



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2403845 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
C07D 401/04 (2006.01)
A61K 31/45 (2006.01)

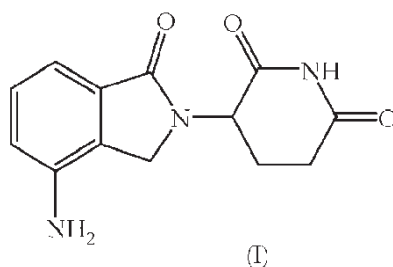
Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.09.29
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.04.30
(86)	Europeisk søknadsnr	10707950.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.03.01
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.01.11
(30)	Prioritet	2009.03.02, IN, KO03832009 2009.03.16, IN, KO04632009
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Generics [UK] Limited, Albany Gate Darkes Lane, Potters BarHertfordshire EN6 1AG, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	GORE, Vinayak Govind, c/o Mylan Laboratories LimitedPlot 1 A/2 M.I.D.C. Industrial EstateTalojaPanvel, District RaigadMaharashtra 410208, IN-India SHUKLA, Vinay Kumar, c/o Mylan Laboratories LimitedPlot 1 A/2 M.I.D.C. Industrial EstateTalojaPanvel, District RaigadMaharashtra 410208, IN-India BHANDARI, Shreyas Shrikant, c/o Mylan Laboratories LimitedPlot 1 A/2 M.I.D.C. Industrial EstateTalojaPanvel, District RaigadMaharashtra 410208, IN-India HASBE, Suresh, c/o Mylan Laboratories LimitedPlot 1 A/2 M.I.D.C. Industrial EstateTalojaPanvel, District RaigadMaharashtra 410208, IN-India
(74)	Fullmektig	Plougmann & Vingtoft, Postboks 1003 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Forbedret metode
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-2006/028964 IN-A- 47C HE2 006 US-B1- 6 335 349

Beskrivelse

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen omhandler forbedrede metoder for fremstilling av 3-(4-amin-1-okso-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (I) (lenalidomid).



Bakgrunnen til oppfinnelsen

[0002] 3-(4-amin-1-okso-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (I), som har det generiske navnet lenalidomid, er en ikke-polypeptid forbindelse som antagoniserer TNF α og som antas å øke nivået av adenosin 3',5'-syklisk monofosfat. Lenalidomid og forskjellige analoge strukturer er nyttig i behandlingen av et bredt spekter av tilstander, inkludert autoimmune sykdommer og kreft. Strukturelt er lenalidomid nært beslektet til thalidomid og er velkjent i teknikkens stand (f.eks. se N. Jonsson, Acta Pharm. Suecica, vol. 9, side 521-542, 1972).

[0003] US 5,635,517 og US 6,281,230 beskriver syntesen av lenalidomid ved hydrogenering av 1 g av et nitro mellomprodukt, 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, ved et trykk på 50 psi i 6,5 timer ved å bruke 0,13 g med 10 % Pd/C katalysator i 200 ml av 1,4-dioksan.

[0004] Residuet krystalliserte fra etylacetat og deretter fra dioksan/etylacetat. Patentene indikerer en avkastning på rundt 36 %.

[0005] De samme patentene beskriver også fremstillingen av nitro mellomproduktet. Anhydrid 4-Nitro-ftalin kobles med 2,6-dioksopiperidin-3-ammoniumklorid i glasiell eddiksyre og natriumacetat for å oppnå 1,3-diokso-2-(2,6-dioksopiperidin-3-yl)-5-nitro-isoindolin med 54 % avkastning. Fremstillingen av nitro mellomproduktet 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion følger de samme reaksjonsforholdene som beskrevet, som resulterer i en lav avkastning med nitro mellomprodukter på rundt 55 %.

[0006] IN 47 CHF. 2006 beskriver syntesen av lenalidomid ved hydrogenering av 100 g av nitro mellomproduktet, 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, ved et trykk på 30 psi i 1 time ved å bruke 10 g med 10 % Pd/C katalysator i 2500 ml av DMF og metanol. Lenalidomid oppnås med en avkastning på 36 %.

[0007] WO 2006/028964 beskriver metoder for fremstilling av substituerte 2-(2,6-dioksopiperidin-3-yl)-1-okso-isoindoliner. Metoden som beskrives der for fremstilling av lenalidomid involverer fremstillingen av nitro mellomproduktet ved først å koble en

L-glutamin metylester med metyl-2-brommetyl-3-nitro-benzoat i acetonitril og syklisering av den resulterende N-(1-okso-4-nitro-isoindol-2-yl)-L-glutamin metylesteren. 1 g av nitro mellomproduktet hydrogeneres videre med 10 % Pd/C katalysator i 600 ml av metanol ved 50 psi av hydrogen i 5 timer. Faststoffet oppslemmes i varm etylacetat og tørkes, som resulterer i en avkastning på 51 % lenalidomid.

[0008] De beskrevne metodene i teknikkens stand har store ulemper, slik som:

- (1) lav avkastning av sluttproduktet;
- (2) lav avkastning av nitro mellomproduktet; og
- (3) store mengder løsemidler brukes i hydrogeneringsprosessen.

[0009] Disse ulempene fører til av metodene i teknikkens stand:

- (1) er farlig; og
- (2) har dårlig kommersiell levedyktighet på grunn av det store løsemiddel:substrat forholdet og den lave avkastningen av sluttproduktet lenalidomid.

[0010] Det vil derfor være fordelaktig å fremskaffe en metode for fremstillingen av lenalidomid hvor mengden av løsemidler som brukes er redusert og som resulterer i en syntetisk rute som er både mer økonomisk og tryggere enn metoder i teknikkens stand.

[0011] Mange forbindelser kan eksistere i forskjellige krystalline former eller polymorfer. Disse formene kan fremvise varierende fysiske, kjemiske og spektroskopiske egenskaper. For eksempel, enkelte polymorfer av en forbindelse kan være lettere oppløselig i noen løsemidler, kan flyte lettere, eller kan komprimeres lettere enn andre (f.eks. se P. DiMartino et al., J. Thermal Analysis, vol. 48, side 447-458, 1997). I tilfeller av medikamenter kan noen solide former være mer biotilgjengelig enn andre, mens andre kan være mer stabile under noen produksjons-, oppbevarings- og biologiske forhold. Dette er spesielt viktig fra et regulatorisk ståsted, siden medikamentene er godkjent av etater slik som U.S. Food and Drug Administration kun hvis de tilfredsstiller krevende renhets- og karakteriseringsstandarder. Faktisk, regulatorisk godkjenning av en polymorf av en forbindelse, som fremviser visse oppløsnings- og fysisk-kjemiske (inkludert spektroskopiske) egenskaper, innebærer vanligvis ikke klar godkjenning av andre polymorfer av den samme forbindelsen. Polymorfiske former av en forbindelse er kjent i det farmasøytiske fagfeltet til å påvirke, for eksempel, oppløseligheten, stabiliteten, flyteevnen, fraktabiliteten og kompressibiliteten til forbindelsen, samt trykkggheten og effektiviteten til medikamentprodukter som inneholder den (f.eks. se Knapman,

Modern Drug Discovery, side 53-57, 2000). Derfor kan oppdagelsen av nye polymorfer av medikamenter fremskaffe flere fordeler.

[0012] Nye polymorfiske former av lenalidomid og mer effektive metoder for å fremstille de kan bringe utviklingen av farmasøytiske formuleringer videre og kan gi flere formulerings-, produksjons- og terapeutiske fordeler.

