

(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 I		テーマコード (参考)
C 0 7 D 4 0 1 / 0 4	(2006.01)	C 0 7 D 4 0 1 / 0 4	C S P	4 C 0 6 3
A 6 1 P 3 7 / 0 2	(2006.01)	A 6 1 P 3 7 / 0 2		4 C 0 8 6
A 6 1 P 2 9 / 0 0	(2006.01)	A 6 1 P 2 9 / 0 0		
A 6 1 P 9 / 0 0	(2006.01)	A 6 1 P 9 / 0 0		
A 6 1 P 1 7 / 0 0	(2006.01)	A 6 1 P 1 7 / 0 0		
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
(86) (22) 出願日	平成23年6月9日 (2011.6.9)		ジェネリクス・[ユーケー]・リミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成25年2月7日 (2013.2.7)		イギリス・E N 6・1 A G・ハートフォー
(86) 国際出願番号	PCT/GB2011/051078		ドシャー・ポッターズ・バー・ダーケス・
(87) 国際公開番号	W02011/154739		レーン・アルバニー・ゲート・(番地なし
(87) 国際公開日	平成23年12月15日 (2011.12.15))
(31) 優先権主張番号	1758/MUM/2010	(74) 代理人	100107456
(32) 優先日	平成22年6月9日 (2010.6.9)		弁理士 池田 成人
(33) 優先権主張国	インド (IN)	(74) 代理人	100123995
			弁理士 野田 雅一
		(74) 代理人	100148596
			弁理士 山口 和弘

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
- (ii) 99%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (iii) 99.5%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (iv) 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
- (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) 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 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
- (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、

20

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
- (ii) 99%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (iii) 99.5%以上の多形純度を有する、及び/又は
- (iv) 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
- (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) 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、

40

請求項 5 に記載の無水結晶性 型サリドマイド。

【請求項 7】

50

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
- (xii) 99.9%以上の多形純度を有する、

20

30

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
- (xii) 99.9%以上の多形純度を有する、

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

ブと、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 - 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 - 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 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。

【請求項 35】

触媒が、4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P)、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。

30

【請求項 36】

触媒が 4 - ジメチルアミノピリジン (DMA P) 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

ブと、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。

10

【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。

20

【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】

30

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】

40

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。

50

【請求項 58】

第二の溶媒がメタノールと水との混合物である、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 59】

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 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。

【請求項 60】

(i) 薬剤における使用、及び / 又は

(ii) 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

(iii) らい性結節性紅斑 (ENL) の治療、及び / 又は

(iv) 多発性骨髄腫の治療

のための、請求項 1～4、9、10若しくは50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。

10

【請求項 61】

(i) 薬剤における使用、及び / 又は

(ii) 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

(iii) らい性結節性紅斑 (ENL) の治療、及び / 又は

(iv) 多発性骨髄腫の治療

のための、請求項 5～8、11、12若しくは59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。

20

【請求項 62】

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 63】

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 64】

らい性結節性紅斑 (ENL) の治療のための医薬の製造における、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 型サリドマイドの使用、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 型サリドマイドの使用、或いは請求項 62又は63に記載の医薬組成物の使用。

40

【請求項 65】

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、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 型サリドマイドの使用、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 型サリドマイドの使用、或いは請求項 62又は63に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 66】

らい性結節性紅斑 (ENL) を治療する方法であって、請求項 1～4、9、10、50

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】

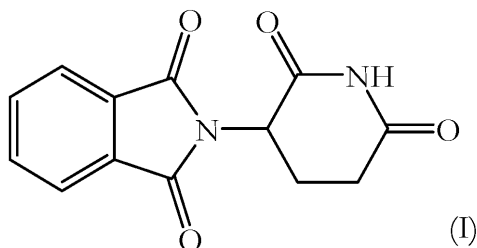
【0002】

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。EMA 報告書 (EMA / 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・グリュネンタール社 (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】

欧州特許第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。

10

【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。

20

【0008】

国際公開第2009/083724号パンフレットにおいて、シブラ社(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。

