

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2013-528206

(P2013-528206A)

(43) 公表日 平成25年7月8日(2013.7.8)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
C07D 401/04	(2006.01)	C07D 401/04 C S P 4 C 0 6 3
A61P 37/02	(2006.01)	A61P 37/02 4 C 0 8 6
A61P 29/00	(2006.01)	A61P 29/00
A61P 9/00	(2006.01)	A61P 9/00
A61P 17/00	(2006.01)	A61P 17/00

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 31 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-513760 (P2013-513760)	(71) 出願人	508116469 ジェネリクス・[ユーケー]・リミテッド イギリス・EN6・1AG・ハートフォー ドシャー・ポッターズ・バー・ダーケス・ レーン・アルバニー・ゲート・(番地なし)
(86) (22) 出願日	平成23年6月9日 (2011.6.9)	(74) 代理人	100107456 弁理士 池田 成人
(85) 翻訳文提出日	平成25年2月7日 (2013.2.7)	(74) 代理人	100123995 弁理士 野田 雅一
(86) 國際出願番号	PCT/GB2011/051078	(74) 代理人	100148596 弁理士 山口 和弘
(87) 國際公開番号	W02011/154739		
(87) 國際公開日	平成23年12月15日 (2011.12.15)		
(31) 優先権主張番号	1758/MUM/2010		
(32) 優先日	平成22年6月9日 (2010.6.9)		
(33) 優先権主張国	インド (IN)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】結晶形態のサリドマイド及びその調製方法

(57) 【要約】

本発明は、高い多形純度を有する結晶形態のサリドマイド及びその調製方法に関する。本発明は、自己免疫障害、炎症性障害又は血管形成障害に罹患した患者の治療のための医薬製剤であって、本発明の結晶形態のサリドマイドを含む医薬製剤にも関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

95%以上の多形純度を有する無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 2】

- (i) 97%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (i i) 99%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (i i i) 99.5%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (i v) 99.9%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (v) 99%以上の化学的純度を有する、及び／又は
- (v i) 99.5%以上の化学的純度を有する、及び／又は
- (v i i) 99.8%以上の化学的純度を有する、及び／又は
- (v i i i) 5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (i x) 3%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (x) 1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (x i) 0.5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (x i i) 0.1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、

請求項 1 に記載の無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 3】

99%以上の化学的純度を有する無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 4】

- (i) 99.5%以上の化学的純度を有する、及び／又は
- (i i) 99.8%以上の化学的純度を有する、及び／又は
- (i i i) 95%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (i v) 97%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (v) 99%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (v i) 99.5%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (v i i) 99.9%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (v i i i) 5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (i x) 3%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (x) 1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (x i) 0.5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (x i i) 0.1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、

請求項 3 に記載の無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 5】

95%以上の多形純度を有する無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 6】

- (i) 97%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (i i) 99%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (i i i) 99.5%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (i v) 99.9%以上の多形純度を有する、及び／又は
- (v) 99%以上の化学的純度を有する、及び／又は
- (v i) 99.5%以上の化学的純度を有する、及び／又は
- (v i i) 99.8%以上の化学的純度を有する、及び／又は
- (v i i i) 5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (i x) 3%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (x) 1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (x i) 0.5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び／又は
- (x i i) 0.1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、

請求項 5 に記載の無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 7】

99%以上の化学的純度を有する無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 8】

- (i) 99.5%以上の化学的純度を有する、及び/又は
- (ii) 99.8%以上の化学的純度を有する、及び/又は
- (iii) 95%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (iv) 97%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (v) 99%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (vi) 99.5%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (vii) 99.9%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (viii) 5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (ix) 3%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (x) 1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (xi) 0.5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (xii) 0.1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、

10

請求項 7 に記載の無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 9】

5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 10】

- (i) 3%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (ii) 1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (iii) 0.5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (iv) 0.1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (v) 99%以上の化学的純度を有する、及び/又は
- (vi) 99.5%以上の化学的純度を有する、及び/又は
- (vii) 99.8%以上の化学的純度を有する、及び/又は
- (viii) 95%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (ix) 97%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (x) 99%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (xi) 99.5%以上の多形純度を有する、及び/又は

20

請求項 9 に記載の無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 11】

5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 12】

- (i) 3%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (ii) 1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (iii) 0.5%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (iv) 0.1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する、及び/又は
- (v) 99%以上の化学的純度を有する、及び/又は
- (vi) 99.5%以上の化学的純度を有する、及び/又は
- (vii) 99.8%以上の化学的純度を有する、及び/又は
- (viii) 95%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (ix) 97%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (x) 99%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (xi) 99.5%以上の多形純度を有する、及び/又は

40

請求項 11 に記載の無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 13】

無水結晶性 型サリドマイドを調製する方法であって、有機溶媒系においてN-フタロイル-グルタミンを環化するステップと、無水結晶性 型サリドマイドを単離するステッ

50

プと、を含む方法。

【請求項 14】

N-フタロイル-グルタミンがカップリング剤との反応により環化される、請求項13に記載の方法。

【請求項 15】

カップリング剤が、カルボニルジイミダゾール(CDI)、オキシ塩化リン、塩化チオニル、尿素、チオ尿素、酸塩化物、無水酢酸、ホスゲン、クロロギ酸エチル、チオニルジイミダゾール、塩化ピバロイル、塩化トシリ、塩化メシリ、トシリイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、2-クロロ-N-メチル-ピリジニウムヨージド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HBTU)、2-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(BOP)又はそれらの混合物からなる群より選択される、請求項14に記載の方法。10

【請求項 16】

カップリング剤がカルボニルジイミダゾール(CDI)である、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

N-フタロイル-グルタミンが触媒の存在下で環化される、請求項13～16のいずれか一項に記載の方法。20

【請求項 18】

触媒が、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、ピリジン、ジエチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ-5-エン(DBN)又はそれらの混合物からなる群より選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

触媒が4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)である、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

有機溶媒系が、直鎖又は分岐鎖脂肪族ケトン、脂肪族ニトリル、エーテル及びそれらの混合物からなる群から選択される溶媒を含む、請求項13～19のいずれか一項に記載の方法。30

【請求項 21】

直鎖又は分岐鎖脂肪族ケトンが、アセトン、ブタノン又はそれらの混合物からなる群より選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項 22】

直鎖又は分岐鎖脂肪族ケトンがアセトンである、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

脂肪族ニトリルが、アセトニトリル、プロピオニトリル又はそれらの混合物からなる群より選択される、請求項20に記載の方法。40

【請求項 24】

脂肪族ニトリルがアセトニトリルである、請求項23に記載の方法。

【請求項 25】

エーテルが、テトラヒドロフラン(THF)、第三級ブチルメチルエーテル(TBME)又はそれらの混合物からなる群より選択される、請求項20に記載の方法。

【請求項 26】

エーテルが、テトラヒドロフラン(THF)と第三級ブチルメチルエーテル(TBME)との混合物である、請求項25に記載の方法。

【請求項 27】

反応混合物が約50～約100の温度に加熱される、請求項13～26のいずれか50

一項に記載の方法。

【請求項 28】

反応混合物が約 50 ~ 約 77 の温度に加熱される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

反応混合物が、無水結晶性 型サリドマイドを単離するためにさらに冷却される、請求項 27 又は 28 に記載の方法。

【請求項 30】

無水結晶性 型サリドマイドを調製する方法であって、有機溶媒系において N - フタロイル - グルタミンを環化するステップと、反応混合物を加熱するステップと、無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップと、を含む方法。

10

【請求項 31】

N - フタロイル - グルタミンがカップリング剤との反応により環化される、請求項 30 に記載の方法。

【請求項 32】

カップリング剤が、カルボニルジイミダゾール (CDI)、オキシ塩化リン、塩化チオニル、尿素、チオ尿素、酸塩化物、無水酢酸、ホスゲン、クロロギ酸エチル、チオニルジイミダゾール、塩化ピバロイル、塩化トシル、塩化メシリル、トシリイミダゾール、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (EDCI)、2 - クロロ - N - メチル - ピリジニウムヨージド、2 - (1H - ベンゾトリニアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HBTU)、2 - (ベンゾトリニアゾール - 1 - イル) オキシトリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩 (BOP) 又はそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 31 に記載の方法。

20

【請求項 33】

カップリング剤がカルボニルジイミダゾール (CDI) である、請求項 32 に記載の方法。

【請求項 34】

N - フタロイル - グルタミンが触媒の存在下で環化される、請求項 30 ~ 33 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 35】

触媒が、4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP)、ピリジン、ジエチルアミノピリジン、1, 8 - ジアザビシクロ [5, 4, 0] ウンデカ - 7 - エン (DBU)、1, 4 - ジアザビシクロ [2, 2, 2] オクタン (DABCO)、1, 5 - ジアザビシクロ [4, 3, 0] ノナ - 5 - エン (DBN) 又はそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 34 に記載の方法。

【請求項 36】

触媒が4 - ジメチルアミノピリジン (DMAP) である、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

有機溶媒系が、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセトアミド又はそれらの混合物からなる群から選択される溶媒を含む、請求項 30 ~ 36 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 38】

溶媒がジメチルホルムアミド (DMF) である、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

反応混合物が約 50 ~ 約 100 の温度に加熱される、請求項 30 ~ 38 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 40】

反応混合物が約 70 ~ 約 75 の温度に加熱される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 41】

無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップは、有機溶媒系を除去するサブステッ

50

プと、第二の溶媒を添加するサブステップと、無水結晶性 型サリドマイドを単離するサブステップと、を含む、請求項 30～40 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

第二の溶媒が、メタノール、水、アセトン又はそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

第二の溶媒がアセトンである、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 44】

第二の溶媒がメタノールと水との混合物である、請求項 42 に記載の方法。

【請求項 45】

純粋な無水結晶性 型サリドマイドを調製する方法であって、サリドマイドをジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解するステップと、その混合物を、懸濁された 型サリドマイドの種結晶を含有するメタノールに添加するステップと、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップと、を含む方法。

【請求項 46】

サリドマイドの出発原料が、結晶性 型サリドマイド、及び 型と 型との混合物からなる群より選択される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

反応混合物が約 40 ～ 約 50 の温度に加熱される、請求項 45 又は 46 に記載の方法。

【請求項 48】

反応混合物が、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するために冷却される、請求項 45～47 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 49】

反応混合物が約 30 ～ 約 40 の温度に冷却される、請求項 48 に記載の方法。

【請求項 50】

99.9% 以上の化学的純度を有する純粋な無水結晶性 型サリドマイドであって、請求項 45～49 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 51】

純粋な無水結晶性 型サリドマイドを調製する方法であって、サリドマイドをジメチルホルムアミド (DMF) に溶解するステップと、反応混合物を加熱するステップと、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップと、を含む方法。

