

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 33489 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07D 401/10; C07D 213/64; A61K 31/4412; A61P 9/00**
- (43) Date de publication : **01.08.2012**
- 
- (21) N° Dépôt : **34508**
- (22) Date de Dépôt : **02.01.2012**
- (30) Données de Priorité : **03.06.2009 US 61/183,588**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/US2010/037090 02.06.2010**
- (71) Demandeur(s) : **INTERMUNE, INC., 3280 Bayshore Boulevard Brisbane CA 94005-1021 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **RADHAKRISHNAN, Ramachadran ; CYR, Mike ; BOUTET, Sabine, Marie-Francoise, Brigitte**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- 
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE AMÉLIORÉ DE LA PIRFÉNIDONE**
- (57) Abrégé : Cette invention concerne un procédé de synthèse de pirfénidone à partir d'un bromobenzène contenant moins de 0,15 % en poids environ de dibromobenzène. Des procédés de synthèse de pirfénidone sans utiliser d'acétate d'éthyle ou de n-butanol, et des procédés de synthèse de pirfénidone ayant des teneurs contrôlées d'acétate d'éthyle, de n-butanol, de di-(5-méthyl-2-pyridinone)benzènes, et autres impuretés ayant des temps de rétention spécifiés sont également décrits. Cette invention concerne également des formes pharmaceutiques formulées contenant la pirfénidone décrite.

**RESUME**

L'invention concerne un procédé de synthèse de pirfénidone à partir de bromobenzène, présentant moins d'environ 0,15 % en poids de dibromobenzène. Elle concerne également des procédés de synthèse de pirfénidone sans utilisation d'acétate d'éthyle ni de n-butanol, et de la pirfénidone contenant des teneurs contrôlées en acétate d'éthyle, n-butanol, di(5-méthyl-2-pyridinone)benzènes, et autres impuretés ayant des temps de rétention spécifiés. Elle concerne aussi des formes posologiques comprenant la pirfénidone de l'invention.

01 AOUT 2012  
33489PROCEDE AMELIORE DE SYNTHESE DE PIRFENIDONE

## REFERENCE CROISEE A DES DEMANDES APPARENTEES

[0001] Le bénéfice de la demande provisoire U.S. No. 61/183 588, déposée le 3 juin 2009, est revendiqué par la présente, et la totalité de sa description est incorporée ici par référence.

## CONTEXTE

Domaine de la description

[0002] Cette description concerne de manière générale des procédés de synthèse de pirfénidone. Plus spécifiquement, cette description concerne un procédé de préparation de pirfénidone employant un agent de type bromobenzène contenant moins d'environ 0,15 % en poids de dibromobenzène et employant de l'oxyde de cuivre (I) comme catalyseur, au lieu d'halogénure de cuivre (I) ou (II).

Brève description de l'art apparenté

[0003] La pirfénidone est une molécule synthétique non peptidique dont le poids moléculaire est de 185,23 daltons. Ses éléments chimiques sont exprimés par  $C_{12}H_{11}NO$ , et sa structure est connue. La synthèse de pirfénidone a été mise au point. La pirfénidone est fabriquée et en cours d'évaluation clinique en tant que médicament antifibrotique à large spectre. La pirfénidone présente des propriétés antifibrotiques par l'intermédiaire de la diminution de l'expression de TNF- $\alpha$ , la diminution de l'expression de PDGF et la diminution de l'expression du collagène. Plusieurs demandes de nouveau médicament de recherche (NMR) pour la pirfénidone sont actuellement déposées à la U.S. Food and Drug Administration. Des études de Phase II sur l'homme ont été initiées ou terminées pour la fibrose pulmonaire, la glomérulosclérose rénale et la cirrhose du foie. D'autres études de Phase II ont utilisé la pirfénidone pour traiter l'hypertrophie bénigne de la prostate, la cicatrisation hypertrophique (chéloïdes) et la polyarthrite rhumatoïde.

[0004] Dans l'une de ses utilisations importantes, la pirfénidone est connue pour apporter des bénéfices thérapeutiques à des patients souffrant de conditions fibrotiques comme la fibrose pulmonaire associée au syndrome de Hermansky-Pudlak (SHP) et la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI). La pirfénidone démontre une aptitude pharmaceutique à prévenir ou à éliminer le tissu cicatriciel en excès qui apparaît en cas de fibrose associée à des tissus lésés, notamment ceux des poumons, de la peau, des articulations, des reins, de la prostate, et du foie. Les données de recherche clinique et fondamentale publiées et non publiées suggèrent que la pirfénidone peut ralentir ou inhiber en toute sécurité le

X

grossissement progressif des lésions fibrotiques, éliminer les lésions fibrotiques préexistantes et prévenir la formation de nouvelles lésions fibrotiques après lésion tissulaire.

