apremilast p-xileno hemisolvato según ex 17.

Figura 3: Patrón XRD de L: sal de piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina según el ejemplo 16.

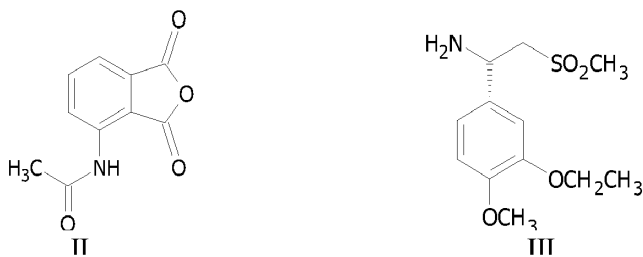
Figura 4: Espectro DSC de L: sal de piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina según el ejemplo 16.

Descripción Detallada De La Invención

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I



que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o una sal del mismo



en presencia de un solvente de ácido no carboxílico para obtener apremilast en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 1 % p/p según lo determinado por HPLC en donde la sal es la sal de N-acetil-L-leucina o la sal de L-piroglutamato del compuesto de fórmula III y la reacción se lleva a cabo en ausencia de ácido acético.

La presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I en donde la reacción del compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o una sal del mismo se lleva a cabo en ausencia de ácido acético.

En una modalidad, el solvente de ácido no carboxílico es un solvente que no tiene un grupo ácido carboxílico.

En una modalidad, el solvente de ácido no carboxílico es cualquier solvente en donde se lleva a cabo la reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III o una sal del mismo para obtener apremilast, un compuesto de fórmula I de alta pureza.

En una modalidad, el solvente no carboxílico se selecciona del grupo que consiste en un alcohol, una cetona, un hidrocarburo, un hidrocarburo halogenado, amidas, sulfóxidos, éter, éster, nitrilos, agua o mezclas de los mismos.

En una modalidad, el solvente no carboxílico se selecciona del grupo que consiste en un alcohol, una cetona, un hidrocarburo halogenado, amidas, sulfóxidos, éter, éster, nitrilos, agua o mezclas de los mismos.

En una modalidad, un solvente alcohólico puede seleccionarse del grupo que consiste en metanol, etanol, propanol, isopropanol, n-butanol, terc-butanol, ciclohexanol y similares; un solvente de cetona se puede seleccionar del grupo que consiste en acetona, metil etil cetona, isopropil cetona, metil terc-butylcetona y similares; un solvente de hidrocarburo se puede seleccionar del grupo que consiste en tolueno, xileno, ciclohexano, n-heptano, hexano y similares; un solvente de hidrocarburo halogenado se puede seleccionar del grupo que consiste en dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo y similares; el solvente de amida se puede seleccionar del grupo que consiste en dimetil formamida, dimetil acetamida, formamida y similares; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo y similares; un solvente de éter puede seleccionarse del grupo que consiste en éter dietílico, éter diisopropílico, éter metil terc-butílico, tetrahidrofurano y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo y similares; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo y similares.

En una modalidad, el solvente de nitrilo es acetonitrilo.

En una modalidad, el solvente de amida se selecciona del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida y formamida.

5 En una modalidad, el solvente de cetona se selecciona del grupo que consiste en acetona, metil etil cetona y metil isobutilcetona.

En una modalidad, el solvente es agua.

10 Se describe un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I en donde en la reacción del compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o una sal del mismo, la sal se selecciona del grupo que consiste en un ácido ópticamente activo o aminoácido quiral.

15 El ácido ópticamente activo se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido mandélico, ácido tartárico, ácido alcanforsulfónico, ácido dibenzoiltartárico, ácido di-p-toluoiltartárico, ácido málico, ácido aspártico, ácido mícico, ácido piroglutámico, ácido glucorónico, ácido alcanfórico, ácido glucónico, ácido láctico, ácido pantoténico, ácido fenilpropiónico y ácido diacetiltartárico.

20 El aminoácido quiral se puede seleccionar del grupo que consiste en alanina, arginina, ácido aspártico, glutamina, ácido glutámico, glicina, isoleucina, leucina, fenilalanina, prolina, serina, valina, 4-ácido aminobutírico, 2-ácido aminoisobutírico, 3 -ácido aminopropiónico, norleucina, norvalina, hidroxiprolina, ácido cisteico, t-butilglicina, t-butilalanina, fenilglicina, ciclohexilalanina, N-acetilfenilalanina o N-acetil leucina.

25 En una modalidad, la presente invención proporciona la preparación de apremilast que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con una sal ácida ópticamente activa del compuesto de fórmula III, en donde el ácido ópticamente activo es L-piroglutamato.

30 En una modalidad, la presente invención proporciona la preparación de apremilast que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal del compuesto de fórmula III, en donde la sal del compuesto III es la sal de L-piroglutamato de (S)-2-(3- etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina en presencia de un solvente de ácido no carboxílico.

35 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal L-piroglutamato del compuesto de fórmula III en ausencia de un solvente de ácido carboxílico.

40 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal L-piroglutamato del compuesto de fórmula III en ausencia de ácido acético.

45 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de L-piroglutamato del compuesto de fórmula III en presencia de un solvente de ácido no carboxílico en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 1 % p/p según lo determinado por HPLC.

50 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de L-piroglutamato del compuesto de fórmula III en ausencia de un solvente de ácido acético en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 1 % p/p según lo determinado por HPLC.

55 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de L-piroglutamato del compuesto de fórmula III en presencia de acetonitrilo en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 1% p/p según lo determinado por HPLC.

60 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de L-piroglutamato del compuesto de fórmula III en presencia de acetonitrilo en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 0,5 % p/p según lo determinado por HPLC.

65 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación del compuesto de fórmula II con una sal de aminoácido quiral del compuesto de fórmula III, en donde el aminoácido quiral es N-acetil-L-leucina.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de N-acetil-L-leucina del compuesto de fórmula III en presencia de un no- solvente de ácido carboxílico.

5 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I, que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de N-acetil-L-leucina del compuesto de fórmula III en ausencia de un solvente ácido carboxílico.

10 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de N-acetil-L-leucina del compuesto de fórmula III en ausencia de ácido acético.

15 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de N-acetil-L-leucina del compuesto de fórmula III en presencia de un no- solvente de ácido carboxílico en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 1 % p/p según lo determinado por HPLC.

20 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con sal de N-acetil-L-leucina del compuesto de fórmula III en presencia de acetonitrilo en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 1 % p/p según lo determinado por HPLC.

25 En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con sal de N-acetil-L-leucina del compuesto de fórmula III en presencia de acetonitrilo en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 0,5 % p/p según lo determinado por HPLC.

30 En una modalidad, la reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III o una sal del mismo tiene lugar en un intervalo de temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente la temperatura de reflujo del solvente. Preferiblemente, la reacción tiene lugar a la temperatura de reflujo del solvente.

35 En una modalidad, el apremilast se obtiene mediante la reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III o una sal del mismo eliminando el solvente y alcalinizando la masa de reacción mediante el uso de una base adecuada. A continuación, se aísla el apremilast extrayéndolo en un solvente adecuado seguido de la eliminación del solvente.