【請求項 52】

サリドマイドの出発原料が、結晶性 型サリドマイド、結晶性 型サリドマイド、及び 型と 型との混合物からなる群より選択される、請求項 51 に記載の方法。

【請求項 53】

反応混合物が約 50 ～ 約 100 の温度に加熱される、請求項 51 又は 52 に記載の方法。

【請求項 54】

反応混合物が約 70 ～ 約 75 の温度に加熱される、請求項 53 に記載の方法。

【請求項 55】

純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップは、DMF を除去するサブステップと、第二の溶媒を添加するサブステップと、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するサブステップと、を含む、請求項 51～54 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 56】

第二の溶媒が、メタノール、水、アセトン又はそれらの混合物からなる群より選択される、請求項 55 に記載の方法。

【請求項 57】

第二の溶媒がアセトンである、請求項 56 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 8】

第二の溶媒がメタノールと水との混合物である、請求項 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 9】

99.9% 以上の化学的純度を有する純粋な無水結晶性 型サリドマイドであって、請求項 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 6 0】

(i) 薬剤における使用、及び / 又は

(i i) 自己免疫障害、炎症性障害若しくは血管形成障害の治療、及び / 又は

(i i i) らい性結節性紅斑 (E N L) の治療、及び / 又は

(i v) 多発性骨髄腫の治療

10

のための、請求項 1 ~ 4 、 9 、 1 0 若しくは 5 0 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド、又は請求項 1 3 ~ 2 9 若しくは 4 5 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 6 1】

(i) 薬剤における使用、及び / 又は

(i i) 自己免疫障害、炎症性障害若しくは血管形成障害の治療、及び / 又は

(i i i) らい性結節性紅斑 (E N L) の治療、及び / 又は

(i v) 多発性骨髄腫の治療

20

のための、請求項 5 ~ 8 、 1 1 、 1 2 若しくは 5 9 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド、又は請求項 3 0 ~ 4 4 若しくは 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 6 2】

請求項 1 ~ 4 、 9 、 1 0 、 5 0 若しくは 6 0 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 1 3 ~ 2 9 若しくは 4 5 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドと、1種又は複数の薬学的に許容し得る添加剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 6 3】

請求項 5 ~ 8 、 1 1 、 1 2 、 5 9 若しくは 6 1 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 3 0 ~ 4 4 若しくは 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドと、1種又は複数の薬学的に許容し得る添加剤と、を含む医薬組成物。

30

【請求項 6 4】

らい性結節性紅斑 (E N L) の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 4 、 9 、 1 0 、 5 0 若しくは 6 0 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 1 3 ~ 2 9 若しくは 4 5 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの使用、或いは請求項 5 ~ 8 、 1 1 、 1 2 、 5 9 若しくは 6 1 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 3 0 ~ 4 4 若しくは 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの使用、或いは請求項 6 2 又は 6 3 に記載の医薬組成物の使用。

40

【請求項 6 5】

多発性骨髄腫の治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 4 、 9 、 1 0 、 5 0 若しくは 6 0 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 1 3 ~ 2 9 若しくは 4 5 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの使用、或いは請求項 5 ~ 8 、 1 1 、 1 2 、 5 9 若しくは 6 1 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 3 0 ~ 4 4 若しくは 5 1 ~ 5 8 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの使用、或いは請求項 6 2 又は 6 3 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 6 6】

らい性結節性紅斑 (E N L) を治療する方法であって、請求項 1 ~ 4 、 9 、 1 0 、 5 0

50

若しくは 60 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 13 ~ 29
 若しくは 45 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの治療有効量、或いは請求項 5 ~ 8、11、12、59 若しくは 61 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 30 ~ 44 若しくは 51 ~ 58 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの治療有効量、或いは請求項 62 又は 63 に記載の医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与するステップを含む方法。

【請求項 67】

多発性骨髄腫を治療する方法であって、請求項 1 ~ 4、9、10、50 若しくは 60 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 13 ~ 29 若しくは 45 ~ 49 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの治療有効量、或いは請求項 5 ~ 8、11、12、59 若しくは 61 のいずれか一項に記載の無水結晶性 型サリドマイド又は請求項 30 ~ 44 若しくは 51 ~ 58 のいずれか一項に記載の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの治療有効量、或いは請求項 62 又は 63 に記載の医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与するステップを含む方法。

10

【発明の詳細な説明】

【発明の分野】

【0001】

本発明は、高い多形純度を有する結晶形態のサリドマイド及びその調製方法に関する。本発明は、自己免疫障害、炎症性障害又は血管形成障害に罹患した患者の治療のための該結晶形態のサリドマイドを含む医薬製剤にも関する。

20

【発明の背景】

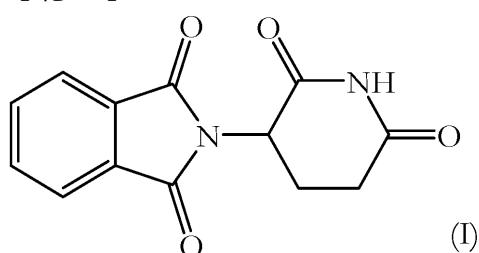
【0002】

式 (I) により表され、2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンとして化学的に知られているサリドマイドは、腫瘍壊死因子 (TNF-) の選択的阻害剤であり、らい病の疼痛性合併症であるらい性結節性紅斑 (ENL) の治療に有用である。加えて、サリドマイドの抗炎症性及び免疫調整性により、サリドマイドは白血病、AIDS 及び他の自己免疫疾患に罹患した患者の治療に有用となる。サリドマイドは、新血管の成長 (血管新生) も阻害し、それは黄斑変性及び他の疾患を治療するのに有用であることも意味する。サリドマイドは現在、らい性結節性紅斑 (ENL) の治療用に販売されている。EMEA 報告書 (EMEA/176582/2008) には、新たに診断された多発性骨髄腫 (未熟な悪性血漿細胞が骨髄内に蓄積し、最終的に骨髄を破壊する血液癌の一種) の患者の治療のための腫瘍壊死因子 (TNF-) の選択的阻害剤としてのサリドマイドの使用が記載されている。

30

【0003】

【化1】



40

【0004】

サリドマイドは最初、英国特許第 768821 号において、ヘミー・グリュンenthal 社 (Chemie Grunenthal GmbH) により調製方法と共に記載された。開示された方法は、170 ~ 180 の温度で尿素又はチオ尿素と共に加熱することによる無水 N-フタロイル-L-グルタミン酸の環化を含むものである。この方法は、収率が非常に低く、高い反応温度や二酸化炭素及びアンモニアの放出のため望ましくない。

50

サリドマイドの最初の使用は鎮痛剤及び催眠剤としてであった。

【0005】

欧洲特許第1004581号には、炭酸ナトリウム又は重炭酸ナトリウムなどの無機塩基の存在下、加熱しながら、無水テトラヒドロフラン溶媒中でN,N'-カルボニルジイミダゾールを用いてN-フタロイル-グルタミン又はN-フタロイル-イソグルタミンを環化することによってサリドマイドを調製する方法が記載されている。高価な「無水」溶媒の使用、及び不均質な反応混合物を形成させる無機塩基の使用のため、この方法は商業的に実行可能でない。

【0006】

Changchemにより出願された中国特許第1405166号には、L-グルタミン及び無水フタル酸から調製されたN-フタロイル-L-グルタミンを1,4-ジオキサン中で環化してサリドマイドを製造する方法が開示されている。環化反応に関してかなりの安全性が要求される高価な溶媒の使用を含むため、この方法は工業規模では望ましくない。

【0007】

アンティビオティコス S.P.A. (Antibioticos S.P.A.) により出願されたオーストラリア特許第2005202345号には、サリドマイドの調製のための「ワンポット」合成が開示されている。前述の方法と同様に、無水フタル酸又はN-カルベトキシフタルイミドなどの物質をL-グルタミンで処理して、中間体N-フタロイル-L-グルタミンを生成し、同じ容器中で、その中間体を塩化チオニル、カルボニルジイミダゾール又はオキシ塩化リンなどの縮合剤を用いてサリドマイドに直接変換する。その方法では、ピリジン、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン及びジメチルホルムアミドなどの極性非プロトン性溶媒が用いられる。反応完了後の、塩化チオニルの腐食性及び高沸点極性溶媒を除去することの難しさが、この方法の工業的適用を制限している。

【0008】

国際公開第2009/083724号パンフレットにおいて、シプラ社 (Cipla Ltd.) は、任意の中間体を固体として単離しない、1つの反応器中でのサリドマイドの調製方法を開示している。その開示によれば、フタル酸、そのエステル若しくは誘導体（例えば無水フタル酸）、塩化フタロイル又はN-カルベトキシフタルイミドなどのフタロイル化剤を、トルエンなどの非極性有機溶媒中、第三級アルキルアミン（例えばトリエチルアミン）などの有機塩基の存在下でL-グルタミンで処理し、共沸で水を除去した後、L-グルタミンのフタロイル誘導体を生成する。サリドマイドへのさらなる変換が、ジメチルホルムアミド、1,4-ジオキサン、N-メチルピロリドン、ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシドなどの極性非プロトン性溶媒中、酸無水物、酸ハロゲン化物、分子ふるい又はイオン交換樹脂などの脱水剤の存在下で行われる。生成物サリドマイドは、C₁~C₄アルコール、ケトン又はエステルなどの溶媒の添加によって反応混合物から単離された。水の共沸除去及び腐食性脱水剤の使用のため、その方法は工業規模ではあまり望ましくない。

【0009】

前述の特許文献のすべてにサリドマイドの調製方法の概要が記載されている。今日まで、選択的な多形純度を有するサリドマイドの調製方法を開示する、公開された特許又は出願は存在しない。

【0010】

サリドマイドラセミ体の2種の多形の存在については、J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1994年, 2063~2067ページ、Journal of Chemical Crystallography, 1994年, 24巻1号, 95~99ページ、及びInternational Journal of Pharmaceutics, 2009年, 372巻, 17~23ページに記載がある。それらの文献には、2種の多形、すなわち 型及び 型サリドマイドが記載されている。2種の

10

20

30

40

50

結晶形は、異なる別個のX線回折パターン、赤外線スペクトル及び固有分解特性に関して特徴づけられている。Solid state evaluation of some thalidomide raw materials, International Journal of Pharmaceutics, 2009年, 372巻, 17~23ページにはサリドマイドの市販の供給原料6種の特徴が記載されており、分析された試料の結晶状態の間に均一性がないと結論づけられている。これは、サリドマイドを製造するのに用いられる現行の方法が純粋な多形を生成し得ないことを示唆している。

【0011】

APIの溶解挙動などの物理的性質がAPIのバイオアベイラビリティーに影響を及ぼす可能性があり、バイオアベイラビリティーが医薬製剤に必要なAPIの量に影響を及ぼす可能性があることは周知である。製剤専門家の目的の1つは、バイオアベイラビリティーの優れた組成物を提供するのに必要とされる固体状態特性を提供するAPIの形態を利用することである。

10

【0012】

多形はAPIの固体状態特性の各側面に影響を及ぼすが、医薬品における多形の重要な側面の1つはある多形から他の多形への相互変換の可能性である。より大きな分解及び潜在的に良好なバイオアベイラビリティーを示す結晶形からより溶解性の低い結晶形への変換は潜在的に惨憺たる結果をもたらす可能性があるため、純粋で安定した結晶形が医薬製剤において用いられることが重要である。