[0005] Il faut comprendre qu'un mécanisme par lequel la pirlféridone exerce ses effets thérapeutiques est la modulation des actions des cytokines. La pirlféridone est un inhibiteur puissant des cytokines fibrogènes et de TNF- $\alpha$ . Il est bien établi que la pirlféridone inhibe la biosynthèse ou la libération excessive de diverses cytokines fibrogènes comme TGF- $\beta$ 1, bFGF, PDGF, et EGF. Zhang S et al., *Australian New Eng. J. Ophthal.*, 26:S74-S76 (1998). Des rapports expérimentaux montrent également que la pirlféridone bloque la synthèse et la libération de quantités excessives de TNF- $\alpha$  par les macrophages et d'autres cellules. Cain et al., *Int. J. Immunopharm.*, 20:685-695 (1998).

[0006] La pirlféridone a été étudiée dans des essais cliniques pour son utilisation dans le traitement de la FPI. Il existe donc un besoin d'un schéma de synthèse qui permette d'obtenir la pirlféridone avec une pureté suffisante comme ingrédient pharmaceutique actif (IPA) et qui implique des procédés efficaces et économiques. On a montré que les lots antérieurs de pirlféridone contenaient des traces de solvant résiduel d'acétate d'éthyle (par exemple environ 2 ppm) et de butanol.

### RESUME

[0007] L'invention concerne des procédés de préparation de pirlféridone. Plus spécifiquement, elle concerne un procédé de synthèse de pirlféridone comprenant le mélange de bromobenzène, de 5-méthyl-2-pyridone, d'oxyde cupreux et d'un solvant organique dans des conditions suffisantes pour former la pirlféridone, dans lequel le bromobenzène comprend moins d'environ 0,15 % en poids de dibromobenzène. Le mélange peut être effectué à des températures élevées, par exemple au moins environ 100 °C. Le solvant organique peut comprendre du diméthylformamide.

[0008] Dans certains modes de réalisation, le procédé comprend en outre le lavage de la pirlféridone avec une solution saline. La solution saline comprend environ 10 % pds à environ 15 % pds de chlorure de sodium. Dans divers modes de réalisation, le procédé comprend en outre l'extraction de la pirlféridone avec un solvant d'extraction. Le solvant d'extraction peut comprendre du toluène.

[0009] Dans divers modes de réalisation, le procédé comprend en outre le mélange d'une base avec le bromobenzène, la 5-méthyl-2-pyridone, l'oxyde cupreux et le solvant organique. La base peut être une base inorganique. Dans un mode de réalisation spécifique, la base inorganique comprend un carbonate, et plus spécifiquement le carbonate de potassium.

[0010] Dans certains modes de réalisation, le procédé comprend en outre la cristallisation de la pifrénidone à partir d'un mélange de solvants comprenant des heptanes et du toluène pour former la pifrénidone purifiée. Le procédé peut également comprendre ensuite la recrystallisation de la pifrénidone purifiée par dissolution d'au moins une partie de la pifrénidone purifiée dans une solution acide aqueuse à une température élevée pour former une solution de pifrénidone ; addition d'une solution basique à la solution de pifrénidone jusqu'à ce que le pH soit d'au moins environ 11 ; et refroidissement de la solution de pifrénidone basique à une température inférieure à environ 20 °C pour former de la pifrénidone recrystallisée. Dans certains cas, la température élevée est d'au moins 40 °C. Dans divers cas, la solution aqueuse acide comprend de l'acide chlorhydrique. Dans certains cas, la solution basique comprend de l'hydroxyde de sodium. Dans divers cas, la solution de pifrénidone basique est refroidie à une température inférieure à environ 10 °C. Dans certains cas, la purification de la pifrénidone est effectuée en l'absence d'acétate d'éthyle et de butanol. Dans un cas spécifique, la pifrénidone préparée par les procédés décrits ici a une pureté d'au moins 98 % en rapport pondéral ou molaire et est essentiellement ou totalement dépourvue d'acétate d'éthyle et de butanol, "essentiellement dépourvu de" décrivant un produit dans lequel ni acétate d'éthyle ni butanol n'est intentionnellement ajouté pendant les procédés de synthèse, comme il est décrit ici. Une composition de pifrénidone essentiellement dépourvue d'acétate d'éthyle et/ou de butanol peut permettre la présence de quantités de l'ordre de la trace d'acétate d'éthyle et/ou de butanol qui sont des impuretés entraînées, par exemple présentes dans les réactifs ou les matières premières utilisés dans un procédé de synthèse comme celui décrit ici. La pifrénidone préparée peut avoir une pureté d'au moins 99 %, et mieux encore d'au moins 99,9 % en rapport pondéral ou molaire.

[0011] Dans un autre aspect, l'invention concerne une pifrénidone contenant moins d'environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté di(5-méthyl-2-pyridone)benzène, et de préférence moins d'environ 0,05 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté di(5-méthyl-2-pyridone)benzène.

[0012] Dans un autre aspect encore, l'invention concerne une pifrénidone contenant moins d'environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté qui s'élue à un temps de rétention relatif d'environ 1,95 par rapport au temps de rétention de la pifrénidone, selon une analyse par chromatographie liquide. De préférence, la pifrénidone contient moins d'environ 0,05 % en rapport pondéral ou molaire de l'impureté présentant le temps de rétention relatif de 1,95.