30

【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。

40

【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

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に影響を及ぼす可能性があり、バイオアベイラビリティ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より良好なバイオアベイラビリティ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 型又は 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。

【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 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 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 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。

50

【 0 0 2 0 】

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。

【 0 0 2 1 】

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。

【 0 0 2 2 】

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。

【 0 0 2 3 】

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。

【 0 0 2 4 】

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。

【 0 0 2 5 】

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。

【 0 0 2 6 】

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-ピリジニウムヨード、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。

【 0 0 2 7 】

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。

【 0 0 2 8 】

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（DMAPI）、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（DMAPI）である。

【 0 0 2 9 】

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。

【 0 0 3 0 】

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

10

20

30

40

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。

【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。

【0042】

本発明の第六の態様は、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、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。

【 0 0 4 3 】

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。

【 0 0 4 4 】

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

【 0 0 4 5 】

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 - ピリジニウムヨード、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

【 0 0 4 6 】

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。

【 0 0 4 7 】

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 (DMAPI)、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 (DMAPI)である。

30

【 0 0 4 8 】

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。

【 0 0 4 9 】

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。

【 0 0 5 0 】

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

【 0 0 5 1 】

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。

【 0 0 5 2 】

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。

【 0 0 5 3 】

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。

【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。

30

【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】

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、DMF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（ENL）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（ENL）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（ENL）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。

【0077】

本発明の第十七の態様は、らい性結節性紅斑（ENL）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。

【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。

【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。

【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XRPD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XRPD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XRPD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XRPD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XRPD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FTIR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FTIRスペクトル。

【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。

【 0 0 8 3 】

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 (D S C)、X線回折 (X R P D) 及びフーリエ変換赤外分光法 (F T I R) 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X R P D法により行われた。

【 0 0 8 4 】

開発中、本発明者らは、D S C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D S Cサーモグラムを図4 (F i g u r e 4) 及び図5 (F i g u r e 5) に示す。

10

【 0 0 8 5 】

D S Cサーモグラムは、パーキンエルマーピリス6 (P e r k i n E l m e r P y r i s 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。

【 0 0 8 6 】

本発明者らは、X R P D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を見出した。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 (F i g u r e 2) 及び図3 (F i g u r e 3) に示す。

【 0 0 8 7 】

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 ° 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 ° 2 に特徴的ピークを含む。

20

【 0 0 8 8 】

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 ° 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 ° 2 に特徴的ピークを含む。

30

【 0 0 8 9 】

X R P D分析は、ブルカー・D8アドバンス (B r u k e r D 8 A d v a n c e) 回折装置で、Cu K 1線源を用いて実施された。ディフラクトグラムは、3 ° ~ 50 ° 2 の角度範囲を0.05 ° 2 の段階で、段階あたり156秒の測定時間で回収された。

【 0 0 9 0 】

さらに、F T I Rにおいて、本発明の結晶形態のサリドマイドが、図6 (F i g u r e 6) 及び図7 (F i g u r e 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。

【 0 0 9 1 】

無水型のF T I R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F T I R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

【 0 0 9 2 】

F T I Rスペクトルは、パーキンエルマースペクトラム B X I I (P e r k i n E l m e r S p e c t r u m B X I I) 分光光度計で、400 ~ 4000 cm⁻¹ の範囲で記録された。I R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。

【 0 0 9 3 】

50

化学的純度は逆相高速液体クロマトグラフィー（HPLC）により測定された。HPLC純度の結果は、波長218nmのウォーターズW2487（Waters W2487）UV検出器を具備し、分離がL1C-18逆相カラムを用いて実施される、ウォーターズE-2695 HPLCシステムを用いて回収された。

【0094】

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。

【0095】

本発明の好ましい実施形態を以下に記載する。

【0096】

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（Figure 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（DMF）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（DMAP）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（CDI）と反応させて環化を完了させ、サリドマイドを与える。

【0097】

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。

【0098】

本発明者らは、反応混合物が30～100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50～77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。

【0099】

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5～30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25～30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。

【0100】

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（DMSO）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30～80の温度に加熱することが有利であるが、反応混合物を40～50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。