[0013] US 7,465,800 beskriver fremstillingen og karakteriseringen av flere krystalline former av lenalidomid, spesielt formene A-H. Studiene som beskrives i patentet konkluderer med at form B er den ønskede polymorfen for bruk som en aktiv farmasøytisk ingrediens (API). Form B har blitt brukt i formuleringen av API til medikamentprodukter for kliniske studier.

[0014] Fremstillingen av rene krystalline former av en API fremskaffer mange fordeler. Rene krystalline former av en API kan brukes, for eksempel, som mellomprodukter i fremstillingen av API for kliniske studier eller innlemmes i endelige doseringsformer for markedsføring. Det er derfor et behov for rene krystalline former for å hjelpe medikament tilvirkeren i hans oppgave med å fremstille regulatorisk kompatibel API.

Sammendrag av oppfinnelsen

[0015] Oppfinnerne har funnet ut at nøye utvelging av løsemidler, både for syntesen samt den videre reduksjonsreaksjonen av nitro mellomproduktet, 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, reduserer løsemiddelvolumet vesentlig med en overraskende forbedring av avkastningen på mellomproduktet samt den endelige aminforbindelsen, lenalidomid.

[0016] Derfor fremskaffer den foreliggende oppfinnelsen en kommersielt levedyktig metode for fremstilling av lenalidomid som resulterer i en molar avkastning på mer enn 80 % og, overraskende, en kjemisk renhet på mer enn 99,9 % (målt ved HPLC).

[0017] Det er også beskrevet en metode for fremstillingen av det viktige nitro mellomproduktet til lenalidomid, hvor nevnte metode resulterer i en molar avkastning på mer enn 90 % og en kjemisk renhet på mer enn 99,8 % (målt ved HPLC).

[0018] Tilsvarende, et første formål med oppfinnelsen fremskaffer en metode for fremstilling av lenalidomid, som omfatter den katalytiske reaksjonen med 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindo-2-yl)-piperidine-2,6-dion, som omfatter:

- (i) blande 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion i et løsemiddelsystem;
- (ii) kontakte den resulterende blandingen fra steg (i) med en katalysator; og
- (iii) kontakte blandingen fra steg (ii) med hydrogen;

karakterisert ved at løsemiddelsystemet inneholder en blanding av polare løsemidler, hvor blandingen av polare løsninger inneholder en rett og en forgrenet alifatisk alkoholkjede med 1 til 5 karbonatomer og et alifatisk nitril med 1 til 3 karbonatomer.

[0019] Som brukt her inkluderer uttrykket «lenalidomid» ethvert hydrat, solvat, polymorf eller enantiomer av lenalidomid, med mindre noe annet spesifiseres.

[0020] Som brukt her betyr uttrykket «blanding av polare løsemidler» en blanding som inneholder minst to polare løsninger.

[0021] Det alifatiske nitrilet er fortrinnsvis en rett alifatisk nitrilkjede.

[0022] Fortrinnsvis velges alkoholen fra gruppen bestående av metanol, etanol eller isopropanol, fortrinnsvis er alkoholen metanol. I en annen utførelsesform er nitrilet enten acetonitril eller propionitril. En spesielt fortrukket utførelsesform fremskaffer et løsemiddelsystem som inneholder acetonitril og metanol.

[0023] I ytterligere foretrukne utførelsesformer er alkoholen til stede i mellom 40 % og 70 %, helst i mellom 45 % og 55 %, og aller helst er alkoholen tilstede i mellom rundt 50 % av løsemiddelsystemet.

[0024] I ytterligere foretrukne utførelsesformer er nitrilet til stede i mellom 40 % og 70 %, helst i mellom 45 % og 55 %, og aller helst er nitrilet tilstede i mellom rundt 50 % av løsemiddelsystemet.

[0025] I en utførelsesform av en metode i henhold til det første formålet med oppfinnelsen, er forholdet (vekt) mellom nitro-mellomproduktet og løsemiddelsystemet på mellom 1:30 til rundt 1:200, fortrinnsvis er forholdet mellom rundt 1:60 og 1:100, aller helst er forholdet 1:70. I metoder fra teknikkens stand er forholdet mer enn 1:600.

[0026] I enda en annen utførelsesform av metoden i henhold til det første formålet med oppfinnelsen utføres reduksjonen under atmosfærisk trykk og, i ytterligere en foretrukket utførelsesform, opprettholdes temperaturen på mellom rundt 20 – 40 °C.

[0027] Ytterligere utførelsesformer av det første formålet ifølge oppfinnelsen fremskaffer en metode hvor reduksjonen for lov til å fortsette i 1-3,5 timer, aller helst for reduksjonen lov til å fortsette i 2,5 timer.

[0028] Ytterligere utførelsesformer av en metode i henhold til det første formålet med oppfinnelsen omfatter katalysatoren palladium over karbon, fortrinnsvis inneholder palladium over karbon katalysatoren et fuktighetsinnhold på mellom 40-60 %, aller helst er fuktighetsinnholdet på rundt 50 %.

[0029] Også lagt frem er en metode for rensing av lenalidomid, som omfatter:

- (i) blande lenalidomid i et løsemiddelsystem;
- (ii) fremstille en lenalidomidsalt; og
- (iii) oppnå rensed lenalidomid fra saltet fremstilt i steg (ii)

[0030] I en utførelsesform av denne renselsesmetoden, omfatter løsemiddelsystemet en lineær eller forgrenet alkoholkjede med 1 til 5 karbonatomer og et alifatisk nitril som inneholder 1 til 3 karbonatomer. Fortrinnsvis er det alifatiske nitrilet en rett alifatisk nitrilkjede.

[0031] I en utførelsesform er nitrilet enten acetonitril eller propionitril. I en annen utførelsesform velges alkoholen fra gruppen bestående av metanol, etanol eller isopropanol, fortrinnsvis er alkoholen metanol.

[0032] I en utførelsesform fremstilles saltet ved tilføringen av en syre i steg (ii) valgt fra gruppen bestående av eddik-, vin-, oksal-, eple-, fumar-, salt- og svovelsyre. Fortrinnsvis er syren saltsyre.

[0033] I en utførelsesform oppnås rensset lenalidomid fra steg (iii) ved tilføring av en egnet base. Fortrinnsvis er basen en sekundær eller tertiær alifatisk amin, fortrinnsvis er basen trietylamin.

[0034] I en utførelsesform blandes basen in i et egnet løsemiddelsystem, som fortrinnsvis kan inneholde en lineær eller forgrenet alifatisk alkoholkjede med 1 til 5 karbonatomer. I en utførelsesform velges alkoholen fra en gruppe bestående av metanol, etanol eller isopropanol, fortrinnsvis er alkoholen metanol.

[0035] Også beskrevet er en metode for fremstilling av 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion som omfatter å reagere 3-amin-piperidin-2,6-dion hydroklorid og metyl-2-halometyl-3-nitro-benzoat i et løsemiddelsystem, karakterisert ved at reaksjonen forekommer ved mindre enn 60 °C.

[0036] I en utførelsesform av denne metoden er 3-amino-piperidin-2,6-dion hydroklorid betydelig oppløst i et organisk løsemiddel. Fortrinnsvis er 3-amino-piperidin-2,6-dion hydroklorid betydelig oppløst i N,N-dimetylformamid eller dimetyl-sulfoksid, aller helst er 3-amino-piperidin-2,6-dion hydroklorid betydelig oppløst i N,N-dimetylformamid.