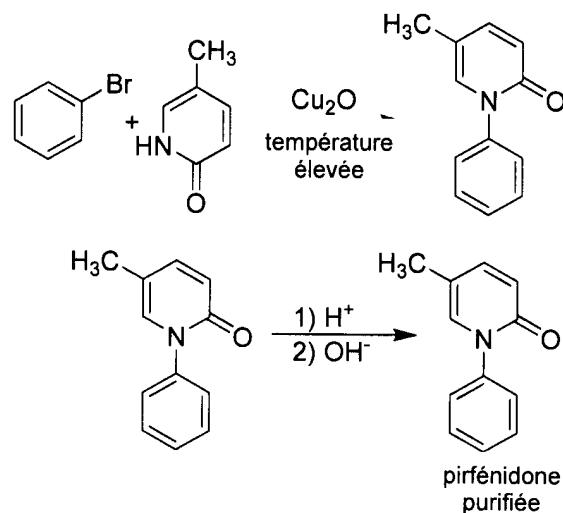
[0013] Dans encore un autre aspect, l'invention concerne une pirfénidone contenant moins d'environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté qui s'élué à un temps de rétention relatif d'environ 1,24 par rapport au temps de rétention de la pirfénidone, selon une analyse par chromatographie liquide. De préférence, la pirfénidone contient moins d'environ 0,05 % en rapport pondéral ou molaire de l'impureté présentant le temps de rétention relatif d'environ 1,24.

[0014] Dans un autre aspect, l'invention concerne des compositions pharmaceutiques comprenant la pirfénidone décrite ici et un excipient pharmaceutiquement acceptable.

**DESCRIPTION DETAILLEE**

[0015] L'invention concerne un procédé amélioré pour préparer la pirfénidone. Le procédé implique l'utilisation d'un catalyseur d'oxyde cupreux pour coupler de la 5-méthyl-2-pyridone et du bromobenzène dans un solvant organique. Sans intention de se limiter à une quelconque théorie particulière, on pense que la pureté du bromobenzène est importante, car des quantités d'une impureté de type dibromobenzène dans le bromobenzène peuvent donner des sous-produits de type dimère, qui peuvent compliquer la purification de la pirfénidone obtenue. Ces sous-produits de type dimère ne peuvent être contenus dans un produit destiné à être commercialisé comme un ingrédient pharmaceutique actif (IPA), et ils sont difficiles à éliminer du produit de pirfénidone souhaité. Ainsi, le bromobenzène utilisé dans les procédés décrits contient de préférence une quantité inférieure à environ 0,15 % en rapport pondéral ou molaire, et mieux encore inférieure à environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire ou inférieure à 0,05 % en rapport pondéral ou molaire. La synthèse de pirfénidone est présentée dans le schéma 1, ci-dessous.

**Schéma 1**



[0016] Tels qu'ils sont utilisés dans toute cette description, les impuretés et la pureté des composés sont rapportées en pourcentage (%). Sauf indication contraire pour des cas spécifiques, ce pourcentage peut être évalué en se basant sur le poids de l'échantillon ou de la composition (par exemple, % pds), ou en se basant sur un rapport molaire. Les rapports molaires (par exemple, pourcentages molaires) peuvent être mesurés en utilisant des techniques chromatographiques, comme la chromatographie liquide à haute pression/haute performance (CLHP), la chromatographie gazeuse (CG) ou l'électrophorèse capillaire (EC). Les rapports molaires sont des rapports moléculaires du composé spécifié sur le total des composés présents.

[0017] Le bromobenzène est de préférence du monobromobenzène pur. Le bromobenzène est de préférence dépourvu de 1,4-dibromobenzène. Le bromobenzène est de préférence dépourvu de tous les dibromobenzènes (c'est-à-dire, 1,2-dibromobenzène, 1,3-dibromobenzène et 1,4-dibromobenzène). Le bromobenzène est de préférence dépourvu de tribromobenzènes (c'est-à-dire, 1,2,3-tribromobenzène, 1,2,4-tribromobenzène et 1,3,5-tribromobenzène). Le bromobenzène est de préférence dépourvu de tétrabromobenzènes (c'est-à-dire, 1,2,3,4-tétrabromobenzène, 1,2,3,5-tétrachlorobenzène et 1,2,4,5-tétrabromobenzène). Le bromobenzène est de préférence dépourvu de pentabromobenzène et d'hexabromobenzène.

[0018] Le solvant organique de la réaction de couplage peut être un solvant organique compatible quelconque, comme un solvant polaire aprotique. Des exemples non limitants comprennent le tétrahydrofurane, l'éther diéthylique, le diméthylformamide, le sulfoxyde de diméthyle, le dichlorométhane, le sulfolane et leurs mélanges. Dans un mode de réalisation préféré spécifique, le solvant organique comprend du diméthylformamide. Le choix du solvant approprié peut dépendre de la température à laquelle la réaction se déroule. Un solvant ayant un point d'ébullition supérieur ou environ égal à la température réactionnelle est préféré.