40 El solvente se puede seleccionar del grupo que consiste en solventes de hidrocarburos clorados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono; éteres tales como éter dietílico, éter metil terciario butílico, éter diisopropílico, tetrahidrofurano; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo, acetato de isopropilo; hidrocarburos tales como ciclohexano, tolueno, xileno, hexano; alcoholes tales como metanol, etanol, butanol, isopropanol, n-propanol; sulfóxidos tales como sulfóxido de dimetilo; amidas tales como dimetil formamida, dimetil acetamida; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, metil isobutil cetona; agua y/o mezclas de los mismos. Preferiblemente, el solvente es acetato de etilo.

45 El solvente se puede eliminar mediante métodos conocidos en la técnica, como centrifugación, filtración, destilación, evaporación rotavapor y similares.

50 La base adecuada se puede seleccionar del grupo que consiste en bases orgánicas o bases inorgánicas. Las bases inorgánicas se pueden seleccionar del grupo que consiste en hidróxidos tales como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de litio; carbonato tal como carbonato de sodio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, carbonato de litio; alcóxido tal como metóxido de sodio, metóxido de potasio; bicarbonatos tales como bicarbonato de sodio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de litio; amoníaco y similares. Las bases orgánicas se pueden seleccionar del grupo que consiste en aminas orgánicas tales como trietilamina, diisopropilamina, N,N-dimetilanilina, piridina, 4-dimetilaminopiridina, N-metilmorfolina.

55 Se describe la sal L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina.

Se describe la sal de L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina caracterizada por ¹H NMR que tiene picos en 1,32, 1,93-2,29, 2,88, 3,36-3,52, 3,71, 3,96-4,01, 4,335,52, 6,89, 7,05, 7,79.

60 Se describe la sal de L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina caracterizada por un espectro de difracción de rayos X (XRD) con reflejos máximos de aproximadamente 7,25, 12,75, 18,43, 21,78 y 26,67±0,2 grados 2 theta.

65 Se describe la sal de L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina caracterizada por termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 182,3±3 °C.

En una modalidad, la presente invención proporciona el proceso reivindicado para la preparación de apremilast que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina, en donde la sal L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar ácido L-piroglutámico con 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina.

Sorprendentemente, se observó que la impureza de desacetil, el compuesto de fórmula IV, formada durante la reacción del compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III o una sal del mismo en presencia de ácido acético no se detectó cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de un solvente de ácido no carboxílico.

En una modalidad, la presente invención proporciona el proceso reivindicado para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I en donde apremilast se obtuvo directamente de la mezcla de reacción que contenía un solvente de ácido no carboxílico con alta pureza química sin ninguna purificación adicional.

En una modalidad, la presente invención proporciona el proceso reivindicado para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I en donde el apremilast se obtiene haciendo reaccionar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o una sal del mismo en presencia de acetonitrilo. El apremilast obtenido fue de alta pureza química y no implicó ninguna purificación adicional.

En una modalidad, la presente invención proporciona el proceso reivindicado para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con el compuesto de fórmula III o una sal del mismo en presencia de un solvente de ácido no carboxílico en donde el apremilast se obtuvo directamente de la mezcla de reacción con una pureza de al menos el 98 % según lo determinado por HPLC sin etapa de purificación.

En una modalidad, la presente invención proporciona el proceso reivindicado para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de N-acetil-L-leucina del compuesto de fórmula III en presencia de acetonitrilo en donde el apremilast se obtiene directamente de la mezcla de reacción con una pureza de al menos el 98 % según lo determinado por HPLC sin etapa de purificación.

En una modalidad, la presente invención proporciona el proceso reivindicado para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I que comprende hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con la sal de L-piroglutamato del compuesto de fórmula III en presencia de acetonitrilo donde el apremilast se obtiene directamente de la mezcla de reacción con una pureza de al menos el 98 % según lo determinado por HPLC sin etapa de purificación.

Se describe un método para evaluar la pureza de apremilast por HPLC que comprende las etapas de:

- a) proporcionar una solución estándar de desacetil apremilast; y
- b) usar la solución como marcador de referencia para determinar el nivel de impureza de desacetil apremilast.

La determinación de la presencia de desacetil apremilast, el compuesto de fórmula IV en la muestra de apremilast se efectúa comparando la retención de los diferentes componentes de la muestra de apremilast por la técnica cromatográfica con la retención de los compuestos de fórmula IV bajo las mismas condiciones cromatográficas.

El término "marcador de referencia", como se usa en la presente, se refiere a un compuesto que se puede usar en análisis cualitativo para identificar componentes de una mezcla en función de su posición, y/o en análisis cuantitativo para determinar la concentración de dicho compuesto en una mezcla por referencia a la concentración de una solución que comprende una cantidad conocida de dicho componente.

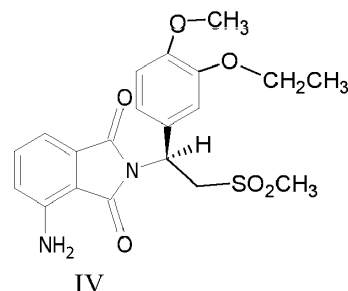
En una modalidad, una solución de marcador de referencia comprenderá desacetil apremilast disuelto en un solvente apropiado. El método de análisis será conocido por un experto en la materia. Así, evaluar la pureza de apremilast, mediante el uso de desacetil apremilast como marcador de referencia, según la etapa (b), significa determinar la concentración de desacetil apremilast, respectivamente. Preferiblemente, la concentración de desacetil apremilast se determina mediante métodos convencionales conocidos en la técnica para cuantificar compuestos, como HPLC.

Se describe un proceso para la preparación del marcador de referencia desacetil apremilast, comprendiendo el compuesto de fórmula IV hacer reaccionar apremilast con un ácido.

La reacción transcurre durante un período de aproximadamente 10 a 20 horas. El desacetil apremilast se puede aislar mediante métodos conocidos en la técnica tales como filtración, centrifugación, destilación y similares.

Se describe desacetil apremilast, el compuesto de fórmula IV caracterizado por ¹HNMR (δ DMSO) que tiene picos en 1,31, 3,0, 3,72, 3,96-4,06, 4,10-4,11, 4,32-4,41, 5,71-5,73, 6,90, 6,93-7,45.

En una modalidad, el proceso de la presente invención proporciona apremilast, un compuesto de fórmula I en donde el contenido de desacetil apremilast compuesto de fórmula IV es inferior al 0,5 % p/p con respecto al apremilast según lo determinado por HPLC.



En una modalidad, el proceso de la presente invención proporciona apremilast, un compuesto de fórmula I en donde el contenido de desacetil apremilast, compuesto de fórmula IV es inferior al 0,1 % p/p con respecto a apremilast según lo determinado por HPLC.

En una modalidad, el proceso de la presente invención proporciona apremilast, un compuesto de fórmula I en donde no se detecta desacetil apremilast, compuesto de fórmula IV según lo determinado por HPLC.

La presente divulgación proporciona el uso de apremilast, un compuesto de fórmula I en donde el contenido de compuesto de fórmula IV es inferior al 0,5 % p/p con respecto a apremilast según lo determinado por HPLC para la fabricación de una composición farmacéutica.