20

【0013】

サリドマイドは、非常に低い溶解度、及び錠剤に加工する際に直面する困難のため、問題のある薬物である。それゆえ、高い多形純度を有するサリドマイドを製造し得る選択的方法を得ることは有利となろう。

【発明の目的】

【0014】

したがって、本発明は、高い多形純度を有するI型又はII型のいずれかのサリドマイドを選択的に生成する方法を提供する。

30

【0015】

本発明のさらなる目的は、インビボでの溶解速度、バイオアベイラビリティーを制御し、さらに、製剤製造時の有利な特徴、例えば良好な変換安定性及び製剤特性を提供するために、高い多形純度を有するサリドマイドを提供することである。

30

【0016】

本発明のさらなる目的は、潜在的に有害な不純物の存在を最小限に抑えてAPIの安定性を高めるために、高い多形純度及び高い化学的純度を有するサリドマイドを製造する方法を提供することである。

【発明の概要】

【0017】

本発明の第一の態様は、95%以上の多形純度(XRPD又はDSCにより測定、好ましくはXRPDにより測定)を有する、好ましくは97%以上の多形純度を有する、より好ましくは99%以上の多形純度を有する、より好ましくは99.5%以上の多形純度を有する、最も好ましくは99.9%以上の多形純度を有する固体無水I型サリドマイドである。

40

【0018】

好ましくは、本発明の第一の態様による固体無水I型サリドマイドは、99%以上、好ましくは99.5%以上、好ましくは99.8%以上の化学的純度(HPLCにより測定)を有する。

【0019】

好ましくは、本発明の第一の態様による固体無水I型サリドマイドは、5%以下、好ましくは3%以下、好ましくは1%以下、好ましくは0.5%以下、好ましくは0.1%以下の結晶性I型サリドマイドを含有する。

50

【0020】

本発明の第二の態様は、99%以上の化学的純度（HPLCにより測定）を有する、好ましくは99.5%以上の化学的純度を有する、最も好ましくは99.8%以上の化学的純度を有する固体無水型サリドマイドである。

【0021】

好ましくは、本発明の第二の態様による固体無水型サリドマイドは、95%以上、好ましくは97%以上、好ましくは99%以上、好ましくは99.5%以上、好ましくは99.9%以上の多形純度（XRPD又はDSCにより測定、好ましくはXRPDにより測定）を有する。

【0022】

好ましくは、本発明の第二の態様による固体無水型サリドマイドは、5%以下、好ましくは3%以下、好ましくは1%以下、好ましくは0.5%以下、好ましくは0.1%以下の結晶性型サリドマイドを含有する。

10

【0023】

本発明の第三の態様は、固体無水結晶性型サリドマイドを調製する方法であって、有機溶媒系においてN-フタロイル-グルタミンを環化するステップと、固体無水結晶性型サリドマイドを単離するステップと、を含む方法である。

【0024】

N-フタロイル-グルタミンは、N-フタロイル-L-グルタミン、N-フタロイル-D-グルタミン又はそれらの混合物、例えばN-フタロイル-DL-グルタミンラセミ体であってもよい。好ましくは、N-フタロイル-グルタミンはN-フタロイル-L-グルタミンである。

20

【0025】

好ましくは、N-フタロイル-グルタミンはカップリング剤との反応により環化される。

【0026】

好ましくは、カップリング剤は、カルボニルジイミダゾール（CDI）、オキシ塩化リン、塩化チオニル、尿素、チオ尿素、酸塩化物、無水酢酸、ホスゲン、クロロギ酸エチル、チオニルジイミダゾール、塩化ピバロイル、塩化トシル、塩化メシリル、トシリルイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（EDCI）、2-クロロ-N-メチル-ビリジニウムヨージド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HBTU）、2-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩（BOP）又はそれらの混合物からなる群より選択される。一実施形態において、カップリング剤は酸無水物又は酸ハロゲン化物ではない。最も好ましくは、カップリング剤はカルボニルジイミダゾール（CDI）である。

30

【0027】

好ましくは、N-フタロイル-グルタミンは触媒の存在下で環化される。

【0028】

好ましくは、触媒は有機塩基である。好ましくは、触媒は、4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）、ピリジン、ジエチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン（DBU）、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン（DABCO）、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ-5-エン（DBN）又はそれらの混合物からなる群より選択される。最も好ましくは、触媒は4-ジメチルアミノピリジン（DMAP）である。

40

【0029】

好ましくは、有機溶媒系は、直鎖若しくは分岐鎖脂肪族ケトン、脂肪族ニトリル、エーテル又はそれらの混合物からなる群から選択される溶媒を含む。

【0030】

好ましくは、直鎖又は分岐鎖脂肪族ケトンは、アセトン、ブタノン又はそれらの混合物

50

からなる群より選択される。最も好ましくは、直鎖又は分岐鎖脂肪族ケトンはアセトンである。

【0031】

好ましくは、脂肪族ニトリルは、アセトニトリル、プロピオニトリル又はそれらの混合物からなる群より選択される。最も好ましくは、脂肪族ニトリルはアセトニトリルである。

【0032】

好ましくは、エーテルは、テトラヒドロフラン(THF)、第三級ブチルメチルエーテル(TBME)又はそれらの混合物からなる群より選択される。好ましくは、エーテルは2種以上のエーテルの混合物である。最も好ましくは、エーテルは、テトラヒドロフラン(THF)と第三級ブチルメチルエーテル(TBME)との混合物である。

10

【0033】

一実施形態において、エーテルは2-エトキシエタノールではない。別の実施形態において、エーテルは無水THFではない。

【0034】

好ましくは、反応混合物は約50～約100の温度に加熱され、最も好ましくは約50～約77の温度に加熱される。

【0035】

好ましくは、反応混合物は、固体無水結晶性I型サリドマイドを単離するためにさらに冷却される。最も好ましくは、反応混合物は約25～約30の温度に冷却される。

20

【0036】

本発明の第四の態様は、95%以上の多形純度(XRPD又はDSCにより測定、好ましくはXRPDにより測定)を有する、好ましくは97%以上の多形純度を有する、より好ましくは99%以上の多形純度を有する、より好ましくは99.5%以上の多形純度を有する、最も好ましくは99.9%以上の多形純度を有する固体無水I型サリドマイドである。

【0037】

好ましくは、本発明の第四の態様による固体無水I型サリドマイドは、99%以上、好ましくは99.5%以上、好ましくは99.8%以上の化学的純度(HPLCにより測定)を有する。

30

【0038】

好ましくは、本発明の第四の態様による固体無水I型サリドマイドは、5%以下、好ましくは3%以下、好ましくは1%以下、好ましくは0.5%以下、好ましくは0.1%以下の結晶性I型サリドマイドを含有する。

【0039】

本発明の第五の態様は、99%以上の化学的純度(HPLCにより測定)を有する、好ましくは99.5%以上の化学的純度を有する、最も好ましくは99.8%以上の化学的純度を有する固体無水I型サリドマイドである。

【0040】

好ましくは、本発明の第五の態様による固体無水I型サリドマイドは、95%以上、好ましくは97%以上、好ましくは99%以上、好ましくは99.5%以上、好ましくは99.9%以上の多形純度(XRPD又はDSCにより測定、好ましくはXRPDにより測定)を有する。

40

【0041】

好ましくは、本発明の第五の態様による固体無水I型サリドマイドは、5%以下、好ましくは3%以下、好ましくは1%以下、好ましくは0.5%以下、好ましくは0.1%以下の結晶性I型サリドマイドを含有する。

【0042】

本発明の第六の態様は、固体無水結晶性I型サリドマイドを調製する方法であって、有機溶媒系においてN-フタロイル-グルタミンを環化するステップと、反応混合物を加熱

50

するステップと、固体無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップと、を含む方法である。

【0043】

N-フタロイル-グルタミンは、N-フタロイル-L-グルタミン、N-フタロイル-D-グルタミン又はそれらの混合物、例えばN-フタロイル-DL-グルタミンラセミ体であってもよい。好ましくは、N-フタロイル-グルタミンはN-フタロイル-L-グルタミンである。

【0044】

好ましくは、N-フタロイル-グルタミンはカップリング剤との反応により環化される。

10

【0045】

好ましくは、カップリング剤は、カルボニルジイミダゾール(CDI)、オキシ塩化リソニル、塩化チオニル、尿素、チオ尿素、酸塩化物、無水酢酸、ホスゲン、クロロギ酸エチル、チオニルジイミダゾール、塩化ピバロイル、塩化トシル、塩化メシル、トシルイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(EDCI)、2-クロロ-N-メチル-ビリジニウムヨージド、2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩(HBTU)、2-(ベンゾトリアゾール-1-イル)オキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(BOP)又はそれらの混合物からなる群より選択される。一実施形態において、カップリング剤は酸無水物又は酸ハロゲン化物ではない。最も好ましくは、カップリング剤はカルボニルジイミダゾール(CDI)である。

20

【0046】

好ましくは、N-フタロイル-グルタミンは触媒の存在下で環化される。

【0047】

好ましくは、触媒は有機塩基である。好ましくは、触媒は、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)、ピリジン、ジエチルアミノピリジン、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデカ-7-エン(DBU)、1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)、1,5-ジアザビシクロ[4,3,0]ノナ-5-エン(DBN)又はそれらの混合物からなる群より選択される。最も好ましくは、触媒は4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)である。

30

【0048】

好ましくは、有機溶媒系は、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルアセトアミド又はそれらの混合物からなる群より選択される溶媒を含む。最も好ましくは、溶媒はジメチルホルムアミド(DMF)である。

【0049】

好ましくは、反応混合物は約50～約100の温度に加熱される。最も好ましくは、反応混合物は約70～約75の温度に加熱される。

【0050】

好ましくは、固体無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップは、有機溶媒系を除去するサブステップと、メタノール、水、アセトン又はそれらの混合物からなる群より好ましくは選択される第二の溶媒を添加するサブステップと、固体無水結晶性 型サリドマイドを単離するサブステップと、を含む。

40

【0051】

好ましくは、第二の溶媒は、アセトン、及びメタノールと水との混合物からなる群より選択される。

【0052】

本発明の第七の態様は、5%以下、好ましくは3%以下、好ましくは1%以下、好ましくは0.5%以下、好ましくは0.1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する無水結晶性 型サリドマイドである。

【0053】

50

好ましくは、本発明の第七の態様による無水結晶性 型サリドマイドは、99%以上、好ましくは99.5%以上、好ましくは99.8%以上の化学的純度（HPLCにより測定）を有する。

【0054】

好ましくは、本発明の第七の態様による無水結晶性 型サリドマイドは、95%以上、好ましくは97%以上、好ましくは99%以上、好ましくは99.5%以上、好ましくは99.9%以上の多形純度（XRPD又はDSCにより測定、好ましくはXRPDにより測定）を有する。