[0019] La réaction peut être mise en œuvre à des températures élevées. Une température élevée est une température quelconque supérieure à la température ambiante (environ 25 °C), et peut être égale à au moins environ 50 °C, au moins environ 70 °C, au moins environ 75 °C, au moins environ 80 °C, au moins environ 85 °C, au moins environ 90 °C, au moins environ 95 °C, au moins environ 100 °C, au moins environ 105 °C, au moins environ 110 °C, au moins environ 115 °C, au moins environ 120 °C, au moins environ 125 °C, au moins environ 130 °C, ou au moins environ 135 °C, par exemple.

[0020] La réaction peut être mise en œuvre en présence d'une base. Dans certains cas, la base peut être une base inorganique. Les bases inorganiques comprennent, sans s'y limiter, l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium et leurs mélanges. Dans un mode de réalisation, la base comprend du carbonate de potassium.

[0021] Après formation de la pirfénidone par la réaction de couplage, la pirfénidone peut être éventuellement lavée avec une solution saline. Cette étape de lavage peut retirer des sels utilisés ou formés pendant la réaction de couplage. Une solution saline peut être une solution de chlorure de sodium, par exemple une solution de saumure saturée. Une solution de chlorure de sodium à haute concentration permet de réduire la perte de rendement en pirfénidone dans la phase aqueuse, mais une solution de chlorure de sodium à faible concentration permet une meilleure compatibilité avec le diméthylformamide. Ainsi, une concentration optimale de la solution de chlorure de sodium est suffisamment élevée pour réduire au minimum la perte de pirfénidone dans la phase aqueuse, mais suffisamment basse pour permettre d'utiliser une quantité maximum de diméthylformamide dans la phase aqueuse. Ainsi, dans certains modes de réalisation, la concentration de la solution de chlorure de sodium se situe dans une plage d'environ 10 % pds à environ 20 % pds de chlorure de sodium, par rapport au poids de la solution.

[0022] La pirfénidone peut, en plus ou à la place, être extraite avec un solvant organique pour éliminer les impuretés, comme le solvant organique résiduel de la réaction de couplage (par exemple, diméthylformamide). Des exemples de solvant d'extraction comprennent, sans s'y limiter, le toluène, l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, le chlorure de méthylène, et leurs mélanges. Dans un mode de réalisation spécifique, la pirfénidone est extraite avec du toluène. L'extraction avec du toluène permet au diméthylformamide résiduel de rester dans la phase aqueuse.

[0023] La pirfénidone peut être précipitée pour donner une forme plus purifiée de pirfénidone. La pirfénidone brute peut être dissoute dans une quantité minimale de toluène et d'heptanes et chauffée, par exemple, entre environ 50 °C et environ 100 °C. La solution est lentement refroidie entre environ -5 °C et environ 5 °C pour permettre la précipitation de la pirfénidone. Le précipité solide de pirfénidone obtenu peut être recueilli par filtration et séché.

[0024] La pirfénidone peut, en plus ou à la place, être cristallisée pour former une pirfénidone plus purifiée. Pour la cristallisation, la pirfénidone peut être dissoute ou



partiellement dissoute dans une solution acide à une température élevée, par exemple environ au moins 35 °C, au moins environ 40 °C, ou d'environ 40 °C à environ 50 °C. La solution acide peut comprendre un acide organique ou inorganique. La solution acide comprend de préférence un acide inorganique. Des exemples non limitants d'acides inorganiques envisagés comprennent l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique et leurs mélanges. Dans un mode de réalisation spécifique, la solution acide comprend de l'acide chlorhydrique.

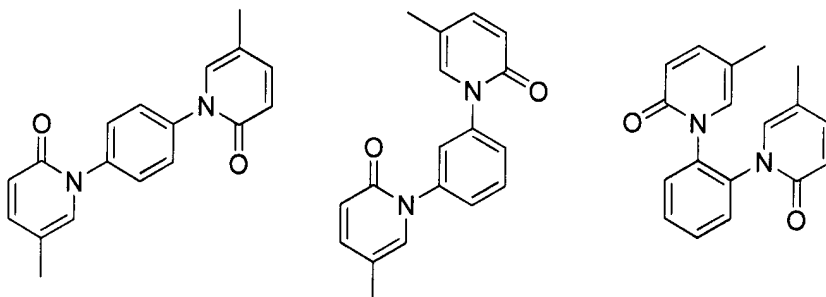
[0025] La solution acide de pifrénidone obtenue peut ensuite être traitée par addition d'une solution basique jusqu'à ce que le pH de la solution de pifrénidone soit d'au moins environ 11. La solution basique peut comprendre une base inorganique ou organique compatible quelconque. La solution basique est de préférence une base inorganique. Des exemples non limitants de bases inorganiques envisagées sont l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, le bicarbonate de sodium, le bicarbonate de potassium et leurs mélanges. Dans un mode de réalisation spécifique, la solution basique comprend de l'hydroxyde de sodium.