[0037] I en utførelsesform er metyl-2-halometyl-3-nitro-benzoatet metyl-2-brommetyl-3-nitro-benzoat. I en annen utførelsesform er metyl-2-halometyl-3-nitro-benzoat betydelig oppløst i en eller flere polare løsemidler. Fortrinnsvis er minst et av de polare løsemidlene nitril, fortrinnsvis acetonitril.

[0038] I en annen utførelsesform tilføres en base til reaksjonsblandingen. Fortrinnsvis er basen 4-dimetylaminpyridin eller trietylamin.

Kort beskrivelse av de vedlagte figurene

[0039]

Figur 1 viser en reaksjonsordning av en foretrukket utførelsesform for fremstilling av lenalidomid i henhold til oppfinnelsen.

Figur 2 viser et røntgen pulverdiffraksjonsmønster (XRPD) av krystallin form A.

Figur 3 er en Differential Scanning Calorimetry (DSC) termogram av krystallin form A.

Figur 4 er en Termo-gravimetrisk analyse (TGA) kurve av krystallin form A.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

[0040] Oppfinnerne har funnet ut at lenalidomid i henhold til det første formålet med oppfinnelsen kan fremstilles fra dets nitro-mellomprodukt 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, med større avkastning og høyere renhet ved katalytisk reduksjon. Reaksjonen i henhold til oppfinnelsen bruker en overraskende redusert mengde løsemidler sammenlignet med teknikkens stand. En annen fordel med oppfinnelsen i forhold til teknikkens stand er at reduksjonsreaksjonen fortsetter under atmosfærisk trykk. Dette er i motsetning til metodene fra læren i teknikkens stand hvor lignende reaksjoner utføres under 50 psi, omtrent 3,5 atmosfærer.

[0041] Et første formål med oppfinnelsen fremskaffer en metode for fremstillingen av lenalidomid, som omfatter den katalytiske reduksjonen av 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, som omfatter:

- (i) blande 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion i et løsemiddelsystem;
- (ii) kontakte den resulterende blandingen fra steg (i) med en katalysator; og
- (iii) kontakte blandingen fra steg (ii) med hydrogen;

karakterisert ved at løsemiddelsystemet inneholder en blanding av polare løsemidler, hvor blandingen av polare løsemidler omfatter en rett eller forgrenet alifatisk alkoholkjede med 1 til 5 karbonatom og et alifatisk nitril med 1 til 3 karbonatom.

[0042] I spesielt foretrukne utførelsesformer, 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, her referert til som «nitro mellomproduktet», blandes i et løsemiddelsystem som inneholder to eller flere polare løsemidler, hvor blandingen av polare løsemidler omfatter en rett eller forgrenet alifatisk alkoholkjede med 1 til 5

karbonatomer og et alifatisk nitril med 1 til 3 karbonatomer. Fortrinnsvis er det alifatisk nitrilet en rett alifatisk nitrilkjede.

[0043] Fortrinnsvis velges alkoholen fra gruppen bestående av metanol, etanol eller isopropanol og, i en annen utførelsesform, er nitrilet enten acetonitril eller alternativt propionitril. Oppfinnerne har funnet ut at en blanding av polare løsemidler kan løse opp lenalidomid produktet i større grad enn det som har blitt beskrevet tidligere. Spesielt er et løsemiddelsystem som inneholder acetonitril og metanol funnet spesielt fordelaktig og som resulterer i en reduksjon av brukte løsemidler med en faktor på opptil 10.

[0044] I ytterligere foretrukne utførelsesformer er alkoholen tilstede i mellom 20 % og 80 %, helst i mellom 45 til 55 %, og aller helst er alkoholen tilstede i 50 %. En spesielt foretrukken utførelsesform fremskaffer et løsemiddelsystem som inneholder en 1:1 v/v blanding av acetonitril og metanol.

[0045] I ytterligere en utførelsesform av en metode i henhold til det første formålet, er forholdet (vekt) mellom nitro-mellomproduktet og løsemiddelsystemet på mellom 1:30 til 1:200, fortrinnsvis er forholdet mellom 1:60 og 1:100, aller helst er forholdet 1:70. Oppfinnerne har funnet ut at ved dette forholdet er det en utmerket balanse mellom minimum løsemiddel som brukes og effektiviteten til syntesemetoden.

[0046] I enda en annen utførelsesform i henhold til det første formålet, utføres reduksjonen ved atmosfærisk trykk. Dette fremskaffer flere fordeler i forhold til teknikkens stand. Først, det trengs ikke spesielle apparater for å opprettholde reaksjonen ved økt trykk ifølge teknikkens stand, som gjør metoden ifølge oppfinnelsen mer økonomisk og energieffektiv.

[0047] Derneft, reaksjoner ved atmosfærisk trykk er mindre farlig enn ved økt trykk ifølge teknikkens stand, som betyr at metoden ifølge oppfinnelsen er tryggere. Til slutt, reaksjonen ved atmosfærisk trykk er mer mottakelig for oppskalering for kommersielle mengder.

[0048] I foretrukne utførelsesformer i henhold til det første formålet kan reduksjonsmetoden omfatte boblende hydrogengass i reaksjonsblandingen. Oppfinnerne har funnet ut at utførelse av reduksjonsmetoden i henhold til oppfinnelsen ved temperaturer mellom 20-40 °C resulterer i en sterkt forbedret urenhetsprofil.

[0049] Renheten til en aktiv farmasøytisk ingrediens (API) er et veldig viktig hensyn når det utvikles et farmasøytisk produkt som skal markedsføres. Det er fordelaktig når et relativt rent produkt kan oppnås fra den syntetiske metoden med så få påfølgende rensessteg som mulig. Renssesstegene kan øke kostnaden til metoden og redusere den samlede avkastningen av API og dermed ytterligere øke kostnaden. Oppfinnerne har funnet ut at når reaksjonen i henhold til oppfinnelsen utføres ved under 20 °C og over 40 °C, øker reaksjonstiden og ukjente urenheter dannes. Derfor er det foretrukket

å opprettholde reaksjonen innenfor disse parameterne for å fremstille lenalidomid økonomisk og med en høyere renhet. Spesielt, ved å opprettholde temperaturen på mellom 32 – 35 °C fremskaffes de beste resultatene.

[0050] I noen utførelsesformer ifølge en metode i henhold til det første formålet med oppfinnelsen, tillates reduksjonen å fortsette i 1-3,5 timer, og i en spesielt foretrukket utførelsesform i rundt 2,5 timer. Oppfinnerne har funnet ut at det er en direkte korrelasjon mellom økt reaksjonstid og dannelsen av urenheter. Eksperimenter av oppfinnerne har vist at reaksjonstider som overskrider mer enn 3,5 timer resulterer i dannelsen av urenheter og redusert avkastning av lenalidomid. Derfor er metoden i henhold til oppfinnelsen i stand til å produsere lenalidomid med minst en ICII føyelig renhetsprofil uten behovet for dyre og tidskrevende rensessteg.