【0101】

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5～40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35～40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。

【0102】

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C₁～C₄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。

【0103】

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。

10

【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。

20

【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 100 mmHg)、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。

30

【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 (DOC A)、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

40

【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、アビスル (Avicel) (登録商標))、マイ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、

50

砂糖、デキストラート (d e x t r a t e s)、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 (E u d r a g i t) (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。

【 0 1 1 0 】

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 (C a r b o p o l) (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、グアーガム、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 (K l u c e l) (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 (M e t h o c e l) (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 (K o l l i d o n) (登録商標))、プラスドン (P l a s d o n e) (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。

10

【 0 1 1 1 】

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 (A c - D i - S o l) (登録商標))、プリメロース (P r i m e l l o s e) (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 (P o l y p l a s d o n e) (登録商標))、グアーガム、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、デンプングリコール酸ナトリウム (例えば、エキスプロタブ (E x p l o t a b) (登録商標))、及びデンプンが挙げられる。

20

【 0 1 1 2 】

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。

30

【 0 1 1 3 】

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 (d y e) 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、鉱物油、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、ステアリルフマル酸ナトリウム、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。

40

【 0 1 1 4 】

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、フマル酸、エチルマルトール、及び酒石酸が挙げられる。

【 0 1 1 5 】

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

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、グアーガム、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、デンプ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、ふるいにかけて、及び／又は粉碎し、乾燥させ、その後、ふるいにかけて、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1mlが用いら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) (62 ml) 中の無水フタル酸 (11.1 g 又は 0.076 mol) の懸濁液に L-グルタミン (10 g 又は 0.067 mol) 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 (100 ml) 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 ~ 100 mmHg)、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 ~ 11 g (約 52.9 mol %)

【0133】

[実施例2：サリドマイド (型) の調製]

アセトニトリル (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

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、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（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、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

【0135】

[実施例 4：サリドマイド（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、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（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 100 mmHg）50 ～ 55 の温度で一定重量まで乾燥させて、Ⅱ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 ～ 8.5 g（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（Ⅱ型）の調製]

ジメチルホルムアミド（DMF）（60 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 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（90 ml 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 100 mmHg）、50 ～ 55 の温度で一定重量まで乾燥させて、Ⅱ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 ～ 8.0 g（約 80 mol %）

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（Ⅱ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（Ⅱ型若しくはⅢ型のいずれか、又はⅡ型とⅢ型の混合物）（10 g）をジメチルホルムアミド（DMF）（60 ml 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 ～ 100 mmHg）、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 ～ 100 mmHg）、55 ～ 60 の温度で一定重量まで乾燥させて、Ⅱ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：9.5 g（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Ⅱ型が示されなかった。同様に 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Ⅱ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。