[0026] La solution basique de pifrénidone peut ensuite être refroidie lentement jusqu'à une température inférieure à environ 10 °C, ou d'environ 0 °C à environ 9 °C. La pifrénidone cristallisée obtenue peut être recueillie ensuite par filtration et séchée.

[0027] En ce qui concerne la pifrénidone utilisée dans les essais clinique et comme IPA, il est important de réduire au minimum les teneurs en traces de solvants, par exemple pour respecter les exigences réglementaires. Ainsi, dans un aspect, la pifrénidone est essentiellement ou totalement dépourvue d'acétate d'éthyle ou de butanol, par exemple parce qu'elle a été préparée sans utiliser d'acétate d'éthyle ni de butanol dans aucune étape. Dans certains cas, la pifrénidone contient moins d'environ 30 ppm de toluène, d'heptanes, ou des deux, et de préférence moins de 20 ppm de toluène, d'heptanes, ou des deux. La pifrénidone préparée a une pureté d'au moins 98 % en rapport pondéral ou molaire, et a de préférence une pureté d'au moins 99 % en rapport pondéral ou molaire ou d'au moins 99,5 % en rapport pondéral ou molaire ou d'au moins 99,6 % en rapport pondéral ou molaire, d'au moins 99,7 % en rapport pondéral ou molaire, d'au moins 99,8 % en rapport pondéral ou molaire, ou d'au moins 99,9 % en rapport pondéral ou molaire.

[0028] La pifrénidone selon la description présentée ici, par exemple préparée au moyen d'un procédé décrit ici, peut comprendre, en outre ou à la place moins d'environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,05 % en rapport pondéral ou molaire, moins

d'environ 0,04 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,03 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,02 % en rapport pondéral ou molaire, ou moins d'environ 0,01 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté di(5-méthyl-2-pyridinone)benzène. Des exemples de ces impuretés di(5-méthyl-2-pyridinone)benzène peuvent comprendre un ou plusieurs parmi



[0029] La pifénédone peut comprendre, en outre ou à la place, moins d'environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,05 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,04 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,03 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,02 % en rapport pondéral ou molaire, ou moins d'environ 0,01 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté qui a un temps de rétention relatif (TRR) d'environ 1,95 par rapport au temps de rétention de la pifénédone, selon une analyse par chromatographie liquide. La pifénédone peut comprendre, en outre ou à la place, moins d'environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,05 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,04 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,03 % en rapport pondéral ou molaire, moins d'environ 0,02 % en rapport pondéral ou molaire, ou moins d'environ 0,01 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté qui a un temps de rétention relatif (TRR) d'environ 1,24 par rapport au temps de rétention de la pifénédone, selon une analyse par chromatographie liquide.

[0030] Un exemple de procédé d'analyse par chromatographie liquide (CL) de la pifénédone est l'utilisation d'un chromatographe liquide Hewlett-Packard 11000, équipé d'un détecteur UV fonctionnant à 220 nm et 310 nm, et d'une colonne ZORBAX SB-Aq C-18, 5,0  $\mu$ m, 250 mm x 4,6 mm. Les phases mobiles sont la phase mobile A (PMA) (200  $\mu$ l d'acide phosphorique dans 1000 ml d'eau) et la phase mobile B (PMB) (acétonitrile), qui sont pompées à travers la colonne à un débit de 1,0 ml/min et une température de colonne de 35 °C. Le mélange de PMA et de PMB se fait selon un profil de gradient au cours d'un cycle de 25 min de la manière suivante :

Temps (Minutes)	% PMA	% PMB
0	80	20
20	10	90
21	80	20
25	80	20

### Compositions pharmaceutiques

[0031] Bien qu'il soit possible d'administrer seule la pifrénidone décrite ici, il peut être préférable de formuler la pifrénidone dans des compositions pharmaceutiques. En particulier, les compositions pharmaceutiques peuvent être utiles pour traiter ou prévenir des conditions inflammatoires, par exemple des conditions associées à une activité de p38 ou une activité de cytokine, ou toute combinaison de celles-ci. Une composition pharmaceutique est une composition quelconque qui peut être administrée in vitro ou in vivo ou les deux à un sujet afin de traiter ou d'améliorer une condition. Dans un mode de réalisation préféré, une composition pharmaceutique peut être administrée in vivo. Un sujet peut comprendre une ou plusieurs cellules ou tissus ou un organisme. Un sujet préféré est un mammifère. Un mammifère peut comprendre tout mammifère, comme, à titre d'exemples non limitants, des bovins, des porcs, des moutons, des chèvres, des chevaux, des chameaux, des buffles, des chats, des chiens, des rats, des souris et des êtres humains. Un sujet mammifère particulièrement préféré est un sujet humain.