En una modalidad, el proceso de la presente invención proporciona apremilast, un compuesto de fórmula I que contiene desacetil apremilast, compuesto de fórmula IV en una cantidad de aproximadamente 0,15 % p/p a aproximadamente 0,03 % p/p según lo determinado por HPLC.

La presente divulgación proporciona una formulación farmacéutica que comprende apremilast, un compuesto de fórmula I que contiene desacetil apremilast, compuesto de fórmula IV en una cantidad de aproximadamente 0,15 % p/p a aproximadamente 0,03 % p/p según lo determinado por HPLC y excipientes farmacéuticamente aceptables.

En una modalidad, la presente invención proporciona un proceso para la preparación de apremilast que comprende:

- a) hacer reaccionar el compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o una sal del mismo en un solvente de ácido no carboxílico según se reivindica;
- b) aislar apremilast de la mezcla de reacción anterior; y
- c) evaluar la pureza de apremilast mediante el uso de desacetil apremilast, el compuesto de fórmula IV como marcador de referencia para determinar el nivel de impureza de desacetil apremilast.

En una modalidad, la divulgación proporciona solvato de xileno de apremilast.

En una modalidad, la divulgación proporciona hemisolvato de p-xileno de premilast.

En una modalidad, la divulgación proporciona hemisolvato de p-xileno de premilast caracterizado por un espectro de difracción de rayos X (XRD) que tiene reflejos máximos de aproximadamente 13,15, 14,92, 18,89±0,2 grados 2 theta.

En una modalidad, la divulgación proporciona hemisolvato de p-xileno de premilast caracterizado por termograma de análisis termogravimétrico (TGA), que muestra una pérdida de peso de aproximadamente 9,9 % hasta 200 °C determinada en el rango de temperatura de 30 °C-250 °C y velocidad de calentamiento de 10 °C por min.

En una modalidad, la divulgación proporciona hemisolvato de p-xileno de premilast caracterizado por un termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente 139,7±3 °C y 151,0±3 °C.

En una modalidad, la divulgación proporciona hemisolvato de p-xileno de premilast caracterizado por ¹H NMR (δ DMSO) que tiene picos en 1,32, 2,19, 2,24, 3,01, 3,73, 3,98-4,04, 4,12-4,17, 4,30-4,34, 5,75-5,79, 6,91-8,45, 9,71 .

En una modalidad, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I, en forma amorfa, comprendiendo el proceso:

- (a) disolver un solvato de apremilast en un solvente para formar una solución; y

(b) eliminar el solvente de la solución obtenida en (a).

En una modalidad, en la etapa (a) del proceso anterior, el solvato es solvato con xileno mixto, p-xileno, hemisolvato de p-xileno, solvato de carbonato de dimetilo.

5 En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, el solvato de apremilast se disuelve en un solvente seleccionado del grupo que consiste en agua, cetona como acetona, metil etil cetona y alcoholes como alcohol isopropílico, n-butanol, isobutanol y similares o mezclas de los mismos.

10 En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, el solvato de apremilast se disuelve en metil etil cetona.

En una modalidad, en la etapa a) del proceso anterior, el p-xileno hemisolvato de apremilast se disuelve en metil etil cetona.

15 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior, el solvente se elimina mediante destilación rotacional, destilación al vacío, secado por pulverización, secado en lecho fluido, liofilización, secado instantáneo, secado instantáneo por rotación o secado de película delgada.

20 En una modalidad, en la etapa b) del proceso anterior, el solvente de la solución que contiene apremilast se elimina por destilación rotacional.

En una modalidad, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I, en forma amorfa, comprendiendo el proceso:

25 (a) disolver un p-xileno hemisolvato de apremilast en un solvente para formar una solución; y
(b) eliminar el solvente de la solución obtenida en (a).

En una modalidad, la divulgación proporciona solvato de carbonato de dimetilo de apremilast.

30 En una modalidad, la divulgación proporciona solvato de carbonato de dimetilo de apremilast caracterizado por un termograma calorimétrico diferencial de barrido (DSC) que tiene un pico endotérmico a aproximadamente $121\text{ }^{\circ}\text{C}\pm 3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

35 En una modalidad, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de solvato de apremilast que comprende tratar apremilast con un solvente y aislar el solvato de apremilast.

Como se usa en la presente, el término "tratar" se refiere a poner en contacto, disolver, suspender o poner en suspensión apremilast.

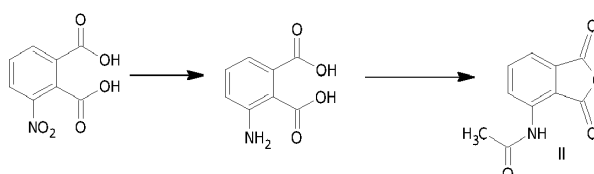
40 En una modalidad, apremilast se disuelve en solvente p-xileno. La solución se enfrió y luego se aisló mediante métodos conocidos en la técnica tales como filtración, centrifugación, destilación y similares.

45 La presente divulgación proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden apremilast o una sal del mismo obtenidas por los procesos descritos en la presente descripción, que tienen una D_{50} y D_{90} tamaño de partícula inferior a 150 micrómetros, preferentemente inferior a 100 micrómetros, más preferentemente inferior a 50 micrómetros, aún más preferentemente inferior a 20 micrómetros, aún más preferentemente inferior a 15 micrómetros y lo más preferentemente inferior a 10 micrómetros.

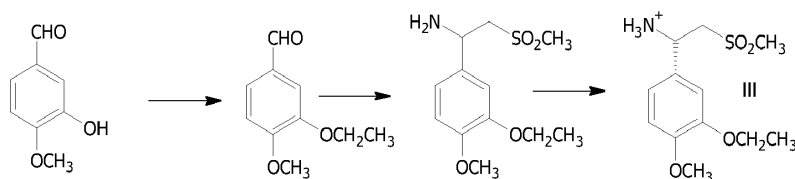
50 En una modalidad, el proceso de la presente invención proporciona un premilast obtenido por los procesos descritos en la presente descripción que tiene D_{90} tamaño de partícula de menos de aproximadamente 16 micrones y D_{50} tamaño de partícula de menos de aproximadamente 8 micras.

El tamaño de partícula divulgado aquí se puede obtener, por ejemplo, mediante cualquier método de molienda, trituración, micronización u otro método de reducción del tamaño de partícula conocido en la técnica para llevar el apremilast en estado sólido a cualquiera de los rangos de tamaño de partícula deseados anteriores.

55 En una modalidad, el compuesto de fórmula II se prepara mediante un proceso como se representa esquemáticamente:



En una modalidad, el compuesto de fórmula III o una sal del mismo se prepara mediante un proceso como se representa esquemáticamente:



En una modalidad, se alquila 3-hidroxi-4-metoxibenzaldehído para obtener 3-etoxi-4-metoxibenzaldehído. El producto así obtenido se convierte en 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonietilamina. A continuación, esto se resuelve para obtener el compuesto de fórmula III o una sal del mismo.

En una modalidad, el compuesto de fórmula III o la sal del mismo así obtenida puede someterse a una purificación adicional en un solvente adecuado.