【0055】

本発明の第八の態様は、5%以下、好ましくは3%以下、好ましくは1%以下、好ましくは0.5%以下、好ましくは0.1%以下の結晶性 型サリドマイドを含有する無水結晶性 型サリドマイドである。 10

【0056】

好ましくは、本発明の第八の態様による無水結晶性 型サリドマイドは、99%以上、好ましくは99.5%以上、好ましくは99.8%以上の化学的純度（HPLCにより測定）を有する。

【0057】

好ましくは、本発明の第八の態様による無水結晶性 型サリドマイドは、95%以上、好ましくは97%以上、好ましくは99%以上、好ましくは99.5%以上、好ましくは99.9%以上の多形純度（XRPD又はDSCにより測定、好ましくはXRPDにより測定）を有する。 20

【0058】

本発明の第九の態様は、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを調製する方法であって、サリドマイドをジメチルスルホキシド（DMSO）に溶解するステップと、その混合物を、懸濁された 型サリドマイドの種結晶を含有するメタノールに添加するステップと、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップと、を含む方法である。

【0059】

好ましくは、サリドマイドの出発原料は、結晶性 型サリドマイド、及び 型と 型との混合物からなる群より選択される。 30

【0060】

好ましくは、反応混合物は約40～約50の温度に加熱される。

【0061】

好ましくは、反応混合物は、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するためにさらに冷却される。最も好ましくは、反応混合物は約30～約40の温度に冷却される。

【0062】

本発明の第十の態様は、99.9%以上の化学的純度（HPLCにより測定）を有する純粋な無水結晶性 型サリドマイドであって、本発明の第九の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドである。

【0063】

本発明の第十一の態様は、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを調製する方法であって、サリドマイドをジメチルホルムアミド（DMF）に溶解するステップと、反応混合物を加熱するステップと、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップと、を含む方法である。 40

【0064】

好ましくは、サリドマイドの出発原料は、結晶性 型サリドマイド、結晶性 型サリドマイド、及び 型と 型との混合物からなる群より選択される。

【0065】

好ましくは、反応混合物は約50～約100の温度に加熱される。最も好ましくは、反応混合物は約70～約75の温度に加熱される。

【0066】

10

20

30

40

50

好ましくは、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップは、D M F を除去するサブステップと、メタノール、水、アセトン又はそれらの混合物からなる群より好ましくは選択される第二の溶媒を添加するサブステップと、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを単離するサブステップと、を含む。

【0067】

好ましくは、第二の溶媒は、アセトン、及びメタノールと水との混合物からなる群より選択される。

【0068】

本発明の第十二の態様は、99.9%以上の化学的純度 (HPLCにより測定) を有する純粋な無水結晶性 型サリドマイドであって、本発明の第十一の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドである。

10

【0069】

本発明の方法のいずれにおいても、好ましくは、無水結晶性 型又は 型サリドマイドは、N-フタロイル-グルタミンから50%以上、好ましくは60%以上、好ましくは70%以上、好ましくは80%以上のモル収率で、又はサリドマイドから50%以上、好ましくは60%以上、好ましくは70%以上、好ましくは80%以上、好ましくは90%以上、好ましくは95%以上のモル収率で調製される。

【0070】

本発明の方法のいずれにおいても、好ましくは、無水結晶性 型又は 型サリドマイドは、好ましくは100g以上、好ましくは250g以上、好ましくは500g以上、好ましくは1kg以上、好ましくは5kg以上、好ましくは10kg以上、好ましくは25kg以上のバッチにおいて工業規模で調製される。

20

【0071】

好ましくは、本発明の第一、第二、第七若しくは第十の態様による無水結晶性 型サリドマイド、又は本発明の第三若しくは第九の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドは、好ましくは自己免疫障害、炎症性障害又は血管形成障害を治療するのに適した、好ましくはらい性結節性紅斑 (E N L) 及び多発性骨髄腫を治療するのに適した薬剤における使用に適している。

【0072】

好ましくは、本発明の第四、第五、第八若しくは第十二の態様による無水結晶性 型サリドマイド、又は本発明の第六若しくは第十一の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドは、好ましくは自己免疫障害、炎症性障害又は血管形成障害を治療するのに適した、好ましくはらい性結節性紅斑 (E N L) 及び多発性骨髄腫を治療するのに適した薬剤における使用に適している。

30

【0073】

本発明の第十三の態様は、本発明の第一、第二、第七若しくは第十の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第三若しくは第九の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドと、1種又は複数の薬学的に許容し得る添加剤と、を含む医薬組成物である。

【0074】

本発明の第十四の態様は、本発明の第四、第五、第八若しくは第十二の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第六若しくは第十一の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドと、1種又は複数の薬学的に許容し得る添加剤と、を含む医薬組成物である。

40

【0075】

本発明の第十五の態様は、らい性結節性紅斑 (E N L) の治療のための医薬の製造における、本発明の第一、第二、第七若しくは第十の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第三若しくは第九の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの使用、或いは本発明の第四、第五、第八若しくは第十二の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第六若しくは第十一の態様の方法により調製された無水結晶性

50

型サリドマイドの使用、或いは本発明の第十三又は第十四の態様による医薬組成物の使用である。

【0076】

本発明の第十六の態様は、多発性骨髄腫の治療のための医薬の製造における、本発明の第一、第二、第七若しくは第十の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第三若しくは第九の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの使用、或いは本発明の第四、第五、第八若しくは第十二の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第六若しくは第十一の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの使用、或いは本発明の第十三又は第十四の態様による医薬組成物の使用である。

10

【0077】

本発明の第十七の態様は、らい性結節性紅斑（E N L）を治療する方法であって、本発明の第一、第二、第七若しくは第十の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第三若しくは第九の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの治療有効量、或いは本発明の第四、第五、第八若しくは第十二の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第六若しくは第十一の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの治療有効量、或いは本発明の第十三又は第十四の態様による医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法である。好ましくは、患者は哺乳類、好ましくはヒトである。

20

【0078】

本発明の第十八の態様は、多発性骨髄腫を治療する方法であって、本発明の第一、第二、第七若しくは第十の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第三若しくは第九の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの治療有効量、或いは本発明の第四、第五、第八若しくは第十二の態様による無水結晶性 型サリドマイド又は本発明の第六若しくは第十一の態様の方法により調製された無水結晶性 型サリドマイドの治療有効量、或いは本発明の第十三又は第十四の態様による医薬組成物の治療有効量を、それを必要とする患者に投与することを含む方法である。好ましくは、患者は哺乳類、好ましくはヒトである。

20

【図面の簡単な説明】

【0079】

【図1】本発明による好ましい方法に従うサリドマイドの合成スキーム。

30

【図2-1】本発明による純粋な無水結晶性 型サリドマイドのX R P Dトレース。

【図2-2】本発明による純粋な無水結晶性 型サリドマイドのX R P Dトレース。

【図3-1】本発明による純粋な無水結晶性 型サリドマイドのX R P Dトレース。

【図3-2】本発明による純粋な無水結晶性 型サリドマイドのX R P Dトレース。

【図3-3】本発明による純粋な無水結晶性 型サリドマイドのX R P Dトレース。

【図4】本発明による無水結晶性 型サリドマイドの示差走査熱量測定。

【図5】本発明による無水結晶性 型サリドマイドの示差走査熱量測定。

【図6】本発明による無水結晶性 型サリドマイドのF T I Rスペクトル。

【図7】本発明による無水結晶性 型サリドマイドのF T I Rスペクトル。

40

【発明の詳細な説明】

【0080】

前述のとおり、本発明は、有利な特性を有し、先行技術の方法により製造された多形混合物に関連する問題を回避する、多形的に純粋で安定した無水 型及び無水 型サリドマイドを提供する。

【0081】

純粋な多形の好ましい実施形態を以下に説明する。

【0082】

本発明の無水 型及び無水 型サリドマイドはいずれも、95%以上の多形純度、好ましくは97%以上の多形純度、より好ましくは99%以上の多形純度、より好ましくは99.5%以上の多形純度、最も好ましくは99.9%以上の多形純度を有する。

50

【0083】

これらの2種の形態は、本発明者らにより、示差走査熱量測定(DSC)、X線回折(XRPD)及びフーリエ変換赤外分光法(FTIR)により特徴づけられた。個々の多形の追加的多形純度分析はXRPD法により行われた。

【0084】

開発中、本発明者らは、DSCはサリドマイドの多形を測定するための指示的な分析法であり、無水型は273～275に単一吸熱ピークを示し、無水型は276～280に単一吸熱ピークを示すことを見出した。本発明の結晶形態のサリドマイドを示すDSCサーモグラムを図4(Figure 4)及び図5(Figure 5)に示す。

10

【0085】

DSCサーモグラムは、パーキンエルマーピリス6(Perkin Elmer Pyris 6)装置で、25～350の範囲にわたり加熱速度10/分で記録された。試料は、分析の直前に穴を開けた密閉パン内で用意された。

【0086】

本発明者らは、XRPDが無水型及び無水型サリドマイドの測定のための弁別的な方法であることも見出した。本発明の結晶形態のサリドマイドのX線ディフラクトグラムを図2(Figure 2)及び図3(Figure 3)に示す。

【0087】

無水型サリドマイドのX線ディフラクトグラムは、約11.30、14.30、19.20、22.8、26.1及び30.40±0.2°に特徴的ピークを含むか、又は無水型サリドマイドのX線ディフラクトグラムは、約11.30、14.29、19.15、22.82、26.10及び30.32±0.2°に特徴的ピークを含む。

20

【0088】

無水型サリドマイドのX線ディフラクトグラムは、約11.78、12.96、13.75、17.06、19.26、24.06、25.73、29.05及び29.29±0.2°に特徴的ピークを含むか、又は無水型サリドマイドのX線ディフラクトグラムは、約11.63、12.78、13.61、16.92、19.12、23.92、25.12、25.56、28.89及び29.08±0.2°に特徴的ピークを含む。

30

【0089】

XRPD分析は、ブルカー・D8アドバンス(Bruker D8 Advance)回折装置で、Cu K α 線源を用いて実施された。ディフラクトグラムは、3°～50°の角度範囲を0.05°の段階で、段階あたり156秒の測定時間で回収された。

【0090】

さらに、FTIRにおいて、本発明の結晶形態のサリドマイドが、図6(Figure 6)及び図7(Figure 7)に示されるスペクトルを有する多形を示すことが見出された。

【0091】

無水型のFTIRスペクトルは3196、3098及び859 cm $^{-1}$ に特徴的な吸収バンドを含むが、それらのバンドは無水型のスペクトルには存在しないことが見出された。無水型のFTIRスペクトルは3277及び755 cm $^{-1}$ に特徴的な吸収バンドを含むが、それらのバンドは無水型のスペクトルには見出されなかった。

40

【0092】

FTIRスペクトルは、パーキンエルマースペクトラム BX II(Perkin Elmer Spectrum BX II)分光光度計で、400～4000 cm $^{-1}$ の範囲で記録された。IRスペクトルは、ディスク内に圧縮された臭化カリウム中の分散物として調製された試料から得られた。