[0032] Dans un mode de réalisation, les compositions pharmaceutiques peuvent être formulées avec des excipients pharmaceutiquement acceptables, comme des supports, des solvants, des stabilisants, des adjuvants, des diluants, etc., selon le mode d'administration et la forme posologique particuliers. Les compositions pharmaceutiques devront généralement être formulées afin d'obtenir un pH physiologiquement compatible, qui peut comprendre un pH d'environ 3 à un pH d'environ 11, de préférence d'environ pH 3 à environ pH 7, selon la formulation et la voie d'administration. Dans d'autres modes de réalisation, il peut être préférable d'ajuster le pH dans une plage d'environ pH 5,0 à environ pH 8. Plus particulièrement, les compositions pharmaceutiques peuvent comprendre une quantité efficace au plan thérapeutique ou prophylactique d'au moins un composé décrit ici, associé à un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables. Les compositions pharmaceutiques peuvent éventuellement comprendre un deuxième ingrédient actif utile dans le traitement ou la prévention d'une infection bactérienne (par exemple, un conservateur, comme des agents antibactériens ou antimicrobiens).

[0033] Les formulations, par exemple pour administration parentérale ou orale, sont généralement des solides, des solutions, des émulsions ou des suspensions liquides, tandis que les formulations à inhaler pour administration pulmonaire sont généralement des liquides ou des poudres, les formulations en poudre étant généralement préférées. Une composition pharmaceutique préférée peut également être formulée sous forme d'un solide lyophilisé qui est reconstitué avec un solvant physiologiquement compatible avant administration. D'autres compositions pharmaceutiques peuvent être formulées en sirops, crèmes, pommades, comprimés et formes similaires.

[0034] Le terme "excipient pharmaceutiquement acceptable" désigne un excipient pour l'administration d'un agent pharmaceutique, comme les composés décrits ici. Le terme désigne un excipient pharmaceutique quelconque qui peut être administré sans toxicité excessive.

[0035] Les excipients pharmaceutiques acceptables sont déterminés par la composition particulière à administrer, ainsi que par le procédé particulier utilisé pour administrer la composition. Par conséquent, il existe une large gamme de formulations appropriées de compositions pharmaceutiques (voir, par exemple, Remington's Pharmaceutical Sciences).

[0036] Des excipients appropriés peuvent être des molécules supports qui comprennent de grandes macromolécules lentement métabolisées comme des protéines, des polysaccharides, des acides polylactiques, des acides polyglycoliques, des acides aminés polymères, des copolymères d'acides aminés, et des particules virales inactives. D'autres exemples d'excipients comprennent des antioxydants (par exemple l'acide ascorbique), des agents chélatants (par exemple EDTA), des glucides (par exemple dextrine, hydroxyalkylcellulose) et/ou hydroxyalkylméthylcellulose), l'acide stéarique, des liquides (par exemple, huiles, eau, solution saline, glycérol et/ou éthanol), des agents mouillants ou émulsifiants, des agents tamponnant le pH, et des composés similaires. Les liposomes sont également inclus dans la définition des excipients pharmaceutiquement acceptables.

[0037] Les compositions pharmaceutiques décrites ici peuvent être formulées sous une forme appropriée quelconque pour un procédé d'administration souhaité. Si elles sont destinées à un usage oral, par exemple, des comprimés, des tablettes, des comprimés à sucer, des suspensions aqueuses ou huileuses, des solutions non aqueuses, des poudres ou des granules dispersibles (notamment des particules micronisées ou des nanoparticules), des émulsions, des capsules dures ou molles, des sirops et des élixirs peuvent être préparés. Les compositions destinées à l'usage oral peuvent être préparées selon un procédé quelconque

connu des hommes du métier de la fabrication des compositions pharmaceutiques, et ces compositions peuvent contenir un ou plusieurs agents, notamment des agents édulcorants, des agents aromatisants, des agents colorants et des agents conservateurs, afin d'obtenir une préparation palatable.

[0038] Des excipients pharmaceutiquement acceptables convenant particulièrement à une utilisation en combinaison avec des comprimés comprennent, par exemple, des diluants inertes, comme les celluloses, le carbonate de calcium ou de sodium, le lactose, le phosphate de calcium ou de sodium ; des agents désintégrant, comme la povidone réticulée, l'amidon de maïs, ou l'acide alginique ; des agents liants, comme la povidone, l'amidon, la gélatine ou la gomme arabique ; et des agents lubrifiants, comme le stéarate de magnésium, l'acide stéarique ou le talc.

[0039] Les comprimés peuvent être non enrobés ou ils peuvent être enrobés par des techniques connues, notamment la microencapsulation, pour retarder la désintégration et l'adsorption dans le tractus gastro-intestinal et permettre ainsi une action prolongée pendant une période temps plus longue. Par exemple, un matériau retardateur comme le monostéarate de glycéryle ou le distéarate de glycéryle, seul ou avec une cire peut être employé comme enrobage ou comme matrice.