【図 1】

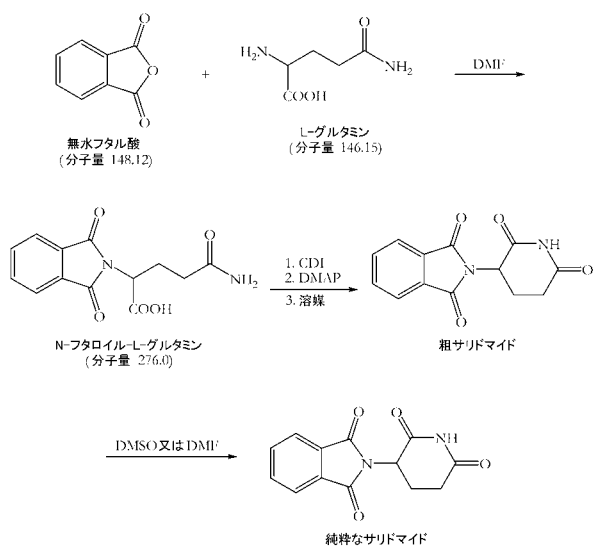


Figure 1

【図 2 - 1】

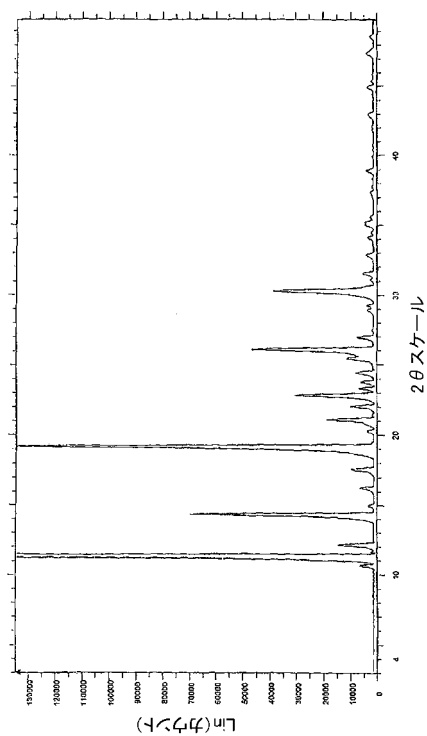


Figure 2

【図 2 - 2】

Part11 file: YES
 File: E:\DIFFDAT21\X1100217006.dif
 Revision 1 by msudha [Menon Sudha], 17/02/2010 1:10:40 PM
 [86690538828bf723baed3af1309b703268be4f96]
 Sample id: M060/2749/59WS1
 Measured on: 17/02/2010 12:52:11 PM
 Anode: Cu - Wavelength 1: 1.54060 Wavelength 2: 1.54439 (Rel Intensity: 0.500)
 Type: Coupled 3.000 to 45.859 StepSize: 0.050 StepTime: 156.0
 Smoothing width: N.A. Threshold: N.A.

Num.	2θ	d	I	I/Imax	h	k
1	10.6205	8.32315	6349	2.0		
2	11.2976	7.8257	324960	100.0		
3	11.6685	7.57792	1620	0.5		
4	12.1370	7.28681	14314	4.4		
5	14.2938	6.19144	69708	21.5		
6	14.9895	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	4360	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	22.6196	3.89385	30159	9.3		
16	23.2927	3.81582	6334	1.9		
17	23.7496	3.74343	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	3.05528	3284	1.0		
24	29.2579	3.04999	3280	1.0		
25	30.3242	2.94513	38384	11.8		
26	31.0896	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	34.4853	2.59869	1947	0.6		
31	35.1990	2.54761	4153	1.3		
32	35.6152	2.51879	2251	0.7		
33	37.1039	2.42187	1524	0.5		
34	37.3449	2.406	2197	0.7		
35	37.7664	2.38012	1376	0.4		
36	38.3507	2.34519	1361	0.4		
37	38.9302	2.3116	3648	1.1		
38	39.9234	2.25635	1293	0.4		
39	42.0993	2.14063	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】