El solvente adecuado puede seleccionarse del grupo que consiste en agua, alcoholes tales como metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, n-butanol, isobutanol y similares; solventes de hidrocarburos clorados tales como dicloruro de metileno, dicloruro de etileno, cloroformo, tetracloruro de carbono y similares; ésteres tales como acetato de etilo, acetato de butilo y similares; cetonas tales como acetona, metil etil cetona, isobutilcetona; nitrilos tales como acetonitrilo, propionitrilo; agua; amidas tales como dimetil formamida, dimetil acetamida y similares; sulfóxidos tales como sulfóxidos de dimetilo y similares; hidrocarburos tales como hexano, tolueno, xileno, ciclohexano, n-heptano y similares; éteres tales como éter dietílico, éter metilbutílico terciario, éter diisopropílico, tetrahydrofurano y similares o mezclas de los mismos.

En una modalidad, el compuesto de fórmula III o una sal del mismo se purifica en metanol o etanol.

El proceso de la presente invención proporciona apremilast caracterizado y analizado por las siguientes técnicas:

Método HPLC: La cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) se realizó con las condiciones que se describen a continuación para detectar la pureza:

Columna: Hypersil BDS, C-18, 150×4,6 mm, temperatura de la Columna: 25 °C, Fase móvil: A = Tampón, B = Acetonitrilo: Metanol (30:70 v/v), 5µ, Diluyente: Agua: Acetonitrilo (20:80 v/v); Tasa de Flujo: 1,0 mL/minuto, Longitud de onda de detección: UV 230 nm, Volumen de inyección: 10 µL, Tampón: Ácido perclórico al 0,01 % en agua.

El perfil de difracción de rayos X en polvo se obtuvo mediante el uso de un difractómetro de rayos X (Philips X'Pert Pro, PANalytical). Las mediciones se realizaron con un módulo Pre FIX de rendija de divergencia programable y rendija antidisipación (Offset 0,00°); blanco, Cu; filtro, Ni; detector, X'Celerator [1] ; modo de escaneo; Longitud activa (2Theta) = 2,122°; generador 45KV; tubo de corriente 40 mAmp. Las muestras se escanearon en el rango completo de 2θ de 2-50° con un "tiempo por etapa" de 50 segundos.

Ajustes instrumentales para NMR: Los espectros de NMR de protones se registraron en DMSO-d₆ mediante el uso de un instrumento de RMN-Varian 300 MHz

PSD: Análisis PSD realizado en Malvern Mastersizer 2000 con la unidad de manipulación de Muestras 'Hydro2000S (A) mediante el uso de una solución al 0,5 % p/v de tween 80 en agua.

DSC (Mettler Toledo 822e): El rango de temperatura es de "30 °C a 350 °C" y la tasa de calentamiento es de 10 °C/minuto

Los siguientes ejemplos se proporcionan para permitir que un experto en la técnica practique la invención y son meramente ilustrativos de la invención. Los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Preparación de ácido 3-aminoftálico

3- Se cargó en autoclave ácido nitroftálico (100 g) y Pd/C al 10 % (3,2 g) en etanol (600 mL) y se aplicó una presión de hidrógeno de 4,0 kg durante 3,0 h 20-25 °C en autoclave. La masa de reacción se enfrió a 20 °C y se filtró a través de un lecho hyflo. El filtrado se destiló a presión reducida y se cargó acetona al residuo. La masa de reacción se enfrió a 10 °C y luego se añadió solución ácido clorhídrico conc. y se agitó. El solvente se eliminó a presión reducida y se añadió acetonitrilo. La masa de reacción se enfrió a 10 °C y el sólido precipitado se filtró. El producto se secó a 45-50 °C al vacío durante 6 h para obtener 65,0 g de sal clorhidrato del ácido 3-aminoftálico.

Ejemplo 2: Preparación de anhídrido 3-acetamidofáltico

Una solución agitada de clorhidrato de ácido 3-aminofáltico (65,0 g) en anhídrido acético (195 mL) se calentó a 110 °C y se mantuvo durante 2,0 h. La masa de reacción se enfrió a 5 °C. El producto se filtró, se lavó con ciclohexano y se secó a 40 °C durante 6,0 h para obtener 45,0 g de anhídrido 3-acetamidofáltico.

Ejemplo 3: Preparación de sal de N-acetil-L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina.

A una solución agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonil)etanamina (2500 g) en metanol (20,0 litros) se añadió N-acetil-L-Leucina (950,0 g) lentamente a 25 °C y luego la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo durante 1,0 h. La masa de reacción se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 4,0 h a 25-30 °C. El producto se filtró y se lavó con metanol y se secó al vacío a 60 °C durante 4,0 h para obtener 2000,0 g de producto bruto. El producto bruto se sometió a purificación con metanol para obtener 1670 g de sal de N-acetil L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil) et-2-ilamina. pureza quiral >99,5 %.

Ejemplo 4: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil)etilo}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida (Apremilast):

Una solución agitada de sal de N-acetil L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina (500,0 g) y anhídrido 3-acetamidofáltico (229,85 g) en 4,0 litros de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 3,0 h y luego se enfrió a 50 °C. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo semisólido. Se añadió agua al residuo y se ajustó el pH a 7-8 mediante el uso de solución saturada de bicarbonato de sodio.

El producto se extrajo con acetato de etilo y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener apremilast. Pureza HPLC: 99 %

El apremilast así obtenido se calentó a 60-65 °C en una mezcla de solventes de acetona y etanol para obtener una solución transparente. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 12 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con etanol y se secó a 60 °C al vacío durante 12,0 h para obtener 425,0 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida. Pureza HPLC 100,0 %, isómero R < 0,5 %, isómero S- > 99,5 %.

Comparación de datos del Ejemplo 4 y el Ejemplo 15 (solo para comparación)

Ejemplo	Solvente	Pureza HPLC	Impureza de desacetilo
Ejemplo 15	Ácido acético	98,46 %	1,07 %
Ejemplo 4	Acetonitrilo	100,0 %	Nula

Ejemplo 5: Preparación de desacetil apremilast:

A una solución agitada de ácido clorhídrico concentrado (30 mL) y metanol (60 mL), (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil)etilo}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida (apremilast) (10 g) y se agitó durante la noche. El solvente se destiló a presión reducida y se añadió agua a la mezcla de reacción y se agitó, el producto se filtró y se lavó con agua. El pH se ajustó a 7-8 mediante el uso de bicarbonato de sodio acuoso saturado y se agitó. El producto precipitado se lavó con agua y se secó a 55 °C durante 6,0 h para obtener 8 g de 4-amino-2-[(1S)-1-(3-etoxi 4-metoxifenil)-2-metanosulfoniletil]-2,3 -dihidro-1H-isoindol-1,3-diona. Pureza HPLC 99,7 %.