[0051] I en annen utførelsesform av en metode i henhold til det første formålet ifølge oppfinnelsen, omfatter katalysatoren palladium over karbon og tilføres reaksjonsblandingen. I en spesielt foretrukket utførelsesform, omfatter palladium 10 % av katalysatoren. En trent person vil være klar over at katalysatoren palladium (10 %) over karbon burde fortrinnsvis lades i en inert atmosfære med fortrinnsvis nitrogen. Den inerte atmosfæren før tilføringen av palladium katalysatoren kan også dannes med andre edelgasser slik som helium. Ladning i en inert atmosfære er påkrevd siden slike metallkatalysatorer er pyrofore i naturen. Aller helst omfatter palladium over karbon katalysatoren, referert til som Pd/C her, et fuktighetsinnhold på rundt 50 %. Det er ikke nevnt i teknikkens stand bruken av en Pd/C katalysator som har et fuktighetsinnhold på mellom 40-60 %, aller helst er fuktighetsinnholdet på rundt 50 %. Oppfinnerne har funnet ut at en katalysator som har det nevnte fuktighetsinnholdet i henhold til oppfinnelsen modererer aktiviteten til katalysatoren og forhindrer dannelsen av urenheter. Eksperimenter av oppfinnerne har vist at hvor Pd/C katalysatoren har et fuktighetsinnhold på mindre enn rundt 40-60 %, er kvaliteten til resulterende lenalidomid funnet å være lavere på grunn av dannelsen av visse urenheter. Fortrinnsvis er mengden av katalysatoren som tilføres mellom 5-20 % i forhold til nitro-mellomproduktsubstratet. Aller helst er mengden mellom 5-15 %. I visse utførelsesformer kan katalysatoren tilføres alt på en gang eller i alternative utførelsesformer kan katalysatoren deles opp, fortrinnsvis i like andeler, og tilføres reaksjonsblandingen i varierende eller like intervaller. Det var funnet at tilføringen av katalysatoren i flere mengder ga bedre produktkvalitet ved at dannelsen av ukjente urenheter i løpet av reaksjonen var bedre kontrollert.

[0052] Fortrinnsvis når reaksjonen er ferdig oppløses resulterende lenalidomid fullstendig i løsemiddelsystemet og kun katalysatoren forblir suspendert i reaksjonsblandingen. Dette betyr selvfølgelig at det er veldig enkelt å separere lenalidomid i

løsningen fra katalysatoren og enhver uopløst urenhet. Fortrinnsvis fjernes katalysatoren ved filtrasjon.

[0053] Etter at reduksjonsreaksjonen er ferdig kan lenalidomidproduktet enkelt isoleres som det er eller isoleres som en addisjonssyre ved enhver metode som er tilgjengelig for en fagperson. Oppfinnerne har funnet ut at isolering som et salt er spesielt fordelaktig. Først, hvis saltet er mindre oppløselig enn basen i et gitt løsemiddel er det enklere å separere ved fysiske metoder. Derneft, isolering som benytter en saltform av lenalidomid har i tillegg den fordelen å resultere i lenalidomid med en høyere renhet. Med hensyn til dette har oppfinnerne funnet ut at fremstilling av hydrokloridsaltet og etterfølgende frigjøring av lenalidomid ved tilføring av en base, resulterer i et spesielt rent produkt. Salter av lenalidomid kan fremstilles på en konvensjonell måte som er kjent for en fagperson ved tilføring av den tilsvarende syren til reaksjonsblandingen. Eksempler på syrer som kan brukes omfatter organiske syrer slik som de som resulterer i acetat, tartrat, oksalat, malat og fumarat salter, og uorganiske salter slik som saltsyre og svovelsyre. I en spesielt foretrukket utførelsesform oppløses saltsyregass i et organisk løsemiddel som i ytterligere utførelsesformer kan inneholde en eller flere rette eller forgrenede C₁ til C₅ alkoholkjeder. I foretrukne utførelsesformer er alkoholen metanol eller alternativt isopropanol. I en spesielt foretrukket utførelsesform fremstilles saltsyreløsningen ved å løse opp hydrogenkloridgass i isopropanol. I disse utførelsesformene hvor et salt av lenalidomid fremstilles kan rensed lenalidomidbase frigjøres ved hydrolyse med en egnet organisk base, for eksempel, sekundære eller tertiære alkylaminer. I foretrukne utførelsesformer kan trietylamin tilføres for å frigjøre lenalidomid som en fri base.

[0054] En fagperson vil selvfølgelig innse at rensing, som i foretrukne utførelsesformer er syre-base rensingen som beskrevet over, kan utføres enten som en del av isoleringsmetoden eller som et tilleggssteg hvor isolert lenalidomid resuspenderes i et egnet løsemiddel eller blanding av løsemidler. Følgelig er det fremskaffet en metode for rensing av lenalidomid som omfatter:

- (i) blande lenalidomid i et løsemiddelsystem;
- (ii) danne et lenalidomidsalt; og
- (iii) oppnå ren lenalidomid fra saltet fremstilt i steg (ii).

[0055] Det er forutsett at lenalidomid i steg (i) kan omfatte enhver form for lenalidomid, for eksempel, lenalidomidbase eller et salt derav.

[0056] En fagperson vil selvfølgelig innse at utførelsesformene beskrevet tidligere som angår renselsen er også relevante for denne renselsesmetoden.

[0057] Følgelig, en spesielt foretrukket renselsesmetode omfatter syre-base rensing hvor et lenalidomidsalt fremstilles ved reaksjon av lenalidomidsalt eller base med en uorganisk eller organisk syre. En spesielt foretrukket syre er en metanol- eller alternativt en isopropanol-løsning av saltsyregass. Etter tilføring av syren til lenalidomid basen eller saltet og etter isolering av lenalidomid saltet, frigjøres ren lenalidomid ved tilføring av en egnet base. Aller helst velges basen fra en sekundær eller tertiær alkylamin, aller helst trietylamin. Oppfinnerne har funnet ut at lenalidomid som renses via hydroklorid salt som beskrevet, resulterer i et produkt som har en spesielt høy kjemisk renhet på mer enn 99,9 % som målt ved HPLC.

[0058] Oppfinnerne har funnet ut at lenalidomid som renses via et egnet salt resulterer i et produkt som har ytterligere økt renhet. I en spesielt foretrukket utførelsesform, ble det funnet at lenalidomid renses ved frigjøring av hydroklorid salt hadde en spesielt høy kjemisk renhet i orden på mer enn 99,9 % som målt ved HPLC.

[0059] Lenalidomid som oppnås tørkes ved enhver metode kjent for en fagperson. Tørketemperaturen velges for å fremskaffe en balanse mellom fart og forhindring av termisk nedbryting av produktet. Slike forhold er innenfor evnene til en fagperson å identifisere. Oppfinnerne har funnet ut at tørketemperaturen fortrinnsvis holdes på mellom 45-50 °C ved 100 mmHg trykk i omtrent 3 timer.

[0060] Også beskrevet er en metode for fremstilling av 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dione som omfatter å reagere 3-amino-piperidin-2,6-dion hydroklorid og metyl-2-halometyl-3-nitro-benzoat i et løsemiddelsystem, karakterisert ved at reaksjonen finner sted ved mindre enn 60 °C. Metodene i teknikkens stand involverer kraftige reaksjonsforhold slik som høyere reaksjonstemperatur som trengs for å opprettholde reflux i løsemidler med høyt kokepunkt slik som N,N-dimetylformamid.

[0061] I en utførelsesform, er 3-amin-piperidin-2,6-dion hydroklorid betydelig oppløst i et organisk løsemiddel, fortrinnsvis er løsemiddelet N,N-dimetylformamid eller dimetylsulfoksid, aller helst er løsemiddelet N,N-dimetylformamid.

[0062] I en annen utførelsesform er metyl-2-halometyl-3-nitrobenzoat metyl-2-brommetyl-3-nitrobenzoat. I en spesielt foretrukket utførelsesform er metyl-2-halometyl-3-nitro-benzoat betydelig oppløst i en eller flere polare løsemidler. I en foretrukket utførelsesform er minst et av de polare løsemidlene et nitril. Aller helst er nitrilet acetonitril.