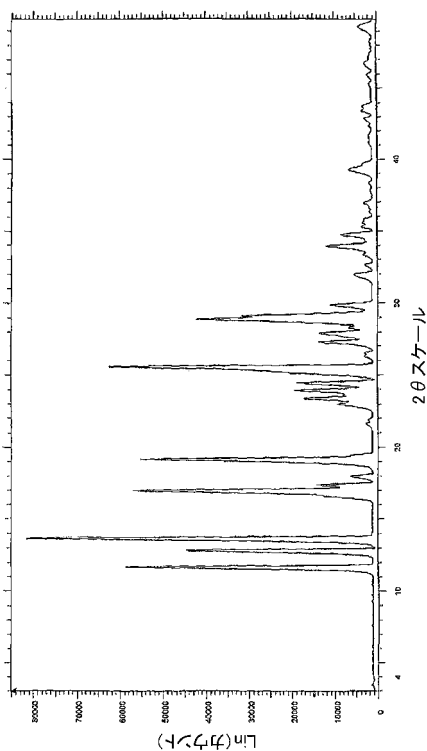


Figure 3

【図 3 - 2】

Part11 file: YES
 File: F:\DIFFDATA21\X1100305005.dif
 Revision 1 by bramdas [Bansode Ramdas], 05/03/2010 5:13:33 PM
 [a139e2ed68a91a24d93893a1099db27963c27aa]
 Sample Id: M068/2661/576
 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.	Gonio	d	Int I/Imax	h	k	l
1	3.4662	25.3185	1233	1.1		
2	3.8374	22.6527	928	1.1		
3	4.7244	18.6891	1051	1.3		
4	5.3258	16.5801	1001	1.2		
5	5.6902	15.5192	1012	1.2		
6	6.0925	14.4951	985	1.2		
7	6.3610	13.8838	1024	1.3		
8	7.0146	12.5915	1097	1.3		
9	7.3110	12.0818	1075	1.3		
10	7.5977	11.6265	1135	1.4		
11	7.8000	11.3254	1045	1.3		
12	8.0591	10.9619	1015	1.2		
13	8.3443	10.5879	1058	1.3		
14	8.6412	10.2247	1068	1.3		
15	8.8136	10.0273	1038	1.3		
16	9.2887	9.51234	1212	1.5		
17	9.6992	9.11165	1099	1.3		
18	10.0763	8.77147	1024	1.3		
19	10.4053	8.49486	1063	1.3		
20	10.6701	8.20462	1057	1.3		
21	11.6251	7.60607	5856	72.0		
22	12.7787	6.92135	44532	94.5		
23	13.6070	6.50238	81728	100.0		
24	14.0350	6.30501	1109	1.3		
25	14.3319	6.17505	1012	1.2		
26	14.8220	5.97195	1170	1.4		
27	15.1549	5.84152	1062	1.3		
28	15.5202	5.70186	998	1.2		
29	15.8340	5.5925	944	1.2		
30	16.5092	5.36524	12202	14.9		
31	16.9221	5.23524	56929	69.7		
32	17.3660	5.10826	13979	17.1		
33	17.9590	4.93525	5971	7.3		
34	19.1196	4.63821	55307	67.7		
35	19.8742	4.46378	999	1.2		
36	20.3206	4.36671	1013	1.2		
37	20.9071	4.27535	1056	1.2		
38	21.5750	4.11558	2404	2.9		
39	22.9038	4.05867	1984	2.4		
40	22.2494	3.99232	984	1.2		
41	22.9700	3.96153	9187	11.2		
42	23.3785	3.89201	16887	20.7		

Figure 3 (続き)

【図 3 - 3】

Part11 file: YES
 File: F:\DIFFDATA21\X1100305005.dif
 Revision 1 by bramdas [Bansode Ramdas], 05/03/2010 5:13:33 PM
 [a139e2ed68a91a24d93893a1099db27963c27aa]

Num.	Gonio	d	Int I/Imax	h	k	l
43	23.9174	3.71755	19135	23.4		
44	24.4430	3.63879	18653	22.6		
45	25.1195	3.5423	21786	26.7		
46	25.5561	3.48276	62599	76.6		
47	26.2618	3.39076	2570	3.1		
48	26.4879	3.36232	2619	3.2		
49	27.2868	3.26566	13326	16.3		
50	27.9091	3.19436	13348	16.3		
51	28.3360	3.14709	6328	7.7		
52	28.8942	3.08755	42245	51.7		
53	29.0788	3.06836	31599	38.7		
54	29.8876	2.98715	10815	13.2		
55	30.4638	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	34.7544	2.57918	8141	10.0		
61	35.3066	2.54009	3400	4.2		
62	35.5905	2.52048	3135	3.8		
63	35.8576	2.50121	2755	3.4		
64	36.3172	2.47159	1443	1.8		
65	36.6492	2.45005	1558	1.9		
66	36.9313	2.43199	2677	3.3		
67	37.8072	2.37764	1305	1.6		
68	38.3389	2.34508	1506	1.8		
69	39.2969	2.29087	6283	7.7		
70	39.7174	2.26758	3178	3.9		
71	40.2839	2.24019	1054	1.3		
72	40.5378	2.22356	1054	1.3		
73	41.2069	2.18899	1584	1.9		
74	41.5779	2.17031	1713	2.1		
75	42.3845	2.13085	1592	1.9		
76	42.8878	2.10701	2693	2.3		
77	43.4669	2.08027	3345	4.1		
78	43.7938	2.06549	3114	3.6		
79	44.2700	2.04437	959	1.2		
80	44.6149	2.02937	1000	1.2		
81	45.1607	2.0061	1272	1.6		
82	45.3709	1.9973	1484	1.8		
83	46.4930	1.97172	1839	2.2		
84	46.8230	1.93868	2582	3.2		
85	47.2070	1.92308	1554	1.8		
86	47.6329	1.90008	1026	1.3		
87	48.3245	1.88188	1223	1.5		
88	49.3806	1.84409	3840	4.7		