【0093】

50

化学的純度は逆相高速液体クロマトグラフィー(H P L C)により測定された。 H P L C 純度の結果は、波長 2 1 8 nm のウォーターズ W 2 4 8 7 (Waters W 2 4 8 7) U V 検出器を具備し、分離が L 1 C - 1 8 逆相カラムを用いて実施される、ウォーターズ E - 2 6 9 5 H P L C システムを用いて回収された。

【 0 0 9 4 】

加えて、無水 型及び無水 型サリドマイドを選択的に調製して、高い多形純度及び化学的純度で選択された形態を与える方法が開発された。

【 0 0 9 5 】

本発明の好ましい実施形態を以下に記載する。

【 0 0 9 6 】

本発明のサリドマイドの好ましい調製方法の概要は図 1 (F i g u r e 1) に記載されており、それは N - フタロイル - L - グルタミンを与えるための、ジメチルホルムアミド (D M F) 中の無水フタル酸と L - グルタミンとの反応を含む。 N - フタロイル - L - グルタミンは、好ましくはその後、好ましくは触媒の存在下、好ましくは触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジン (D M A P) の存在下でカップリング剤、好ましくは N , N ' - カルボニルジイミダゾール (C D I) と反応させて環化を完了させ、サリドマイドを与える。

【 0 0 9 7 】

無水 型サリドマイドの好ましい調製方法は、有機溶媒系中、触媒量の 4 - ジメチルアミノピリジンの存在下で、出発原料 N - フタロイル - L - グルタミンをカルボニルジイミダゾールなどの環化剤と反応させ、続いて固体無水結晶性 型サリドマイドを単離することを含む。

【 0 0 9 8 】

本発明者らは、反応混合物が 3 0 ~ 1 0 0 の温度に加熱される場合に有利となることを見出した。しかし、反応混合物を 5 0 ~ 7 7 の温度に加熱することが最も有利であることが見出された。必要な加熱時間は 2 ~ 8 時間、最も好ましくは 5 ~ 8 時間であることが見出された。

【 0 0 9 9 】

固体無水結晶性 型サリドマイドを単離するために、反応混合物を 5 ~ 3 0 の温度に冷却することが有利であることも見出された。反応混合物を 2 5 ~ 3 0 の温度に冷却することが最も有利であることが見出された。

【 0 1 0 0 】

本発明の別の好ましい実施形態は、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを、結晶性 型サリドマイド、及び 型と 型との混合物からなる群より選択される出発原料から調製する方法であって、出発原料をジメチルスルホキシド (D M S O) に溶解するステップと、その混合物を、懸濁された 型の種結晶を含有するメタノールに添加するステップと、純粋な固体無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップと、を含む方法を提供する。本発明者らは、反応混合物を 3 0 ~ 8 0 の温度に加熱することが有利であるが、反応混合物を 4 0 ~ 5 0 の温度に加熱することが最も有利であることを見出した。

【 0 1 0 1 】

固体無水結晶性 型サリドマイドを単離するために、反応混合物を 5 ~ 4 0 の温度に冷却することが有利であることも見出された。反応混合物を 3 5 ~ 4 0 の温度に冷却することが最も有利であることが見出された。

【 0 1 0 2 】

無水 型サリドマイドを調製する方法の好ましい実施形態において、得られた無水結晶性 型の単離ステップは、ろ過に続いて単離された固体をメタノール、エタノール、1 - プロパノール、2 - プロパノール、1 - ブタノール、及び 2 - ブタノールからなる群より選択される C ₁ ~ C ₄ 脂肪族アルコール、最も好ましくはメタノールで洗浄するサブステップによって完結する。

【 0 1 0 3 】

10

20

30

40

50

無水 型サリドマイドの好ましい調製方法は、出発原料N-フタロイル-L-グルタミンを、有機溶媒系中、触媒量の4-ジメチルアミノピリジンの存在下でカルボニルジイミダゾールなどの環化剤と反応させるステップと、反応混合物を約50～約100、最も好ましくは約70～約75の温度に加熱するステップと、無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップと、を含む。好ましくは固体無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップは、減圧蒸留により有機溶媒系を除去するサブステップと、メタノール、水、アセトン及びそれらの混合物からなる群より選択される第二の溶媒を添加するサブステップと、無水結晶性 型サリドマイドを単離するサブステップと、を含む。

【0104】

本発明の別の好ましい実施形態は、純粋な無水結晶性 型サリドマイドを、結晶性 型サリドマイド、結晶性 型サリドマイド、及び 型と 型との混合物からなる群より選択される出発原料から調製する方法であって、出発原料をジメチルホルムアミド(DMF)に溶解するステップと、反応混合物を約50～約100、最も好ましくは約70～約75の温度に加熱するステップと、無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップと、を含む方法を提供する。好ましくは固体無水結晶性 型サリドマイドを単離するステップは、減圧蒸留によりDMFを除去するサブステップと、メタノール、水、アセトン及びそれらの混合物からなる群より選択される第二の溶媒を添加するサブステップと、無水結晶性 型サリドマイドを単離するサブステップと、を含む。

【0105】

無水 型サリドマイドを調製する方法の好ましい実施形態において、得られた無水結晶性 型の単離ステップは、ろ過に続いて単離された固体を、メタノール、水、アセトン及びそれらの混合物からなる群より好ましくは選択される溶媒で洗浄するサブステップによって完結する。

【0106】

本発明の方法のいずれに関しても、その好ましい実施形態において、無水結晶形態(型又は 型のいずれか)の抽出の最終段階は、ろ過して洗浄された固体を一定重量まで乾燥させることを含む。好ましくは、乾燥は、減圧下(約100mmHg)、40～70の温度、最も好ましくは50～60の温度で実施される。

【0107】

本発明の別の好ましい実施形態は、本発明の無水 型又は無水 型サリドマイドを含有する医薬製剤である。

【0108】

本発明のさらに別の好ましい実施形態は、らい性結節性紅斑(ENL)(らい病の疼痛性合併症)の治療及び多発性骨髄腫(未熟な悪性血漿細胞が骨髄に蓄積し、最終的に骨髄を破壊する血液癌の一種)の治療のための上記医薬製剤の使用である。多発性骨髄腫の治療において、本発明のサリドマイドは、単独で、又は他の治療薬、例えばステロイド(例えば、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、プレドニゾン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、酢酸フルドロコルチゾン、酢酸デオキシコルチコステロン(DOCA)、アルドステロン)及び癌の治療に有用な他の化学療法剤(例えば、レナリドミド、メルファラン、ボルテゾミブ)と組み合わせて用いられてもよい。好ましい組み合わせとしては、例えば、デキサメタゾンと組み合わせたサリドマイド、メルファラン及びプレドニゾンと組み合わせたサリドマイドが挙げられる。

【0109】

本発明の医薬組成物は、有効成分に加えて1種以上の添加剤を含有してもよい。添加剤は様々な目的で組成物に添加される。賦形剤は、固体医薬組成物の嵩を増加させ、組成物を含有する医薬製剤を患者及び介助者により容易に取り扱わせることができる。固体組成物用の賦形剤としては、例えば、微結晶セルロース(例えば、アビセル(Avicel)(登録商標))、ミクロファインセルロース(microfine cellulose)、ラクトース、デンプン、アルファー化デンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、

10

20

30

40

50

砂糖、デキストラート (dextrose)、デキストリン、デキストロース、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、三塩基性リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、ポリメタクリラート (例えば、オードラジット (Eudragit) (登録商標))、塩化カリウム、粉末セルロース、塩化ナトリウム、ソルビトール、及びタルクが挙げられる。

【0110】

錠剤などの剤形に圧縮される固体医薬組成物は、加圧後に有効成分と他の添加剤との結合を支援することがその機能に含まれる添加剤を含んでもよい。固体医薬組成物のための結合剤としては、例えば、アカシア、アルギン酸、カルボマー (例えば、カルボポール (Carbopol) (登録商標))、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デキストリン、エチルセルロース、ゼラチン、グーガム、水素添加植物油、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース (例えば、クルセル (Klucel) (登録商標))、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (例えば、メトセル (Methocel) (登録商標))、液状グルコース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、メチルセルロース、ポリメタクリラート、ポビドン (例えば、コリドン (Koldidon) (登録商標))、プラスドン (Plasdone) (登録商標))、アルファー化デンプン、アルギン酸ナトリウム、及びデンプンが挙げられる。

【0111】

患者の胃における圧縮成形固体医薬組成物の溶解速度は、組成物への崩壊剤の添加によって上昇する可能性がある。崩壊剤としては、例えば、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム (例えば、アクジゾル (Ac-Di-Sol) (登録商標))、ブリメロース (Primelease) (登録商標))、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン (例えば、コリドン (登録商標))、ポリプラスドン (Polyplasdone) (登録商標))、グーガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム、粉末セルロース、アルファー化デンプン、アルギン酸ナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム (例えば、エキスプロタブ (Explatab) (登録商標))、及びデンプンが挙げられる。

【0112】

流動促進剤は、非圧縮成形固体組成物の流動性を改善して、投薬の正確度を改善するために添加することができる。流動促進剤として機能し得る添加剤としては、例えば、コロイド状二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプン、タルク、及び三塩基性リン酸カルシウムが挙げられる。

【0113】

錠剤などの剤形が、粉末組成物の圧縮成形によって生成される場合、その組成物はパンチ及びダイ (dye) による圧力に供される。いくつかの添加剤及び有効成分は、パンチ及びダイの表面に付着する傾向を有し、生成物に窪み及び他の表面凹凸を生じさせる可能性がある。滑沢剤は、付着を低減し、ダイからの生成物放出を容易にするために組成物に添加することができる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、水素添加ヒマシ油、水素添加植物油、鉛物油、ポリエチレングリコール、安息香酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリルフル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、及びステアリン酸亜鉛が挙げられる。

【0114】

着香剤及び香味増強剤は製剤をより患者の口に合うようにする。本発明の組成物に含まれ得る医薬生成物のための一般的な着香剤及び香味増強剤としては、例えば、マルトール、バニリン、エチルバニリン、メントール、クエン酸、フル酸、エチルマルトール、及び酒石酸が挙げられる。

【0115】

同じく固体及び液体組成物は、それらの外観を改善し、及び / 又は患者による生成物と

10

20

30

40

50

単位投与レベルの識別を容易にするために、任意の薬学的に許容し得る着色剤を用いて染色させてもよい。

【0116】

本発明の液体医薬組成物において、本発明による結晶性 型又は 型サリドマイド及び任意の他の固体添加剤を、水、植物油、アルコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール又はグリセリンなどの液体担体に溶解又は懸濁させる。

【0117】

液体医薬組成物は、組成物全体に、液体担体に可溶性でない有効成分又は他の添加剤を均一に分散させる乳化剤をさらに含んでもよい。本発明の液体組成物において有用となり得る乳化剤としては、例えば、ゼラチン、卵黄、カゼイン、コレステロール、アカシア、トラガカント、コンドルス、ペクチン、メチルセルロース、カルボマー、セトステアリルアルコール、及びセチルアルコールが挙げられる。