[0063] En annen utførelsesform fremskaffer en metode hvor en base tilføres reaksjonsblandingen, fortrinnsvis velges basen blant 4-dimetylaminpyridin og trietylamin.

[0064] Metoden for fremstilling av 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion resulterer i nevnte forbindelse som har en kjemisk renhet som ikke

er beskrevet i teknikkens stand, slik som en kjemisk renhet på mer enn 99,5 %, aller helst en kjemisk renhet på mer enn 99,8 % (som målt ved HPLC).

[0065] Spesielt foretrukne utførelsesformer fremskaffer fremstilling av nitro-mellomproduktet 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion), som omfatter de følgende stegene:

- (a) blande 3-amin-piperidin-2,6-dion hydroklorid i N,N-dimetylformamid;
- (b) tilføre en organisk base, fortrinnsvis 4-dimetylaminopyridin eller alternativt trietylamin;
- (c) tilføre metyl-2-halometyl-3-nitro-benzoat til et polart løsemiddel, fortrinnsvis et nitril, aller helst acetonitril, mens det røres;
- (d) oppvarming av reaksjonsblandingen fra steg (c) til en temperatur på under 60 °C helt til reaksjonen er ferdig, aller helst i rundt 5 til 10 timer;
- (e) fjerne rundt to tredjedeler av løsemidlet, fortrinnsvis ved destillasjon under redusert trykk, og i ytterligere utførelsesformer ved mindre enn 60 °C.

[0066] Ytterligere steg for å isolere og rense nitro-mellomproduktet, hvis det trengs, kan omfatte:

- (a) vaske den gjenværende mengden av reaksjonsblandingen med varmt vann, deretter isoleres 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, fortrinnsvis ved nedkjøling og filtrering;
- (b) vaske det isolerte faststoffet igjen med varmt vann og videre med metanol for å fjerne urenheter.

[0067] I spesielt foretrukne utførelsesformer tørkes det isolerte faststoffet, fortrinnsvis ved mellom 50-60 °C, fortrinnsvis ved mellom 50-55 °C, fortrinnsvis under redusert trykk, for å oppnå et lilla-til-aske-farget faststoff.

[0068] Som brukt her kan uttrykket «blanding» inkludere fullt eller delvis oppløste midler i løsninger, suspensjoner og kolloider osv.

[0069] Lenalidomid fremstilt i henhold til oppfinnelsen kan administreres som den er eller aller helst i et farmasøytisk preparat. Følgelig fremskaffes også et farmasøytisk preparat som inneholder lenalidomid fremstilt i henhold til oppfinnelsen og som inneholder ytterligere en eller flere farmasøytisk akseptable bindemidler.

[0070] Som brukt her omfatter uttrykket «farmasøytisk akseptabel» forbindelser, preparater og ingredienser for både menneskelig og veterinær bruk.

[0071] Orale doseringsformer inkluderer tabletter, kapsler, drops, og lignende former, komprimerte farmasøytiske former som inneholder fra 1 til 100 mg av medikament per

doseringsenhet. Isotoniske saltløsninger som inneholder fra 5 til 100 mg/ml kan brukes for parenteral administrering som inkluderer intramuskulært, intratrakealt, intravenøst og intra-arterial administreringsveier. Rektal administrering kan utføres gjennom bruk av stikkpiller formulert med konvensjonelle bærere slik som kakaosmør.

[0072] Preparatet kan, hvis ønskelig, være i form av en pakke forbundet med skrevete eller utskrevete bruksinstruksjoner.

[0073] Vanligvis vil de farmasøytiske preparatene tilpasses oral administrasjon. Spesielt egnede preparater for oral administrasjon er enhetsdoseringsformer slik som tabletter eller kapsler, spesielt kapsler. Andre faste enhetsdoseringsformer, slik som pulver presentert i poser, kan også brukes.

[0074] I fremstillingen av slike preparater blandes den aktive farmasøytiske ingrediensen, i dette tilfellet lenalidomid, vanligvis med eller fortynnes med et bindemiddel eller innkapslet i en slik bærer som kan være i form av en kapsel eller pose. Når bindemidler fungerer som et fortynningsmiddel, kan det være et fast, halvfast, eller flytende materiale som fungerer som et redskap, en bærer eller medium for den aktive ingrediensen. Dermed kan preparatene være i form av tabletter, piller, pulvere, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, løsninger, sirup, myke eller harde gelatin kapsler, stikkpiller, sterile løsninger som kan injiseres og sterile pulverpakker. Eksempler på egnede bindemidler inkluderer laktose, dekstrose, sakkarose, sorbitol, mannitol, stivelse, harpiks, akasie, kalsiumsilikat, mikrokrySTALLIN cellulose, polyvinylpyrrolidinon, cellulose, vann, sirup, og metyl cellulose. Formuleringene kan i tillegg inkludere smøremidler slik som talk, magnesiumstearat og mineralolje, fuktemidler, emulgerings- og suspensjonsmidler, konserveringsmidler slik som metyl- og propyl-hydroksybenzoater, søtningsmidler eller smaksmidler.

[0075] Detaljene til oppfinnelsen, dens formål og fordeler forklares videre i større detalj med ikke-begrensende illustrasjoner i form av eksempler.

Eksempler

Eksempel 1: Fremstilling av 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion

[0076] Trietylamin (140,8 g, 2,29 mol) tilføres ved 25-30 °C til en løsning med 3-amin-piperidin-2,6-dion hydroklorid (100 g, 0,61 mol) i N,N-dimetylformamid (800 ml). En løsning med metyl-2-brommetyl-3-nitrobenzoat (186,0 g, 1,13 mol) i acetonitril (200 ml) tilføres deretter under omrøring og nitrogen atmosfære og reaksjonsblandingen oppvarmes til 50-55 °C i 8-10 timer. Etter fullføring av reaksjonen fjernes omtrent 60 % løsemiddel ved destillasjon ved 50-60 °C under

reduisert trykk (100 mbar). Vann (1000 ml) tilføres den gjenværende blandingen ved 50-55 °C og røres i 1 time ved denne temperaturen. Det resulterende faststoffproduktet nedkjøles til 25-30 °C og filtreres. Faststoffet vaskes med vann (500 ml) ved 50-55 °C, nedkjøles til romtemperatur og filtreres igjen. Tilslutt vaskes faststoffet med metanol (500 ml) ved 50-55 °C, nedkjøles til 25-30 °C og filtreres. Det filtrerte produktet tørkes ved 50-55 °C under lavt trykk (200 mmHg) i 4 timer for å gi 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion som et lilla-til-askefarget faststoff:
Avkastning: 145-155 g (83-88 %)
HPLC renhet: 99,8 % (ved områdenormalisering)

Eksempel 2: Fremstilling av 3-(4-amin-1-okso-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (I) (lenalidomid)

[0077] 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion (100 g, 0,35 mol) løses opp i en acetonitril og metanol blanding (7000 ml, 1:1, vekt). En katalysator som inneholder en grøt av 10 % Pd over karbon (5,0 g) i metanol (25 ml) og som har et fuktighetsinnhold på rundt 50 % tilføres under nitrogen atmosfære. Nitrogengassen byttes ut med hydrogen gass og bobles gjennom reaksjonsblandingen under omrøring. Reaksjonsblandingen opprettholdes ved 30-35 °C. Etter en time tilføres en ny mengde av katalysatoren og hydrogen boblingen fortsetter til ferdigstillingen av reaksjonen etter en totaltid på omtrent 2-2,5 timer. Ferdigstillelse av reaksjonen overvåkes ved TLC. Katalysatoren fjernes fullstendig ved filtrasjon. Filtratet konsentreres ved destillasjon ved en temperatur på 45-50 °C og et trykk på 80-100 mmHg og omtrent to tredjedeler av løsemidlet ble fjernet. En ekvimolar mengde av hydrogenklorid som en isopropanol-løsningen tilføres sakte til den gjenværende grøten. Blandingen nedkjøles deretter til mellom 5-10 °C og det resulterende faste hydrokloridsaltet av lenalidomid filtreres, vaskes med metanol og tørkes.