[0040] Les formulations à usage oral peuvent également être présentées sous forme de capsules de gélatine dure dans lesquelles l'ingrédient actif est mélangé avec un diluant solide inerte par exemple des celluloses, le lactose, le phosphate de calcium ou le kaolin, ou des capsules de gélatine molle, dans lesquelles l'ingrédient actif est mélangé avec un milieu non aqueux ou huileux, comme la glycérine, le propylène glycol, le polyéthylène glycol, l'huile d'arachide, la paraffine liquide ou l'huile d'olive.

[0041] Dans un autre mode de réalisation, les compositions pharmaceutiques peuvent être formulées sous forme de suspensions comprenant un composé des modes de réalisation en mélange avec au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable approprié à la fabrication d'une suspension.

[0042] Dans un autre mode de réalisation encore, les compositions pharmaceutiques peuvent être formulées sous forme de poudres et de granules dispersibles appropriés à la préparation d'une suspension par addition d'excipients appropriés.

[0043] Des excipients appropriés à une utilisation en relation avec les suspensions comprennent des agents de suspension (par exemple, carboxyméthylcellulose sodique, méthylcellulose, hydroxypropylméthylcellulose, alginate de sodium, polyvinylpyrrolidone,

gomme adragante, gomme arabique) ; des agents dispersants ou mouillants (par exemple, un phosphatide naturel (par exemple, lécithine), un produit de condensation d'oxyde d'éthylène avec un acide gras (par exemple, polyoxyéthylène stéarate), un produit de condensation d'oxyde d'éthylène avec un alcool aliphatique à longue chaîne (par exemple, heptadécaéthylèneoxycéthanol), un produit de condensation d'oxyde d'éthylène avec un ester partiel dérivé d'un acide gras et d'un anhydride d'hexitol (par exemple, monooléate de polyoxyéthylène sorbitan)) ; et des agents épaississants (par exemple, carbomère, cire d'abeille, paraffine dure ou alcool cétylique). Les suspensions peuvent également contenir un ou plusieurs conservateurs (par exemple, acide acétique, p-hydroxy-benzoate de méthyle ou de n-propyle) ; un ou plusieurs agents colorants ; un ou plusieurs agents aromatisants et un ou plusieurs agents édulcorants, comme le saccharose ou la saccharine.

[0044] Les compositions pharmaceutiques peuvent également se trouver sous forme d'émulsions huile-dans-l'eau. La phase huileuse peut être une huile végétale, comme l'huile d'olive ou l'huile d'arachide, une huile minérale, comme la paraffine liquide, ou un mélange de celles-ci. Des agents émulsifiants appropriés comprennent des gommés naturelles, comme la gomme arabique et la gomme adragante ; des phosphatides naturels comme la lécithine de soja, des esters ou des esters partiels dérivés d'acides gras ; des anhydrides d'hexitol, comme le monooléate de sorbitan ; et des produits de condensation de ces esters partiels avec l'oxyde d'éthylène, comme le monooléate de polyoxyéthylène sorbitan. L'émulsion peut également contenir des agents édulcorants et aromatisants. Les sirops et les élixirs peuvent être formulés avec des agents édulcorants comme le glycérol, le sorbitol ou le saccharose. Ces formulations peuvent également contenir un adoucissant, un conservateur, un agent colorant ou aromatisant.

[0045] En outre, les compositions pharmaceutiques peuvent se trouver sous forme d'une préparation injectable stérile, comme une émulsion aqueuse ou une suspension oléagineuse injectable stérile. Cette émulsion ou cette suspension peut être formulée par un homme du métier de compétence ordinaire au moyen des agents dispersants ou mouillants et des agents de suspension appropriés, notamment ceux mentionnés ci-dessus. La préparation injectable stérile peut également être une solution ou une suspension injectable stérile dans un diluant ou un solvant non toxique acceptable au plan parentéral, comme une solution dans du 1,2-propane-diol.

[0046] La préparation injectable stérile peut également être préparée sous forme d'une poudre lyophilisée. Parmi les véhicules et solvants acceptables qui peuvent être employés, il y a l'eau, la solution de Ringer et une solution de chlorure de sodium isotonique. En outre, des

huiles fixées stériles peuvent être employées comme solvant ou milieu de suspension. Dans cet objectif, une huile fixée quelconque peut être employée, incluant des mono- ou diglycérides synthétiques. En outre, des acides gras (par exemple, acide oléique) peuvent être de même utilisés dans la préparation de formes injectables.

[0047] Pour obtenir une forme posologique hydrosoluble d'une composition pharmaceutique, un sel pharmaceutiquement acceptable d'un composé décrit ici peut être dissous dans une solution aqueuse d'un acide organique ou inorganique, comme une solution 0,3 M d'acide succinique ou mieux encore, d'acide citrique. Si aucune forme saline soluble n'est disponible, le composé peut être dissous dans un co-solvant ou une combinaison de solvants approprié. Des exemples de co-solvants appropriés comprennent un alcool, le propylène glycol, le polyéthylène glycol 300, le polysorbate 80, la glycérine et des composés similaires à des concentrations comprises entre environ 0 et environ 60 % du volume total. Dans un mode de réalisation, le composé actif est dissous dans du DMSO et dilué avec de l'eau.