10

【0118】

本発明の液体医薬組成物は、生成物の口内感覚若しくは感覚受容性を改善し、及び/又は胃腸管の内層をコーティングする粘度増強剤を含有してもよい。そのような増強剤としては、例えば、アカシア、アルギン酸、ベントナイト、カルボマー、カルボキシメチルセルロースカルシウム又はナトリウム、セトステアリルアルコール、メチルセルロース、エチルセルロース、ゼラチン、グーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マルトデキストリン、ポリビニルアルコール、ポビドン、炭酸プロピレン、アルギン酸プロピレングリコール、アルギン酸ナトリウム、デンブングリコール酸ナトリウム、デンプントラガカント、及びキサンタンガムが挙げられる。

20

【0119】

ソルビトール、サッカリン、サッカリンナトリウム、スクロース、アスパルテーム、フルクトース、マンニトール及び転化糖などの甘味剤が、風味を改善するために添加されていてもよい。

【0120】

アルコール、安息香酸ナトリウム、ブチル化ヒドロキシトルエン、ブチル化ヒドロキシアニソール及びエチレンジアミンテトラ酢酸などの防腐剤及びキレート化剤が、貯蔵安定性を改善するために消化に安全なレベルで添加されていてもよい。

30

【0121】

本発明によれば、液体組成物は、グルコン酸、乳酸、クエン酸、酢酸、グルコン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム又は酢酸ナトリウムなどの緩衝剤を含有してもよい。

【0122】

添加剤及び使用量の選択は、経験、標準的な手順の考慮及び当該分野の参考文献に基づいて製剤専門家により容易に決定することができる。

【0123】

本発明の固体組成物としては、例えば、粉末、造粒物、凝集体及び圧縮組成物が挙げられる。投与量としては、例えば、経口、口腔、経直腸、非経口（例えば、皮下、筋肉内、静脈内）、吸入及び眼内投与に適した投与量が挙げられる。特定のケースにおける最も適した投与は、治療される状態の性質及び重症度に依存するであろうが、本発明の最も好ましい経路は経口である。投与量は、簡便には単位剤形で表されてもよく、医薬分野で周知の方法のいずれにより調製されてもよい。剤形としては、例えば、錠剤、粉末、カプセル、坐剤、サシェ、トローチ及びロゼンジのような固体剤形、並びに液状シロップ、懸濁液及びエリキシルが挙げられる。

40

【0124】

本発明の剤形は、ハード及びソフトシェルのいずれかの中に組成物、好ましくは、本発明の粉末又は造粒固体組成物を含有するカプセルであってもよい。シェルは、ゼラチンから生成されたものでもよく、場合により可塑化剤（例えば、グリセリン、ソルビトール）

50

、不透明化剤又は着色剤を含有してもよい。有効成分及び添加剤は、当技術分野で公知の方法により組成物及び剤形に製剤化されてもよい。

【0125】

錠剤形成又はカプセル充填のための組成物は湿式造粒により調製してもよい。湿式造粒において、粉末形態の有効成分及び添加剤のいくつか又はすべてをブレンドし、その後、液体、典型的には水の存在下でさらに混合して、粉末を細粒に凝集させる。その造粒物を、ふるいにかけ、及び／又は粉碎し、乾燥させ、その後、ふるいにかけ、及び／又は所望の粒径に粉碎する。造粒物は、その後、錠剤形成してもよく、或いは流動促進剤及び／又は滑沢剤などの他の添加剤を錠剤形成前に添加してもよい。

【0126】

錠剤形成組成物は、従来通り乾式造粒により調製されてもよい。例えば、有効成分及び添加剤のブレンドされた組成物は、スラグ (slug) 又はシートに圧縮し、その後、圧縮された細粒に破碎してもよい。圧縮された細粒は、次に打錠してもよい。

【0127】

乾式造粒の代わりに、ブレンドされた組成物を、直接加圧技術を用いて圧縮剤形に直接加圧してもよい。直接加圧で、細粒を含まない均一な錠剤が製造される。直接打錠に特に適した添加剤としては、例えば、微結晶セルロース、噴霧乾燥ラクトース、リン酸二カルシウム二水和物、及びコロイド状シリカが挙げられる。直接打錠におけるこれら及び他の添加剤の適当な使用は、直接打錠の特定の製剤検証 (formulation challenge) において経験及び技能を有する当業者に公知である。

【0128】

本発明のカプセル充填は、錠剤形成に関連して先に記載されたブレンド及び造粒のいずれを含んでもよいが、それらは最終的な錠剤形成ステップに供さない。

【0129】

さらなる実施形態において、本発明の組成物は1種又は複数の追加の有効成分をさらに含んでもよい。

【0130】

本発明の詳細、目的及び利点は、以下、非限定的な例に基づいてより詳細に説明される。

【実施例】

【0131】

本明細書の以後の実施例において用いられる用語「1体積」は、出発原料の各グラムあたり溶媒1m1が用いされることを意味する。適宜、用語「2体積」、「3体積」などが用いられる。

【0132】

[実施例1：N-フタロイル-L-グルタミンの調製]

ジメチルホルムアミド (DMF) (62m1) 中の無水フタル酸 (11.1g 又は 0.076mol) の懸濁液にL-グルタミン (10g 又は 0.067mol) を添加し、混合物を90～95の温度まで6～8時間(又は反応の完了まで)加熱した。反応が完了したら、過剰な溶媒を減圧下、65～70で留去した。残渣を25～30の温度まで冷却し、水(100m1)を添加した。溶液を塩酸水溶液(50%)で酸性化し、8～10時間攪拌した。得られたN-フタロイル-L-グルタミンをろ過により単離し、水に続いてメタノールで洗浄した。生成物を、最後に真空下(80～100mmHg)、55～60の温度で一定重量まで乾燥させて、オフホワイト色の固体を得た。

収量：9.5～11g(約52.9mol%)

【0133】

[実施例2：サリドマイド(型)の調製]

アセトニトリル(100m1)中のN-フタロイル-L-グルタミン(10g 又は 0.036mol)の懸濁液に、カルボニルジイミダゾール(7.65g 又は 0.047mol)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.016g 又は 1.3×10⁻³mol)を添

10

20

30

40

50

加し、反応混合物を 75 ~ 77 の温度まで加熱し、その温度を 6 ~ 8 時間（又は反応の完了まで）保持した。その後、反応混合物を 25 ~ 30 の温度まで放冷した。その後、固体生成物をろ過により単離し、メタノールで洗浄した。最後に生成物を真空下（約 100 mmHg）、50 ~ 55 の温度で一定重量まで乾燥させて、I 型サリドマイドを白色～オフホワイト色の固体として得た。

収量：6.5 ~ 7.0 g（約 70 mol %）

融解範囲：271 ~ 274

HPLC 純度：99.89%（面積百分率法による）

多形純度（XRPD による測定）：> 99.5%

DSC：274 に単一ピーク

10

【0134】

【実施例 3：サリドマイド（I 型）の調製】

アセトン（100 ml）中の N-フタロイル-L-グルタミン（10 g 又は 0.036 mol）の懸濁液に、カルボニルジイミダゾール（7.65 g 又は 0.047 mol）及び 4-ジメチルアミノピリジン（0.016 g 又は 1.3×10^{-3} mol）を添加し、反応混合物を 55 ~ 60 の温度まで 6 ~ 8 時間（又は反応の完了まで）加熱した。その後、反応混合物を 25 ~ 30 の温度まで放冷した。その後、固体生成物をろ過により単離し、メタノールで洗浄した。最後に生成物を真空下（約 100 mmHg）、50 ~ 55 の温度で一定重量まで乾燥させて、I 型サリドマイドを白色～オフホワイト色の固体として得た。

20

収量：6.0 ~ 6.5 g（約 65 mol %）

融解範囲：271 ~ 274

HPLC 純度：99.85%（面積百分率法による）

多形純度（XRPD による測定）：> 99.5%

DSC：273 に単一ピーク

20

【0135】

【実施例 4：サリドマイド（I 型）の調製】

テトラヒドロフラン（THF）と第三級ブチルメチルエーテル（TBME）との 1 : 1 (v/v) 混合物（100 ml）中の N-フタロイル-L-グルタミン（10 g 又は 0.036 mol）の懸濁液に、カルボニルジイミダゾール（7.65 g 又は 0.047 mol）及び 4-ジメチルアミノピリジン（0.016 g 又は 1.3×10^{-3} mol）を添加し、反応混合物を 65 ~ 70 の温度まで 6 ~ 8 時間（又は反応の完了まで）加熱した。その後、反応混合物を 25 ~ 30 の温度まで放冷した。その後、固体生成物をろ過により単離し、メタノールで洗浄した。最後に生成物を真空下（約 100 mmHg）、50 ~ 55 の温度で一定重量まで乾燥させて、I 型サリドマイドを白色～オフホワイト色の固体として得た。

30

収量：6.0 ~ 6.5 g（約 65 mol %）

融解範囲：271 ~ 274

HPLC 純度：99.85%（面積百分率法による）

多形純度（XRPD による測定）：> 99.5%

DSC：273 に単一ピーク

40

【0136】

【実施例 5：サリドマイド（I 型）を製造するためのサリドマイドの化学的精製】

化学的純度をさらに改善するために、実施例 2 ~ 4 に記載の方法の 1 つにより調製された I 型サリドマイド（10 g）を、ジメチルスルホキシド（DMSO）（50 ml 又は 5 体積）に溶解した。この溶液を、45 ~ 50 の温度の懸濁された I 型（実施例 2 ~ 4 により調製）の種結晶（投入されたサリドマイドの 1 ~ 5% w/w）を含有するメタノール（170 ml 又は 17 体積）に攪拌しながら緩やかに添加した。その後、混合物を 45 ~ 50 の温度でさらに 30 ~ 50 分間攪拌した。その後、反応混合物を 35 ~ 40 の温度まで緩やかに冷却してろ過した。固体をメタノールで洗浄し、真空ろ過した。最

50

後に、固体の純粋な生成物を真空下(約100mmHg)50～55の温度で一定重量まで乾燥させて、₁型サリドマイドを白色～オフホワイト色の固体として与えた。

収量：8.0～8.5g(約85%w/w)

融解範囲：271～273

HPLC純度：99.93%(面積百分率法による)

多形純度(XRPDによる測定)：>99.5%

DSC：273.4に単一ピーク

【0137】

[実施例6：サリドマイド(₁型)の調製]

ジメチルホルムアミド(DMF)(60ml)中のN-フタロイル-L-グルタミン(10g又は0.036mol)の懸濁液に、カルボニルジイミダゾール(7.65g又は0.047mol)及び4-ジメチルアミノピリジン(0.016g又は1.3×10⁻³mol)を添加し、反応混合物を70～75の温度まで7～8時間(又は反応の完了まで)加熱した。その後、加熱を停止させ、溶媒を減圧下で完全に留去した。その後、残留する材料に、メタノールと水との1:1(v/v)混合物(90ml又は9体積)を添加した。その後、得られた固体をろ過し、メタノールで洗浄した。最後に生成物を真空下(約100mmHg)、50～55の温度で一定重量まで乾燥させて、₁型サリドマイドを白色～オフホワイト色の固体として得た。