[0078] Filtrert lenalidomid hydroklorid resuspenderes i metanol (500 ml) og trietylamin (1,1 mol ekvivalent) tilføres sakte til reaksjonsblandingen. Reaksjonsblandingen nedkjøles til 5-10 °C og frigjort lenalidomid filtreres, vaskes med metanol og tørkes.
Avkastning: 70 g (78 %)
HPLC renhet: ~99,5 % (ved områdenormalisering)

Eksempel 3: Videre rensing av lenalidomid

[0079] Lenalidomid fremstilles som over.

[0080] Lenalidomid (70 g) suspenderes i en blanding av acetonitril og metanol (700 ml, 1:1, vekt) og en løsning av hydrogenklorid i isopropanol i ekvimolare forhold med ubehandlet lenalidomid tilføres sakte. Reaksjonsblandingen røres i 45 minutter ved romtemperatur og nedkjøles sakte til 5-10 °C og opprettholdes ved denne temperaturen i ytterligere 45 minutter. Det faste presipitatet filtreres og tørkes. Faststoffet vaskes i metanol (100 ml) ved romtemperatur og filtreres og tørkes for å fjerne alt løsemiddel.

[0081] Lenalidomid hydroklorid salt resuspenderes i metanol (350 ml) og 1,1 mol ekvivalent av trietylamin tilføres sakte under omrøring. Reaksjonsblandingen røres ved romtemperatur i 45 minutter og nedkjøles deretter til 5-10 °C og opprettholdes ved den samme temperaturen i de neste 45 minuttene. Det faste presipitatet filtreres og tørkes. Det vaskes deretter med metanol (105 ml) og resulterende lenalidomid isoleres ved filtrasjon. Det rene produktet tørkes ved 50-55 °C og 150-200 mmHg trykk i rundt 7-8 timer.

Avkastning: 65 g (93 %)

HPLC renhet: ~99,9 % (ved områdenormalisering)

Eksempel 4: Fremstilling av krystallin form A

[0082] Lenalidomid (70 g) som fremstilt i eksempel 2 eller 3 røres med en blanding av etylacetat og metanol (700 ml, 1:1, vekt) i 1-1,5 timer og isoleres ved vakuumfiltrering. Produktet tørkes deretter ved 50-55 °C og ved 150-200 mmHg trykk i 7-8 timer for å oppnå ren lenalidomid krystallin form A, som karakteriseres ved XRPD mønstret, DSC termogrammet og TGA kurven vist i Figurene 2-4, respektivt.

Avkastning: 65 g (93 %)

HPLC renhet: ~99,9 % (områdenormaliseringsmetoden)

Polymorfisk renhet: ~99,9 % (målt ved XRPD)

[0083] XRPD analysen utføres på en Bruker D8 Advance diffraktometer, ved å bruke en koppar K α 1 strålingskilde. DSC analysen utføres på en Perkin Elmer Pyris 6 spektrofotometer og bokføres over en temperaturskala fra 25-350 °C ved en oppvarmingsrate på 10 °C/min. TGA analysen utføres på en Perkin Elmer Pyris 1 spektrofotometer og bokføres over en temperaturskala fra 25-350 °C ved en oppvarmingsrate på 10 °C/min.

Patentkrav

1. En metode for fremstilling av lenalidomid som omfatter den katalytiske reaksjonen av 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion, som omfatter:

- (i) blande 3-(1-okso-4-nitro-1,3-dihydro-isoindol-2-yl)-piperidin-2,6-dion i et løsemiddelsystem;
- (ii) kontakte den resulterende blandingen fra steg (i) med en katalysator; og
- (iii) kontakte blandingen fra steg (ii) med hydrogen;

karakterisert ved at løsemiddelsystemet inneholder en blanding av polare løsemidler, hvor blandingen av polare løsninger inneholder en rett og en forgrenet alifatisk alkoholkjede med 1 til 5 karbonatomer og et alifatisk nitril med 1 til 3 karbonatomer.

2. En metode i henhold til krav 1, hvor:

- (a) Alkoholen er metanol, etanol eller isopropanol; og/eller
- (b) Det alifatiske nitrilet er acetonitril eller propionitril; og/eller
- (c) Løsemiddelsystemet inneholder acetonitril og metanol.

3. En metode i henhold til ethvert foregående krav, hvor:

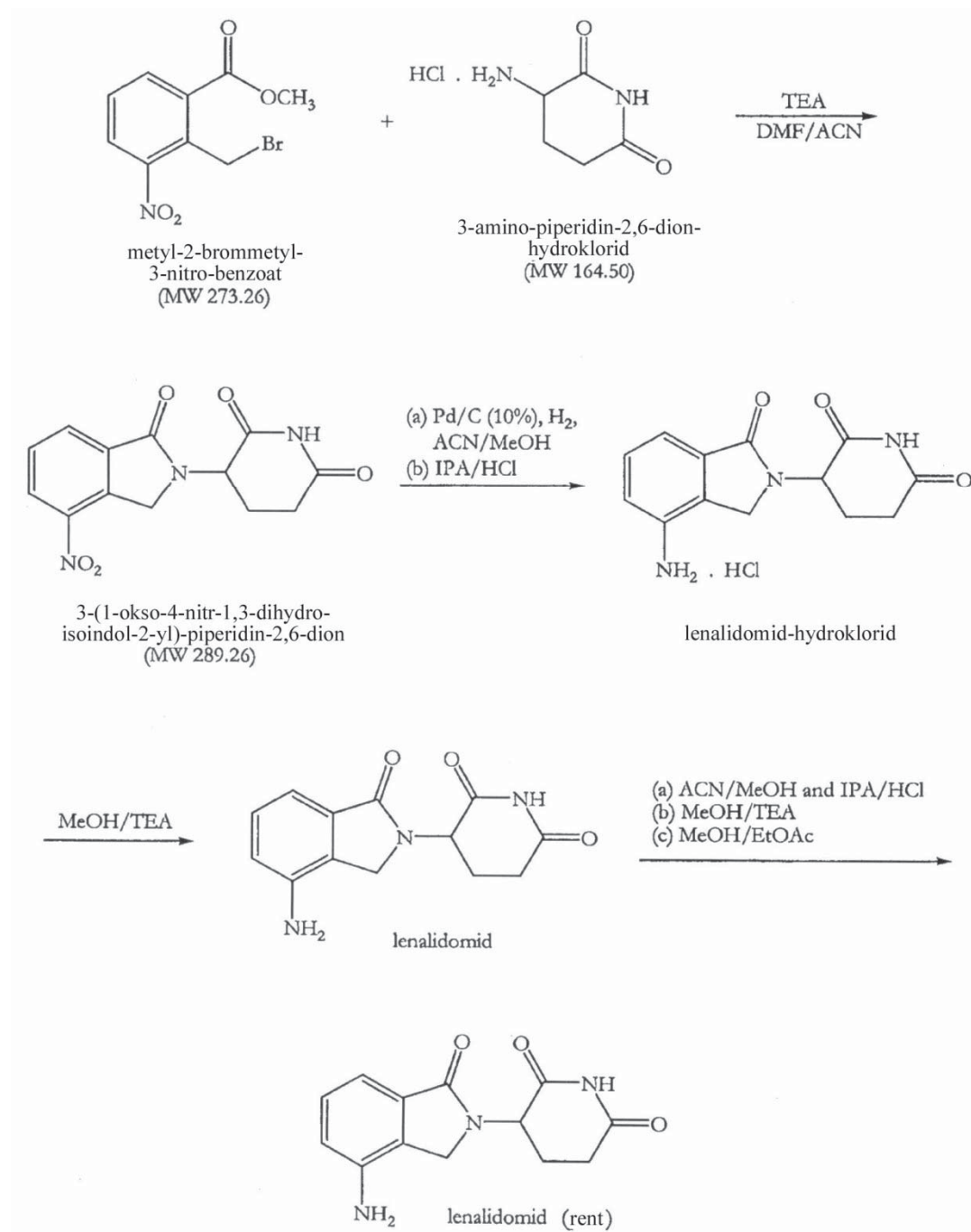
- (a) Reduksjonen utføres under atmosfærisk trykk; og/eller
- (b) Reduksjonen opprettholdes mellom 20-40 °C; og/eller
- (c) Reduksjonen tillates å fortsette i 1-3,5 timer; og/eller
- (d) Katalysatoren omfatter palladium over karbon.