Ejemplo 6: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil)etilo}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida:

Una solución de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina-N-acetil-L-sal de leucina (2,0 g) y 3-anhídrido acetamidofáltico (0,92 g) en acetona (10,0 mL) y etanol (10,0 mL) se calentó a reflujo durante 15,0 h y luego se enfrió a 50 °C. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se trató con agua y bicarbonato de sodio y el producto se extrajo en acetato de etilo. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo. El residuo anterior se calentó en una mezcla de acetona y etanol a 55-60 °C y se mantuvo durante 30,0 min. La masa de reacción se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 12,0 h. El producto precipitado se filtró y se secó a 60 °C al vacío durante 12,0 h para obtener 0,8 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida. Pureza HPLC >99,8 %.

Ejemplo 7: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonil)etilo}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida:

Una solución de sal de N-acetil-L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina (2,0 g) y anhídrido 3-acetamidofáltico (0,92 g) en dimetil formamida (20,0 mL) se calentó a 75-80 °C durante 15,0 h y luego se

enfrió a 25 °C. A la masa de reacción se añadió agua. El producto precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó a 60 °C durante 6,0 h para obtener 1,2 g de producto. El producto se disolvió en una mezcla de acetona y etanol a 60-65 °C y se mantuvo durante 30,0 min. La masa de reacción se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 12,0 h, el producto precipitado se filtró, se secó a 60 °C al vacío durante 12,0 h para obtener 0,8 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida. Pureza HPLC 100,0 %.

Ejemplo 8: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida:

Una solución agitada de sal de N-acetil-L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina (2,0 g) y anhídrido 3-acetamidofáltico (0,92 g) en 20,0 mL de metil etil cetona se calentó a reflujo durante 15,0 h y luego enfriado a 50 °C. El solvente se eliminó a presión reducida y el residuo se lavó con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo y la capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato sódico. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo. El residuo anterior se recogió en una mezcla de acetona y etanol y se calentó a 55-60 °C. La masa de reacción se mantuvo durante 30,0 min y se enfrió lentamente a 25-30 °C y se agitó durante 12,0 h, el producto precipitado se filtró y se secó a 60 °C al vacío durante 12,0 h para obtener 0,8 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida. Pureza HPLC >99,9 %

Ejemplo 9: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida:

Una solución agitada de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina-N-acetil-L-sal de leucina (2,0 g) y 3-acetamidofáltico (0,92 g) en 20,0 mL de agua. se sometió a reflujo durante 15,0 h y luego se enfrió a 25 °C. La masa de reacción se trató con solución acuosa de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo en acetato de etilo.

La capa orgánica se lavó con agua y salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo. El residuo anterior se recogió en una mezcla de acetona y etanol y se calentó a 55-60 °C y se mantuvo durante 30,0 min. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 12,0 h. El producto precipitado se filtró y se secó a 60,0 °C al vacío durante 12,0 h para obtener 0,65 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida. Pureza HPLC > 99,5 %

Ejemplo 10: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida:

Una solución agitada de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina-N-acetil-L-sal de leucina (2,0 g) y 3-anhídrido acetamidofáltico (0,92 g) en tetrahidrofurano (10,0 mL) y agua (10,0 mL) se calentó a reflujo durante 15,0 h y luego se enfrió a 50 °C. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo. El residuo anterior se trató con agua y solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo. El residuo así obtenido se trató con una mezcla de acetona y etanol y se calentó a 55-60 °C y se mantuvo durante 30,0 min. La mezcla de reacción se enfrió lentamente a 25-30 °C y se agitó durante 12,0 h. El producto precipitado se filtró y se secó a 60 °C al vacío durante 12,0 h para obtener 0,810 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida. Pureza HPLC > 98,8 %.

Ejemplo 11: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida

Una solución agitada de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina-N-acetil-L-sal de leucina (2,0 g) y 3-anhídrido acetamidofáltico (0,92 g) en tetrahidrofurano (20,0 mL) se calentó a reflujo durante 15,0 h y luego se enfrió a 50 °C y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo obtenido se trató con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y el producto se extrajo con acetato de etilo. El solvente se eliminó a presión reducida y al residuo se le añadió una mezcla de acetona y etanol y se calentó a 55-60 °C. Esto se mantuvo durante 30,0 min y se enfrió lentamente a 25-30 °C y se agitó adicionalmente durante 12,0 h. El producto precipitado se filtró y se secó a 60 °C al vacío durante 12,0 h para obtener 1,0 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida. Pureza HPLC: 100,0 %

Ejemplo 12: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-etilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida

Una solución agitada de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina-N-acetil-L-sal de leucina (1,0 g) y 3-anhídrido acetamidofáltico (0,46 g) en tolueno (20,0 mL) se calentó a reflujo durante 24,0 h y luego se enfrió a 50 °C. A la mezcla de reacción se añadieron agua y bicarbonato sódico saturado y el producto se extrajo con acetato de etilo y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo. A este residuo se le añadió una mezcla de acetona y etanol y se mantuvo durante 120,0 min a 25-30 °C. El producto precipitado se filtró y se secó a 60 °C al

vacío durante 6,0 h para obtener 0,57 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida. Pureza HPLC >99,6 %.

Ejemplo 13: Preparación de la sal L(-)-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl) etanamina.

A una solución agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanamina (41,6 g) en metanol (500,0 mL) se añadió L(-)-sal de ácido piroglutámico (19,67 g) lentamente a 25-30 °C. La mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se mantuvo durante 1,0 h, luego se enfrió lentamente la masa de reacción a 25-30 °C durante un período de 2,0 h y se agitó durante 1,0 h. El producto se filtró, se lavó con metanol y se secó al vacío a 60 °C durante 4,0 h para obtener L(-)-sal de piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl) etanamina (24,0 g). Pureza quiral: 99,94 %.

Ejemplo 14: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etilo}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida

Una solución agitada de sal de L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl) etanamina (15 g) y 3-anhídrido acetamidofáltico (7,64 g) en acetonitrilo (150,0 mL) se calentó a reflujo durante 4,0 h y luego se enfrió a 50 °C. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo semisólido. Se añadió agua al residuo y se ajustó el pH a 7-8 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. El producto se extrajo con acetato de etilo y el solvente se eliminó a presión reducida. El residuo se trató con una mezcla de acetona y etanol y se calentó a 60-65 °C para obtener una solución transparente. La masa de reacción se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 12 h. El producto precipitado se filtró y se lavó con etanol y se secó a 60 °C al vacío durante 4,0 h para obtener (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etilo}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida (13,1 g). Pureza química: 99,93 %, pureza quiral: 99,90 %.

Ejemplo 15: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etilo}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida

Ejemplo comparativo: En un matraz de fondo redondo de 3 bocas de 500,0 mL (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-il amina Sal de N-acetil-L-leucina (25,0 g) y 3-anhídrido acetamidofáltico (12,1 g) y ácido acético glacial (250,0 mL) se cargaron. La mezcla se calentó a reflujo durante la noche y luego se enfrió a 50 °C. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (250,0 mL). La solución resultante se lavó con agua, bicarbonato de sodio acuoso saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de sodio. El solvente se eliminó al vacío y el residuo se recristalizó en un solvente binario que contenía etanol y acetona. El sólido se aisló por filtración al vacío y se lavó con etanol. El producto se secó al vacío a 60 °C para obtener 15,5 g del producto del título.