収量：7.0～8.0g(約80mol%)

融解範囲：275～277

HPLC純度：99.87%(面積百分率法による)

多形純度(XRPDによる測定)：>99.5%

DSC：276.1に単一ピーク

【0138】

[実施例7：サリドマイド(₁型)を製造するためのサリドマイドの化学的精製]

サリドマイド(₁型若しくは₂型のいずれか、又は₁型と₂型との混合物)(10g)をジメチルホルムアミド(DMF)(60ml又は6体積)に溶解し、70～75の温度まで30分間～2時間加熱した。その後、溶媒を減圧下(80～100mmHg)、65～70の温度で留去した。残留する塊にアセトンを添加してスラリーを生成させ、2時間攪拌した。その後、スラリーをろ過し、アセトンで洗浄した。その後、その固体を真空下(80～100mmHg)、55～60の温度で一定重量まで乾燥させて、₁型サリドマイドを白色～オフホワイト色の固体として得た。

収量：9.5g(95%w/w)

融解範囲：275～277

HPLC純度：99.89%(面積百分率法による)

多形純度(XRPDによる測定)：>99.5%

DSC：276.4に単一ピーク

【0139】

以上の実施例で製造されたサリドマイドのすべてが高い多形純度を有することが見出された。XRPD及びDSC分析では、実施例2、3、4及び5の製造物において検出可能なレベルの₁型が示されなかった。同じくXRPD及びDSC分析では、実施例6及び7の製造物において検出可能なレベルの₁型が示されなかった。

【0140】

本発明に関する以上の説明が単なる例示的なものであることは理解されよう。実施例は本発明の範囲を限定するものではない。本発明は添付の特許請求の範囲によってのみ規定され、本発明の範囲及び主旨を逸脱せずに様々な改良及び実施形態を行うことが可能である。

10

20

30

40

【図1】

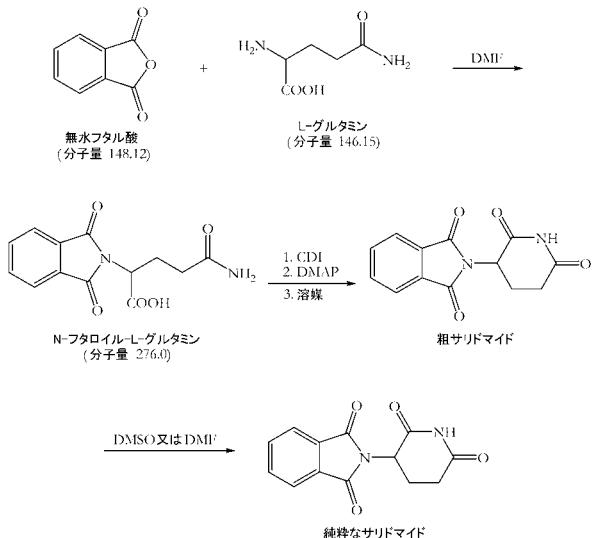


Figure 1

【図2-1】

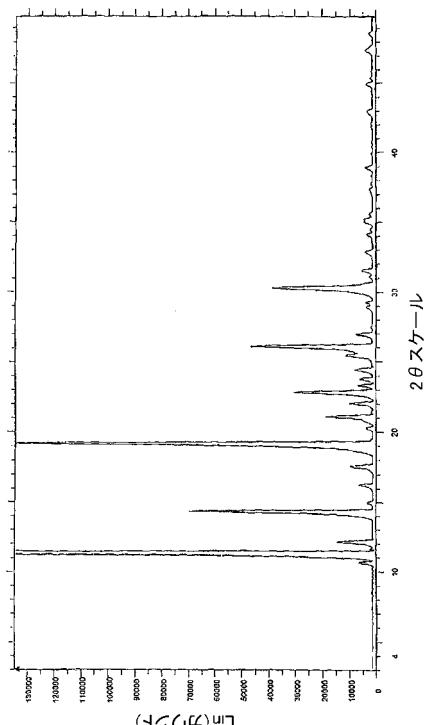


Figure 2

【図2-2】

```

#Batch1 file: YES
File: E:\D:\FFD\DATA21\X1100217006.dif
Revision: 0 by msudha [Menon Sudha], 17/02/2010 1:10:40 PM
[8689050538283bf723b9ad30f1309f703269be4f56]
SampleId: M060/2749/59NS1
Measured on 17/02/2010 12:52:11 PM
Anode: Cu - Wavelength 1: 1.54050 Wavelength 2: 1.54049 (Rel Intensity:
0.500)
Type: Coupled 3.000 to 48.659 StepSize: 0.050 StepTime: 156.0
Smoothing width: N.A. Threshold: N.A.
Num. GoniOn d Int/I*Max h k
1 10.6205 0.32315 6299 2.0
2 11.2023 7.0557 32490 100.0
3 11.6685 7.57792 1620 1.5
4 12.1370 7.28641 14314 4.4
5 14.2938 6.19144 69708 21.5
6 14.9885 5.90601 3116 1.0
7 16.2237 5.45901 6249 1.9
8 17.5337 5.054 9497 2.9
9 19.1537 4.63004 139460 42.9
10 20.2472 4.38237 3383 1.0
11 20.7332 4.28074 430 1.3
12 21.1023 4.20669 18467 5.7
13 21.4762 4.13429 1568 0.5
14 22.0232 4.03283 9617 3.0
15 22.8195 3.89553 30159 9.3
16 23.2420 3.76565 6249 1.5
17 23.1495 3.74313 5889 1.8
18 24.4103 3.64359 7830 2.4
19 25.4696 3.4944 11159 3.4
20 26.1045 3.41083 46334 14.3
21 26.9492 3.30581 7183 2.2
22 27.5198 3.23854 1371 0.4
23 28.9159 3.09528 3284 1.0
24 29.2579 3.04399 3280 1.0
25 30.3242 2.94513 38384 11.8
26 31.0895 2.87434 2158 0.7
27 31.5403 2.83429 5078 1.6
28 32.8700 2.7226 3772 1.2
29 34.1146 2.62607 3153 1.0
30 34.4472 2.5852 1947 0.6
31 35.1930 2.54761 6453 1.3
32 35.6152 2.51879 2251 0.7
33 37.1039 2.42107 1524 0.5
34 37.3449 2.406 2157 0.7
35 37.7664 2.38012 1376 0.4
36 38.3507 2.34519 1361 0.9
37 38.9302 2.3116 3648 1.1
38 39.9234 2.25635 1293 0.4
39 42.0993 2.14663 1565 0.5
40 43.0045 2.10156 2869 0.9
41 44.9549 2.01401 3353 1.0
42 45.4119 1.99559 1788 0.6
43 45.9302 1.97427 1379 0.4
44 47.4589 1.91418 3713 1.1
45 48.6635 1.86957 2398 0.7

```

Figure 2 (続き)

【図3-1】

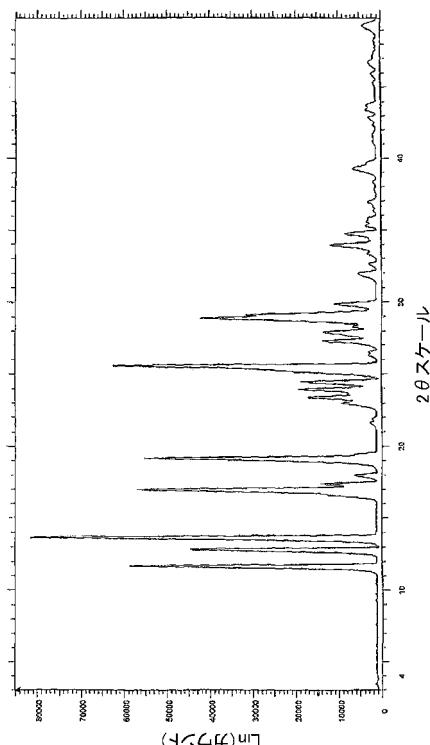


Figure 3

【図3-2】

```

Part11 file: YES
File: F:\DIFFDAT21\x1100305005.dif
Revision 1 by brandas [Bansode Ramdas], 05/03/2010 5:13:33 PM
{e139ef2ed68a91a24d93893a1099db27963c27aa}
Sample Id: H069/2651/578
Measured on 05/03/2010 4:33:46 PM
Anode: Cu - Wavelength 1: 1.54060 Wavelength 2: 1.54439 (Rel Intensity: 0.500)
Type: Coupled 3.000 to 49.862 StepSize: 0.049 StepTime: 156.0
Smoothing width: N.A. Threshold: N.A.

Num. Goniio d Int/Imax h k l
1 3.4092 25.9195 120 1.5
2 3.5974 22.6527 998 1.1
3 4.7241 18.6891 1051 1.0
4 5.3258 16.5831 1001 1.2
5 5.6902 15.5191 1012 1.2
6 6.0925 14.4951 985 1.2
7 6.3310 13.8838 1024 1.3
8 7.0146 12.5915 1097 1.3
9 7.2171 11.8818 1046 1.3
10 7.5917 11.6826 1035 1.0
11 7.8000 11.3754 1045 1.3
12 8.0591 10.9619 1015 1.2
13 8.3443 10.5878 1056 1.3
14 8.6412 10.2247 1068 1.3
15 8.8116 10.0273 1038 1.3
16 9.2887 9.51334 1712 1.5
17 9.6992 9.11165 1099 1.3
18 10.0453 8.19496 1063 1.3
19 10.4053 8.19496 1063 1.3
20 10.6701 8.20462 1057 1.3
21 11.6251 7.60607 58856 72.0
22 12.7787 6.92135 44532 34.5
23 13.6070 6.50238 81728 100.0
24 14.0350 6.30501 1100 1.3
25 14.3319 6.17505 1012 1.2
26 14.8220 5.97193 1170 1.4
27 15.1322 5.81008 1062 1.3
28 15.3362 5.70186 998 1.2
29 15.8340 5.5925 244 1.2
30 16.5052 5.36524 12202 14.9
31 16.9221 5.23354 56929 69.7
32 17.3660 5.10924 13979 17.1
33 17.8590 4.93225 5973 7.3
34 19.1196 4.63821 55307 67.7
35 19.8742 4.46378 995 1.2
36 20.5013 4.24553 1013 1.2
37 20.5013 4.24553 1013 1.2
38 21.5750 4.11558 2404 2.9
39 21.9030 4.05867 1984 2.4
40 22.2494 3.93232 984 1.2
41 22.9770 3.86753 9187 11.2
42 23.3785 3.80201 16887 20.7

```

Figure 3 (続き)