4. En metode i henhold til ethvert foregående krav, som videre omfatter rensingen av lenalidomid, som omfatter:

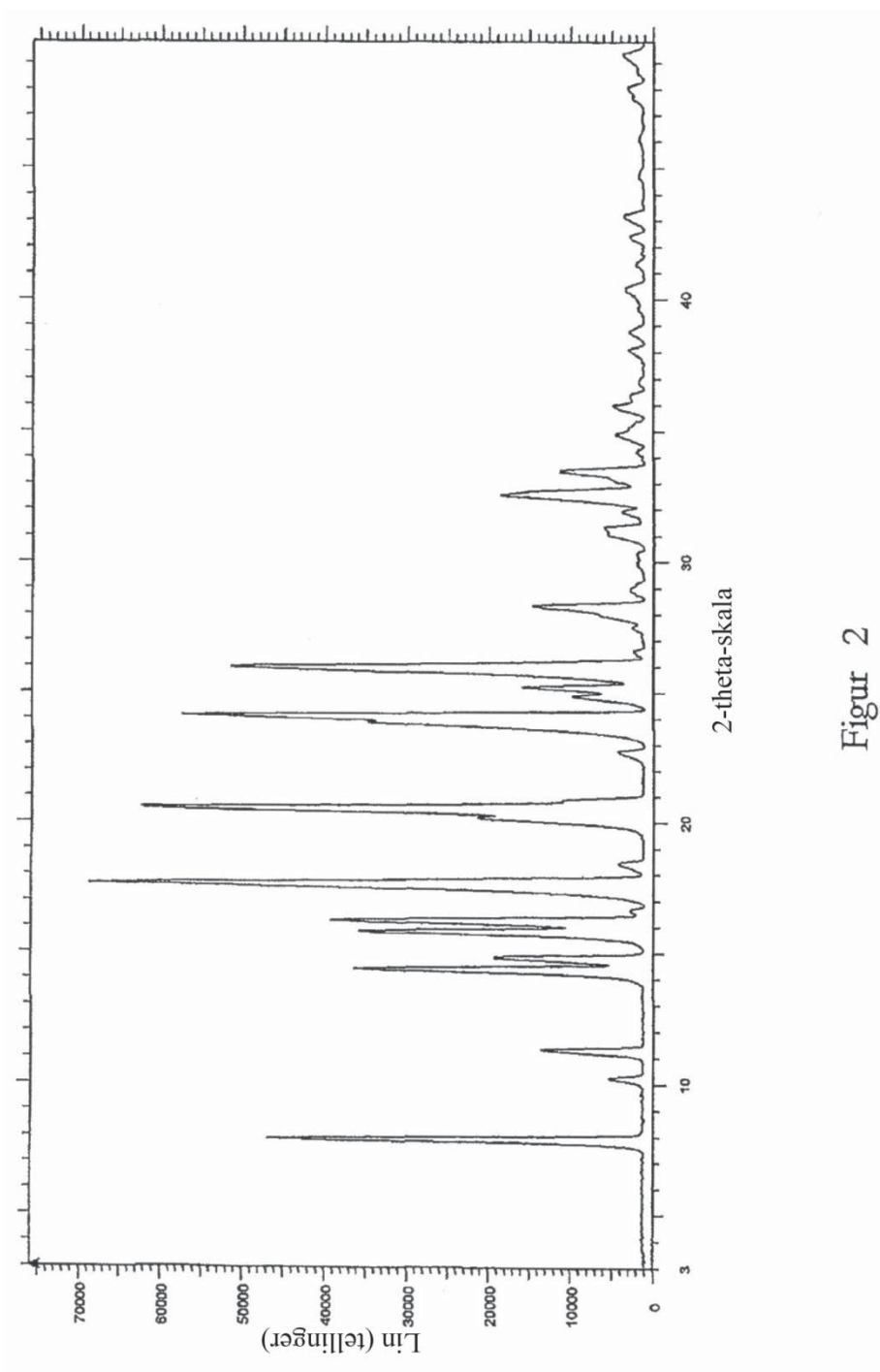
- (i) blande lenalidomid i et løsemiddelsystem;
- (ii) fremstille et lenalidomidsalt; og
- (iii) oppnå rensset lenalidomid fra saltet fremstilt i steg (ii).