Ejemplo 16: Síntesis de la sal L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina

A una solución agitada de 1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-(metilsulfonyl)etanamina (50 g) en 1500 mL de etanol se le añadió ácido L-piroglutámico (23,62 g) a 25-30 °C. Luego, la mezcla de reacción se calentó a la temperatura de reflujo y se agitó durante 30 min. Enfriar lentamente la masa de reacción a temperatura ambiente. Se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con etanol. Se seca la torta húmeda al vacío a 50-55 °C durante 4,0 h. El sólido bruto (35 g) y el etanol (1155 mL) se calentaron a reflujo durante 30 min, la masa de reacción se enfrió lentamente a temperatura ambiente y se agitó durante 12,0 h más a temperatura ambiente. La suspensión se filtró y la torta húmeda se lavó con etanol. La torta húmeda se secó al vacío a 50-55 °C dando 29,7 g de sal de ácido L-piroglutámico de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)etanamina. Pureza quiral: 99,9 %. Pureza química: 99,5 % ¹H RMN δ DMSO 1,32, 1,93-2,29, 2,88, 3,36-3,52, 3,71, 3,96-4,01, 4,33-5,2, 6,89, 7,05, 7,79 DRX de L-sal del ácido piroglutámico de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl) etanamina

Pos. [°2Th.]	d-spac [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	d-spac [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	d-spac [Å]	Rel. Int. [%]
6,35	13,91	0,50	18,42	4,81	56,13	25,50	3,49	5,33
7,0	12,61	21,28	18,86	4,70	4,42	26,13	3,40	2,79
7,25	12,18	100,00	19,16	4,63	15,90	26,66	3,34	19,17
11,28	7,84	9,72	21,06	4,21	3,79	27,52	3,24	2,02
12,75	6,94	22,33	21,78	4,08	21,08	28,20	3,16	3,63
14,01	6,31	4,03	22,62	3,92	6,43	29,19	3,05	5,50
14,50	6,10	1,19	23,55	3,77	15,79	29,43	3,03	3,69
16,95	5,23	3,91	24,48	3,63	1,88	29,88	2,98	3,41
17,67	5,01	5,27	24,79	3,59	4,96	30,21	2,95	11,42

Referencia

Ejemplo 17 Síntesis de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida p-xileno hemisolvato: Se calentó a reflujo una solución agitada de sal de ácido L-pirolglutámico de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl) etanamina (25 g) y anhídrido 3-acetamidofáltico (12,75 g) en 375 mL de acetonitrilo por 4,0 h. Luego se enfrió a 50 °C y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo. Al residuo se añadió agua y solución acuosa saturada de bicarbonato sódico y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico y la capa orgánica se filtró y se cargó con 300 mL de p-xileno en la capa de acetato de etilo. Esto se calentó a 80-85 °C para obtener una solución clara. La mezcla de reacción se enfrió a 25-30 °C y se agitó durante 2 h. El producto precipitado se filtró, se lavó con p-xileno y se secó a 65-70 °C al vacío durante 12 h para obtener 23,0 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida P-hemisolvato de xileno, pureza HPLC: 99,5 %, contenido de xileno: 0,23 % . H¹ Datos RMN δ DMSO 1,32, 2,19, 2,24, 3,01, 3,73, 3,98-4,04, 4,12-4,17, 4,30-4,34, 5,75-5,79, 6,91-8,45, 9,71. XRD de P-hemisolvato de xileno

Pos [°2Th.]	d-spac [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	d-spac [Å]	Rel. Int. [%]	Pos. [°2Th.]	d-spac [Å]	Rel. Int. [%]
7,34	12,03	100	16,12	5,5	50,25	21,41	4,15	21,36
9,05	9,77	15,86	16,68	5,31	2,63	22,02	4,03	33,12
9,43	9,37	33,62	17,52	5,06	56,38	22,54	3,94	7,79
9,90	8,92	4,39	17,98	4,93	13,71	23,07	3,85	17,71
11,34	7,8	64,6	18,89	4,69	14,54	23,48	3,78	6,34
12,23	7,23	23,28	19,31	4,59	8,94	23,73	3,74	6,94
13,15	6,73	7,69	19,55	4,53	6,18	24,13	3,68	7,45
13,68	6,47	20,76	19,86	4,46	13,8	24,47	3,63	28,14
13,93	6,35	4,45	20,27	4,37	13,29	24,91	3,57	18,51
14,92	5,93	31,19	20,96	4,23	18,12	25,85	3,44	68,81

Referencia

Ejemplo 18: Síntesis de (S) amorfo-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida El hemisolvato de p-xileno (23,0 g) de apremilast se tomó en metil etil cetona (230 mL) y se calentó a 60-65 °C para obtener una solución clara. El solvente se eliminó en rota vapor a presión reducida para obtener un residuo oleoso. El residuo oleoso se disolvió en metil etil cetona (230 mL) y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo oleoso. Este proceso se repitió dos veces para obtener 19,0 g de apremilast amorfo. Pureza HPLC 99,9 %.H¹ Datos de RMN δ DMSO 1,32, 2,19, 3,01, 3,73, 4,00-4,02, 4,12-4,17, 4,30-4,35, 5,76, 6,96-8,45, 9,71.

Referencia

Ejemplo 19: Síntesis de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida Solvato de carbonato de dimetilo: Una solución agitada de sal de N-acetil-L-leucina de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl) etanamina. (5 g) y anhídrido 3-acetamidofáltico (2,34 g) en 50 mL de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 2,0 h y luego se enfrió a 50 °C y el solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo semisólido y al residuo se le agregó agua y sodio acuoso saturado. solución de bicarbonato. Este se extrajo con acetato de etilo y se lavó de nuevo con agua y salmuera. El acetato de etilo se destiló al vacío para obtener un residuo oleoso. Al residuo se le cargaron 25 mL de carbonato de dimetilo y se calentó a 85-90 °C para obtener una solución clara, luego se enfrió lentamente la mezcla de reacción a 25-30 °C y se agitó durante 2 h. El producto precipitado se filtró y se secó a 70 °C al vacío durante 6 h para obtener 3,0 g de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil}- Solvato de carbonato de dimetilo de 1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida. H¹ Datos de RMN δ DMSO 1,32, 2,19, 3,02, 3,69, 3,73, 3,98-4,05, 4,13-4,18, 4,31-4,34, 5,77-5,80, 6,92-8,45, 9,71. Endotermia DSC: 121 °C $\pm$ 3 °C, Pérdida TGA- 9,2 % hasta 150 °C.