【図3-3】

```

Part11 file: YES
File: F:\DIFFDAT21\x1100305005.dif
Revision 1 by brandas [Bansode Ramdas], 05/03/2010 5:13:33 PM
{e139ef2ed68a91a24d93893a1099db27963c27aa}
Num. Goniio d Int/Imax h k l
43 23.9374 3.71755 13135 23.4
44 24.4430 3.63879 10653 22.6
45 25.1195 3.54223 21786 26.7
46 25.5561 3.40235 62599 76.6
47 26.1718 3.39076 2570 3.1
48 26.4879 3.36232 2619 3.2
49 27.1206 3.35566 13226 16.3
50 27.9001 3.19436 13348 16.3
51 28.3360 3.14709 6328 1.7
52 28.8942 3.03755 42245 51.7
53 29.0708 3.06836 31599 39.7
54 29.8876 2.98715 10815 13.2
55 30.4628 2.93194 1005 1.2
56 31.9717 2.79703 5068 6.2
57 32.6144 2.74336 2577 3.2
58 33.3531 2.68427 3020 3.7
59 33.9680 2.63707 11751 14.4
60 34.7564 2.57918 6161 10.0
61 35.3066 2.54005 3400 4.2
62 35.5905 2.52048 3135 3.8
63 35.8576 2.50231 2755 3.4
64 36.3172 2.47169 1443 1.8
65 36.6494 2.45005 1558 1.9
66 36.9313 2.43199 2677 3.3
67 37.6072 2.37764 1305 1.6
68 38.3399 2.34508 1506 1.8
69 39.2969 2.29087 6283 7.7
70 39.7174 2.26758 3178 3.9
71 40.2239 2.24019 1054 1.3
72 40.5378 2.22356 1054 1.3
73 41.2069 2.18999 1584 1.9
74 41.5779 2.17031 1713 2.1
75 42.3045 2.13085 1592 1.9
76 42.8878 2.10701 2693 3.3
77 43.4669 2.08027 3345 4.1
78 43.7938 2.06569 3114 3.6
79 44.2700 2.04437 959 1.2
80 44.6149 2.02937 1000 1.2
81 45.1607 2.00651 1272 1.6
82 45.3709 1.9973 1484 1.8
83 45.9930 1.97172 1839 2.2
84 46.8230 1.93866 2582 5.2
85 47.2070 1.9230 1554 1.9
86 47.6329 1.90008 1026 1.3
87 48.3245 1.88189 1223 1.5
88 49.3806 1.84409 3840 4.7

```

Figure 3 (続き)

【図4】

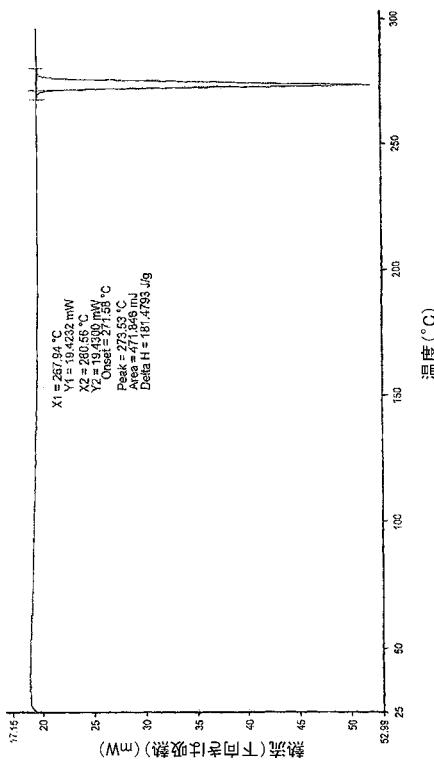


Figure 4

【図5】

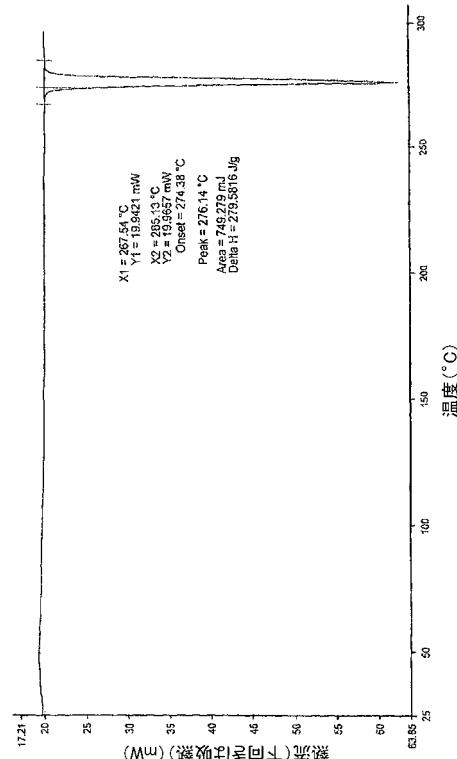


Figure 5

【図6】

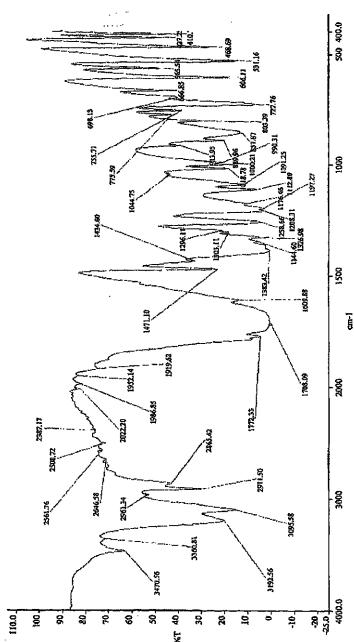


Figure 6

【図7】

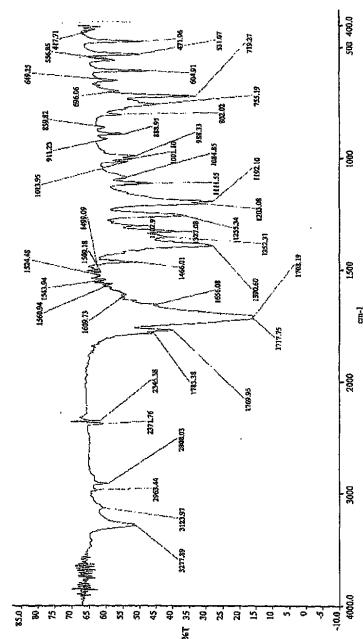


Figure 7

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/GB2011/051078

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/04 A61K31/454 A61P29/00 A61P37/00 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
--

EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/035378 A2 (MATRIX LAB LTD [IN]; RAY PURNA CHANDRA [IN]; TUMMANEPALLY JAGAN MOHANA) 27 March 2008 (2008-03-27) claim 1; example 3 -----	1-4,9, 10,13-24
A	REEPMEYER J C ET AL: "Characterization and crystal structure of two polymorphic forms of racemic thalidomide", JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, PERKIN TRANSACTIONS 2, CHEMICAL SOCIETY. LETCHWORTH, GB, 1 January 1994 (1994-01-01), pages 2063-2067, XP008140649, ISSN: 1472-779X, DOI: 10.1039/P29940002063 cited in the application the whole document ----- -/-	1-12

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.
--

<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
--

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report
--

29 August 2011

07/09/2011

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016
--

Authorized officer

Hass, Christian

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2011/051078

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CARINI J P ET AL: "Solid state evaluation of some thalidomide raw materials", INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 372, no. 1-2, 8 May 2009 (2009-05-08), pages 17-23, XP026048683, ISSN: 0378-5173, DOI: 10.1016/J.IJPHARM.2008.12.034 [retrieved on 2009-01-04] cited in the application the whole document -----	1-12
A	CARINI J P ET AL: "Investigação Preliminar Avaliando a Influência dos Processos de Compactação e Trituração em Relação às Propriedades Cristalinas e Polimórficas da Talidomida", LATIN AMERICAN JOURNAL OF PHARMACY, vol. 28, no. 2, 1 January 2009 (2009-01-01), pages 226-233, XP008141642, Buenos Aires, AR ISSN: 0326-2383 the whole document -----	1-12
A	EP 1 602 654 A1 (ANTIBIOTICOS SPA [IT]) 7 December 2005 (2005-12-07) claims; examples & AU 2005 202 345 A1 (ANTIBIOTICOS SPA) 15 December 2005 (2005-12-15) cited in the application -----	13-18, 30-35
A	WO 2009/083724 A1 (CIPLA LTD [IN]; CURTIS PHILIP ANTHONY [GB]; RAO DHARMARAJ RAMACHANDRA) 9 July 2009 (2009-07-09) cited in the application claims; examples -----	13-18, 30-35
A	EP 1 004 581 A2 (CELGENE CORP [US]) 31 May 2000 (2000-05-31) cited in the application example 11 -----	13-18, 30-35
A	GB 768 821 A (GRUENENTHAL CHEMIE) 20 February 1957 (1957-02-20) cited in the application examples 3, 4, 6, 10 -----	13-15, 30-32
X	Anonymous: "Übersetzung der "Product Information" (Produktinformation) zu Thalidomide Pharmion 50mg Hartkapseln - Version 1", 23 August 2004 (2004-08-23), XP000002657634, pages 1-9, page 3, paragraph 4.1 - paragraph 4.2 -----	60, 62, 64-67

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2011/051078

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
WO 2008035378	A2	27-03-2008		NONE		
EP 1602654	A1	07-12-2005	AU	2005202345 A1	15-12-2005	
			JP	2005343895 A	15-12-2005	
			US	2005272934 A1	08-12-2005	
WO 2009083724	A1	09-07-2009		NONE		
EP 1004581	A2	31-05-2000	DK	1004572 T3	10-07-2006	
			EP	1004580 A2	31-05-2000	
			EP	1004572 A2	31-05-2000	
GB 768821	A	20-02-1957	CY	199 A	31-05-1960	

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ゴレ, ビナヤク, ゴヴィンド

インド, 410208 マハーラーシュトラ, ディストリクト ライガッド, パンヴェル, タロージャ, エム.アイ.ディー.シー. インダストリアル エステート, プロット 1 エー/2, ケアオヴ マイラン インディア プライヴェート リミテッド

(72) 発明者 シュクラ, ヴィナイ, クマール

インド, 410208 マハーラーシュトラ, ディストリクト ライガッド, パンヴェル, タロージャ, エム.アイ.ディー.シー. インダストリアル エステート, プロット 1 エー/2, ケアオヴ マイラン インディア プライヴェート リミテッド

(72) 発明者 パティル, マドゥカル

インド, 410208 マハーラーシュトラ, ディストリクト ライガッド, パンヴェル, タロージャ, エム.アイ.ディー.シー. インダストリアル エステート, プロット 1 エー/2, ケアオヴ マイラン インディア プライヴェート リミテッド

(72) 発明者 メクデ, サンディープ

インド, 410208 マハーラーシュトラ, ディストリクト ライガッド, パンヴェル, タロージャ, エム.アイ.ディー.シー. インダストリアル エステート, プロット 1 エー/2, ケアオヴ マイラン インディア プライヴェート リミテッド

F ターム(参考) 4C063 AA01 BB02 CC11 DD07 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC22 GA07 MA01 MA04 NA02 NA20
ZA36 ZA89 ZB07 ZB11 ZB26