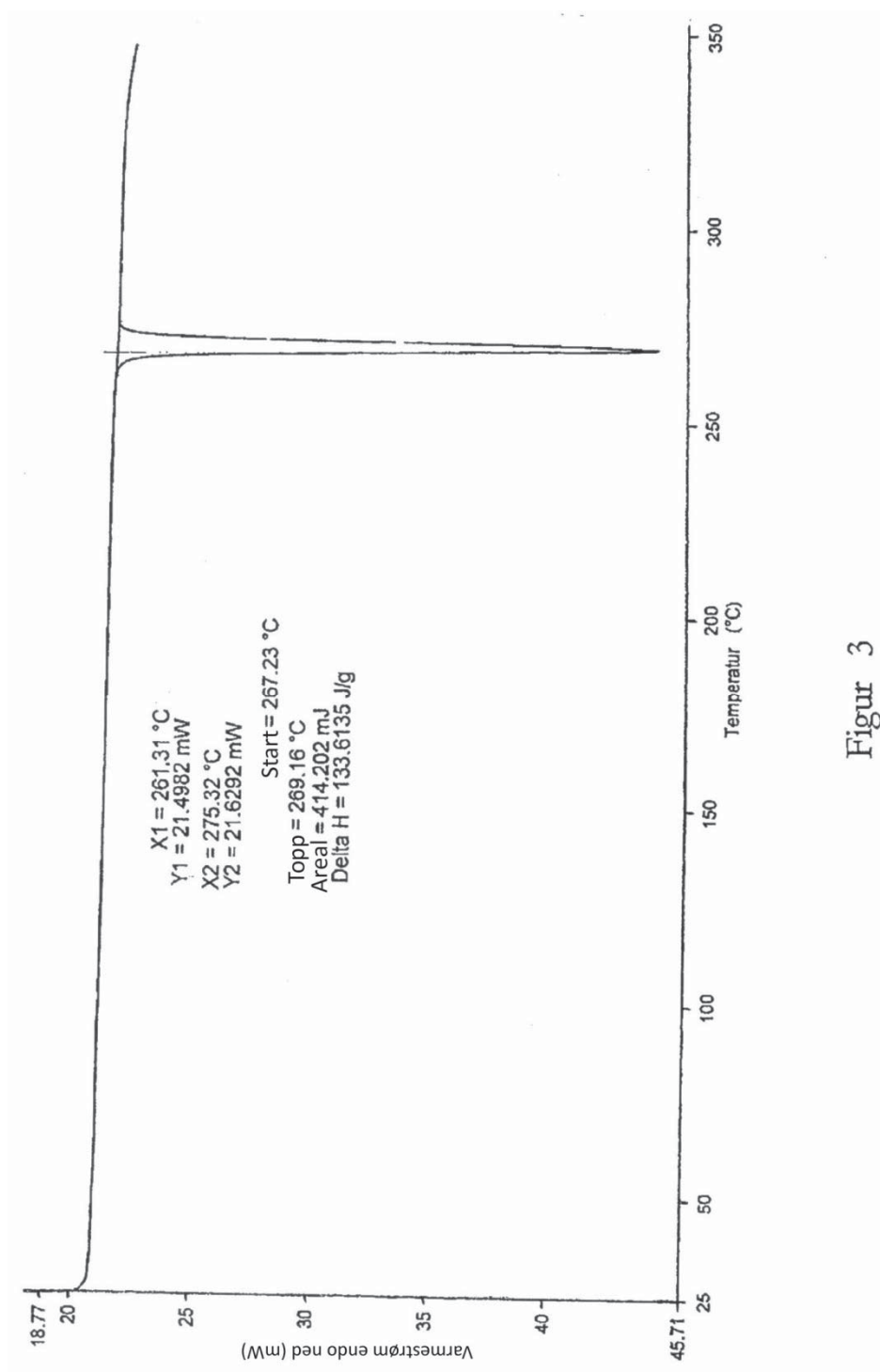
5. En metode i henhold til krav 4, hvor løsemiddelsystemet består av en rett eller forgrenet alkoholkjede med 1 til 5 karbonatomer og et alifatisk nitril som består av 1 til 3 karbonatomer.
6. En metode i henhold til krav 5, hvor
 - (a) Det alifatiske nitrilet er acetonitril eller propionitril; og/eller
 - (b) Alkoholen er metanol, etanol eller isopropanol.
7. En prosess i henhold til krav 6, hvor alkoholen er metanol.
8. En metode i henhold til ethvert krav 4-7, hvor saltet fremstilles ved tilføring av en syre i steg (ii) valgt fra gruppen bestående av eddik-, vin-, oksal-, eple-, fumar-, salt- og svovelsyre.
9. En metode i henhold til krav 8, hvor syren er saltsyre.
10. En metode i henhold til ethvert krav 4-9, hvor renset lenalidomid fra steg (iii) oppnås ved tilføring av en base.
11. En metode i henhold til krav 10, hvor basen er en sekundær eller tertiær alifatisk amin.
12. En metode i henhold til krav 11, hvor basen er trietylamin.
13. En metode i henhold til ethvert krav 10-12, hvor basen er blandet inn i et løsemiddelsystem.
14. En metode i henhold til krav 13, hvor løsemiddelsystemet består av en rett eller forgrenet alifatisk alkoholkjede med 1 til 5 karbonatomer.
15. En metode i henhold til krav 14, hvor alkoholen er metanol, etanol eller isopropanol.
16. En metode i henhold til krav 15, hvor alkoholen er metanol.

Figurer

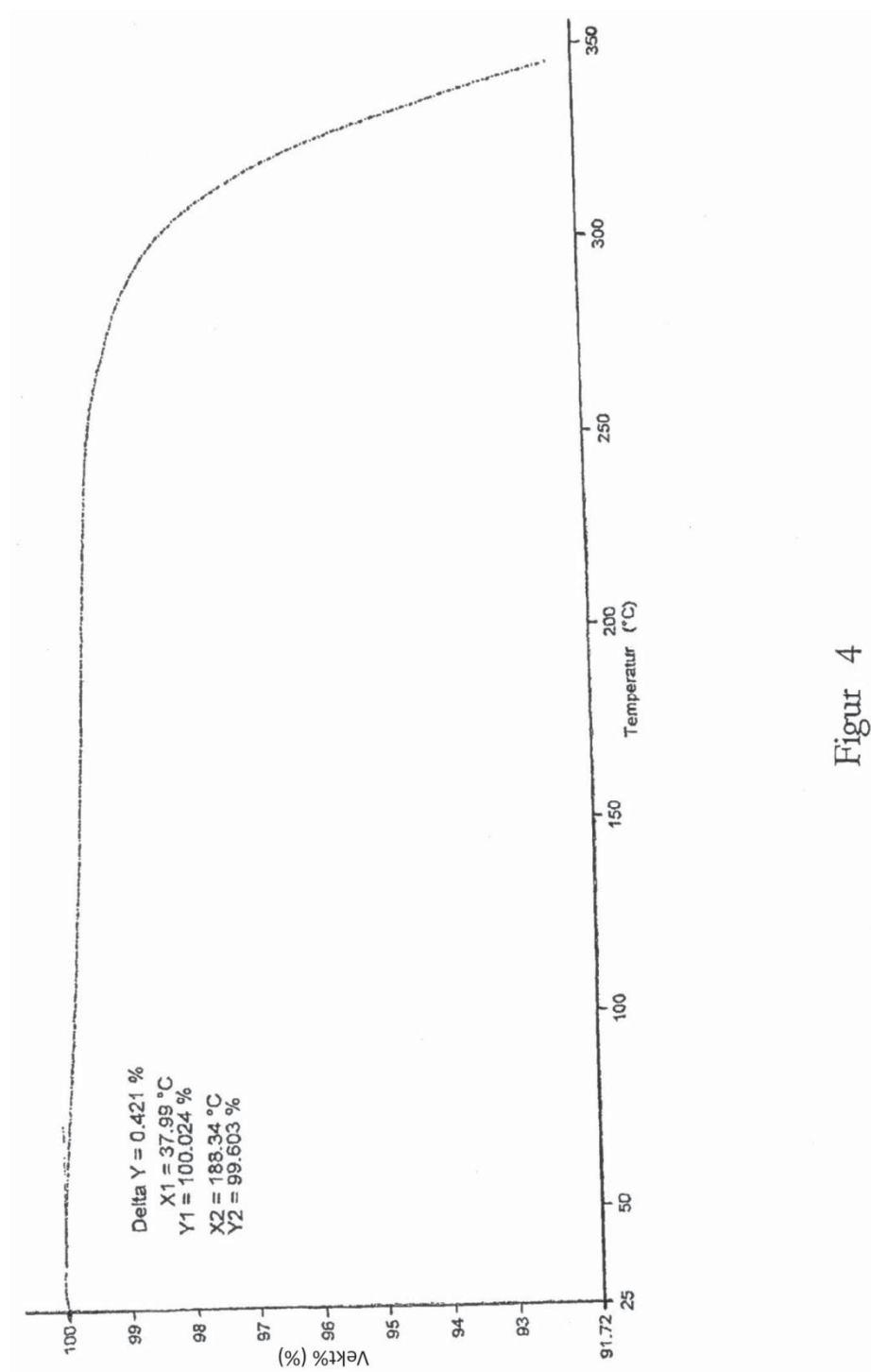


Figur 1





Figur 3



Figur 4