Figure 3 (続き)

【図 4】

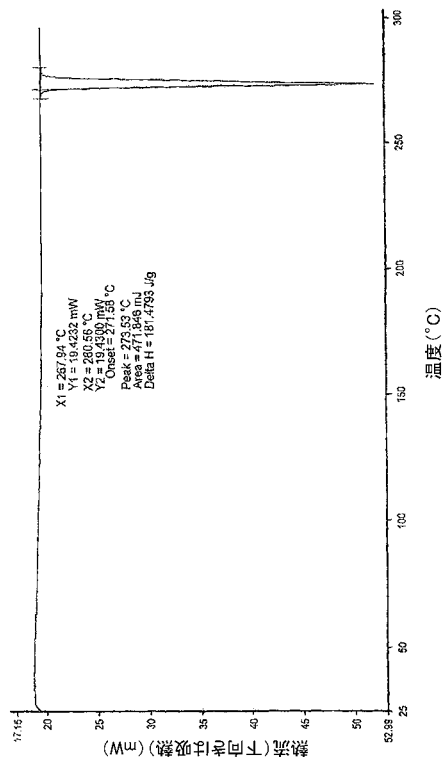


Figure 4

【図 5】

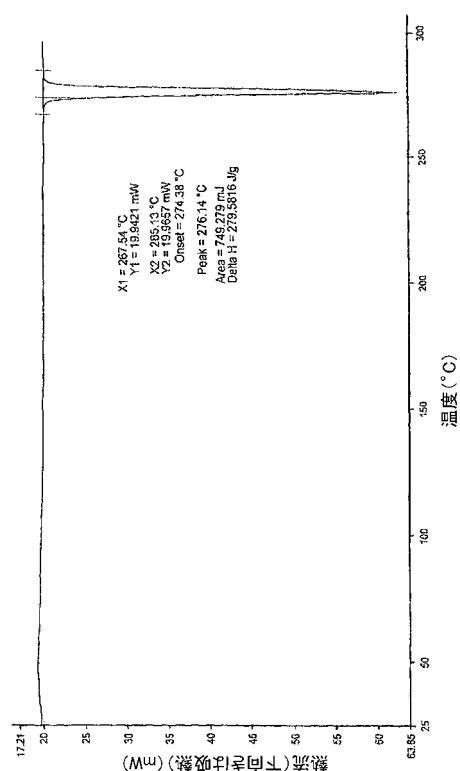


Figure 5

【 図 7 】

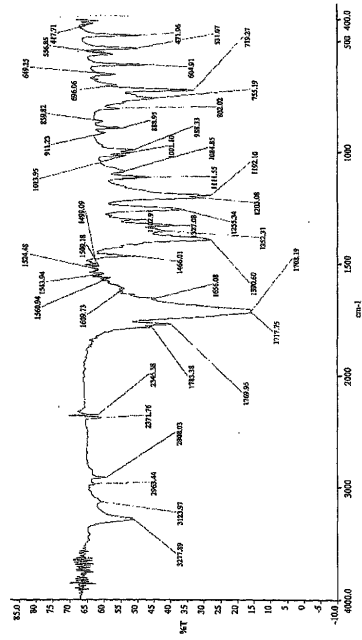


Figure 7

【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. LETCHEWORTH, 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

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ 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 docu-
ments, 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

29 August 2011

Date of mailing of the international search report

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	Anonymus: "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, IL, IN, 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, サンディーブ
 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