Ejemplo 20: Preparación de (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida

Una solución agitada de sal de L-pirolglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl) etanamina (10 g) y anhídrido 3-acetamidofáltico (5,1 g) en acetonitrilo (150,0 mL) se calentó a reflujo a 80-85 °C. El solvente se eliminó a presión reducida para obtener un residuo semisólido. Al residuo se añadieron acetato de etilo y agua y el pH se

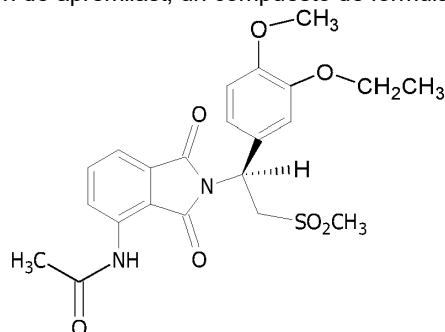
- ajustó a 7-8 con solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La capa de acetato de etilo se separó y se lavó con salmuera. La capa de acetato de etilo se destiló al vacío. Al residuo se añadió una mezcla de acetona (25 mL) y etanol (25 mL) y se calentó a 60-65 °C para obtener una solución clara. La masa de reacción se enfrió a 15-20 °C y se agitó durante aproximadamente 30 min. El producto se filtró y se lavó con etanol y se secó a 60-65 °C al vacío durante 8,0 h para obtener (S)-N-{2-(1-(3-etoxi-4-metoxifenil)-2-metilsulfonyl)etil}-1,3-dioxo-2,3-dihidro-1H-isoindol-4-il}acetamida (9,5 g). Pureza química: 99,93 %, Pureza Quiral: 99,90 %.

Ejemplo 21: Preparación de ácido 3-aminoftálico

- 3: se cargó en autoclave ácido nitroftálico (100 g) y Pd/C al 10 % (3 g) en tetrahidrofurano (100 mL) y una presión de hidrógeno de 2 a 3 kg/cm² durante 3,0 h a 20-25 °C en autoclave. La masa de reacción se enfrió a 20 °C y se filtró a través de un lecho hyflo. Al filtrado se añadieron 180 g de IPA.HCl al 20-25 % y se enfrió a 20 °C y se filtró el sólido. El producto se secó a 45-50 °C al vacío durante 8 h para obtener 65,0 g de sal clorhidrato del ácido 3-aminoftálico.

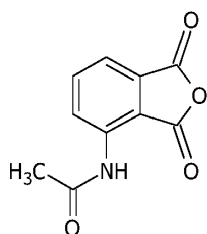
REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la preparación de apremilast, un compuesto de fórmula I

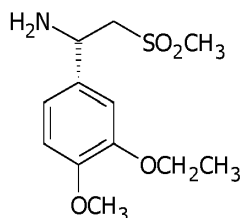


I

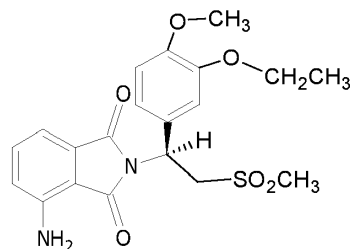
que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula II con un compuesto de fórmula III o una sal del mismo



II



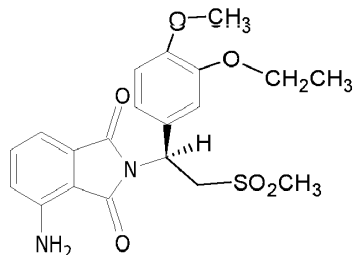
III



IV

en presencia de un solvente de ácido no carboxílico para obtener apremilast en donde el contenido de desacetil apremilast, un compuesto de fórmula IV es inferior al 1 % p/p según lo determinado por HPLC, en donde la sal es la sal de N-acetil-L-leucina o la sal de L-pirolutamat del compuesto de fórmula III y la reacción se lleva a cabo en ausencia de ácido acético.

2. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el solvente de ácido no carboxílico se selecciona del grupo que consiste en un alcohol, cetona, hidrocarburo, hidrocarburo halogenado, amidas, sulfóxidos, éter, éster, nitrilos, agua o mezclas de los mismos.
3. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde el solvente de nitrilo es acetonitrilo.
4. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde el solvente de amida se selecciona del grupo que consiste en dimetilformamida (DMF), dimetil acetamida y formamida.
5. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde el solvente de cetona se selecciona del grupo que consiste en acetona, metil etil cetona y metil isobutil cetona.
6. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 2, en donde el solvente es agua.
7. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde el contenido de desacetil apremilast, compuesto de fórmula IV



IV

es inferior al 0,5 % p/p con respecto a apremilast según lo determinado por HPLC.

8. El procedimiento como se reivindicó en la reivindicación 1, en donde la sal del compuesto III es la sal de L-pirolutamat de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonyl)et-2-ilamina.

9. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 8, en donde la sal de L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina se prepara mediante un proceso que comprende hacer reaccionar ácido L-piroglutámico con 2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina.
- 5 10. El proceso como se reivindicó en la reivindicación 9, en donde la sal de L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina se caracteriza por ¹HNMR que tiene picos en 1,32, 1,93-2,29, 2,88, 3,36-3,52, 3,71, 3,96-4,01, 4.335,52, 6,89, 7,05, 7,79 y en donde la sal L-piroglutamato de (S)-2-(3-etoxi-4-metoxifenil)-1-(metilsulfonil)et-2-ilamina se produce por purificación en metanol.

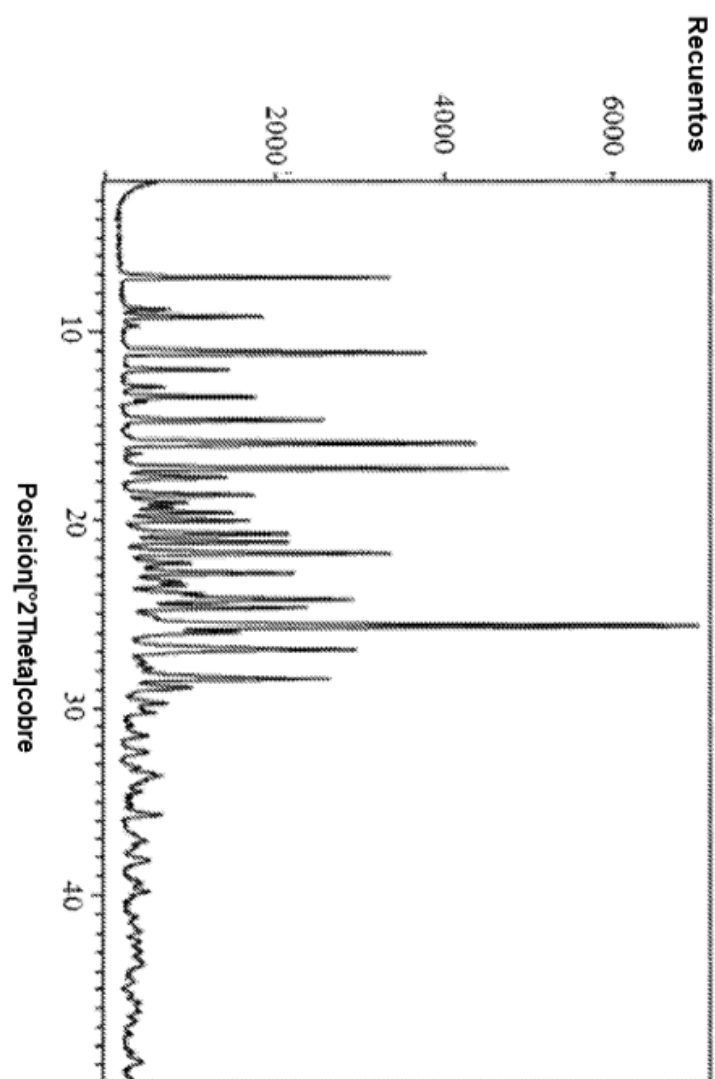


Figura 1

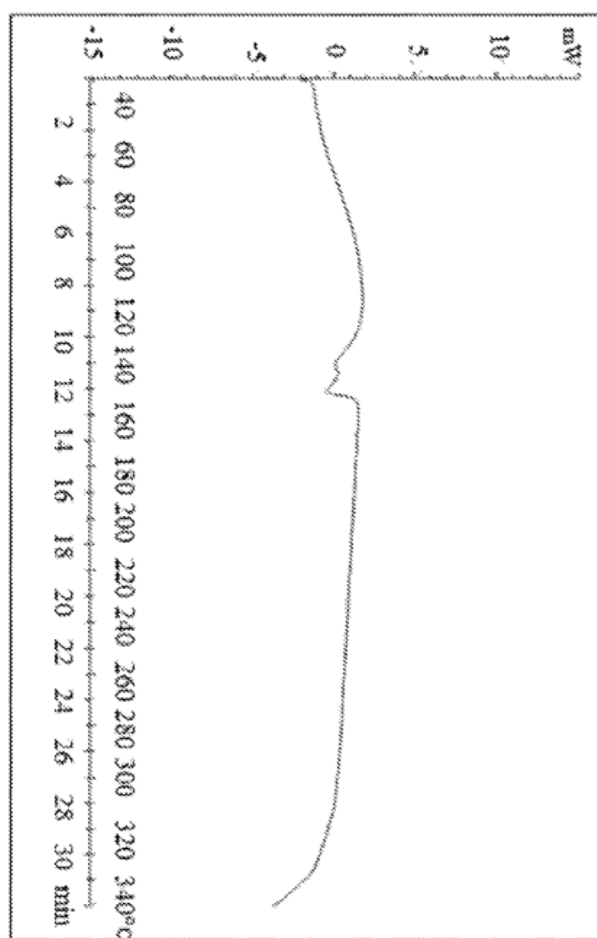


Figura 2

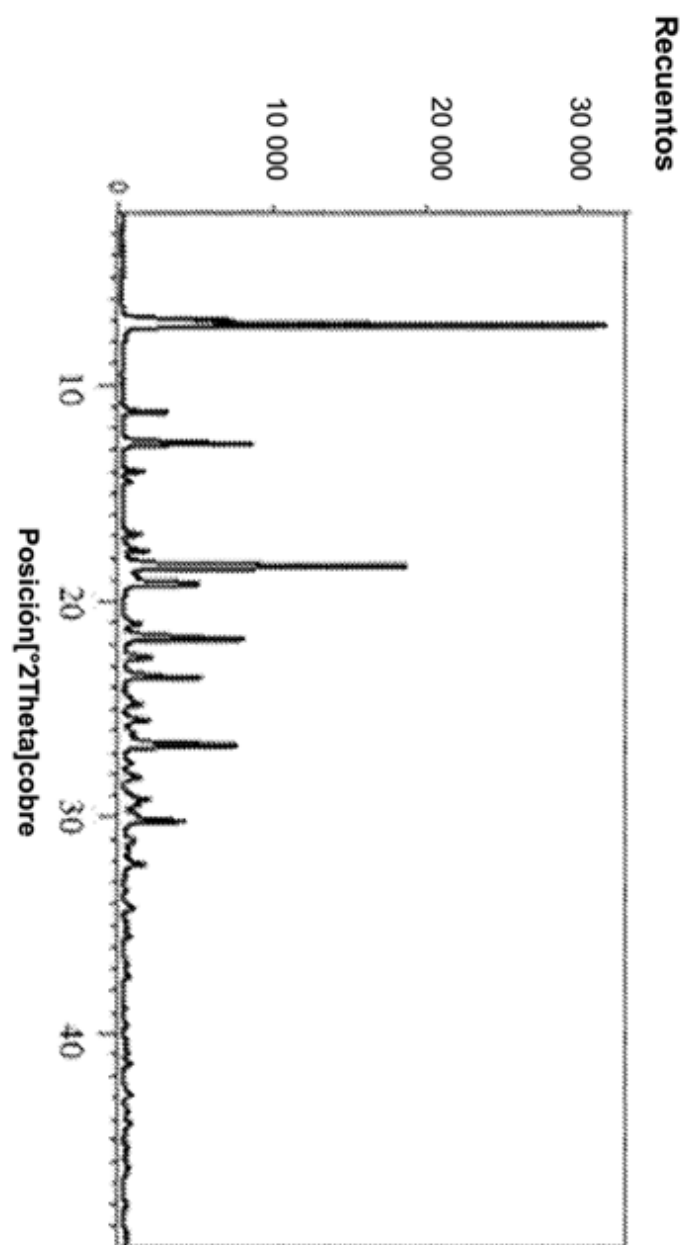


Figura 3

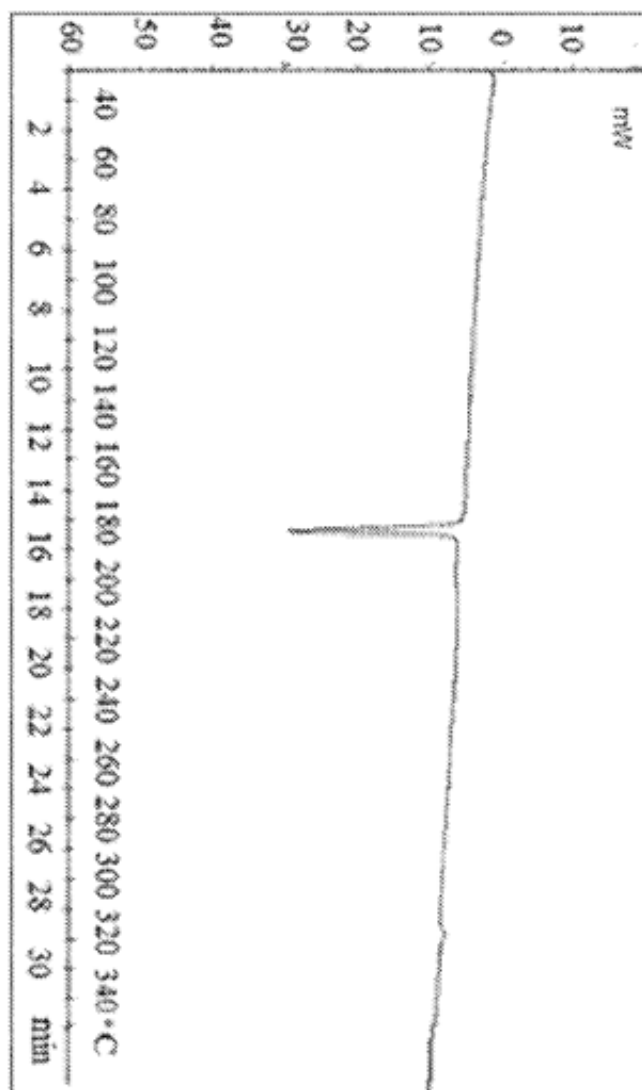


Figura 4