[0048] La composition pharmaceutique peut également se trouver sous forme d'une solution d'une forme saline de l'ingrédient actif dans un véhicule aqueux approprié, comme l'eau ou une solution saline ou de dextrose isotonique. Sont également envisagés des composés qui ont été modifiés par des substitutions ou des additions de résidus chimiques ou biochimiques qui les rendent mieux adaptés à l'administration (par exemple en augmentant la solubilité, l'activité biologique, la palatabilité, en réduisant les réactions indésirables, etc.), par exemple par estérification, glycosylation, PEGylation, etc.

[0049] Dans un mode de réalisation préféré, la pifrénidone décrite ici peut être formulée pour administration orale dans une formulation à base de lipides appropriée aux composés de faible solubilité. Les formulations à base de lipides peuvent généralement améliorer la biodisponibilité orale de ces composés.

[0050] Dans ce cas, une composition pharmaceutique préférée comprend une quantité efficace au plan thérapeutique ou prophylactique de pifrénidone décrite ici, associée à au moins un excipient pharmaceutiquement acceptable choisi dans l'ensemble consistant en acides gras à chaîne moyenne et leurs esters de propylène glycol (par exemple, esters de propylène glycol d'acides gras comestibles comme les acides gras capryliques et capriques) et des tensioactifs pharmaceutiquement acceptables comme l'huile de ricin hydrogénée polyoxyl 40.

[0051] Dans un autre mode de réalisation préféré, des cyclodextrines peuvent être ajoutées comme activateurs de solubilité dans l'eau. Des cyclodextrines préférées comprennent des dérivés hydroxypropyliques, hydroxyéthyliques, glucosyliques, maltosyliques et maltotriosyliques d' $\alpha$ -,  $\beta$ -, et  $\gamma$ -cyclodextrine. Un activateur de solubilité de type cyclodextrine particulièrement préféré est l'hydroxypropyl-o-cyclodextrine (BPBC), qui peut être ajouté à l'une quelconque des compositions décrites ci-dessus pour améliorer encore les caractéristiques de solubilité des composés des modes de réalisation. Dans un mode de réalisation, la composition comprend d'environ 0,1 % à environ 20 % d'hydroxypropyl-o-cyclodextrine, mieux encore d'environ 1 % à environ 15 % d'hydroxypropyl-o-cyclodextrine, et mieux encore d'environ 2,5 % à environ 10 % d'hydroxypropyl-o-cyclodextrine. La quantité d'activateur de solubilité employée dépendra de la quantité du composé de l'invention dans la composition.

[0052] Une composition pharmaceutique contient une quantité totale du ou des ingrédients actifs suffisante pour obtenir un effet thérapeutique souhaité lorsqu'elle est utilisée avec un régime posologique approprié. Plus spécifiquement, dans certains modes de réalisation, la composition pharmaceutique contient une quantité thérapeutiquement efficace. Les quantités totales de pifrénidone qui peuvent être combinées avec les matériaux supports pour produire une forme posologique unitaire varieront en fonction de l'hôte traité et du mode d'administration particulier. De préférence, les compositions sont formulées en tenant compte des régimes posologiques envisagés de telle sorte qu'une dose comprise entre 0,01 et 100 mg/kg de poids corporel par jour de pifrénidone soit administrée à un patient recevant les compositions. La dose quotidienne totale peut être fournie en doses quotidiennes divisées (par exemple deux fois par jour, trois fois par jour, quatre fois par jour), et administrée en plusieurs formes posologiques contenant des quantités posologiques inférieures à la quantité thérapeutique (par exemple, 267 mg par forme posologique, administrés en trois formes posologiques prises trois fois par jour pour un total de neuf formes posologiques administrées, par exemple 2403 mg/jour de pifrénidone).

### EXEMPLES

#### Couplage de bromobenzène et de 5-méthyl-2-pyridone

[0053] De la 5-méthyl-2-pyridone (1,0 équivalent), du carbonate de potassium (1,2 équivalents), de l'oxyde de cuivre(I) (0,05 équivalents), du bromobenzène (1,8 équivalents, avec une pureté d'au moins 98 %, de préférence d'au moins 99 %, ou d'au moins 99,8 %) et du diméthylformamide (2,0 équivalents en volume) ont été introduits dans un réacteur inerte. Ce mélange a été chauffé à 125 °C pendant environ 18 heures. Un



échantillon a été recueilli et analysé pour déterminer l'achèvement de la réaction. Lorsque l'achèvement n'était pas satisfaisant, la réaction a été maintenue à 125 °C pendant encore 2 heures. Le mélange réactionnel a été refroidi ensuite à 25 °C pour former une suspension épaisse.

[0054] La suspension obtenue a été filtrée dans un filtre Nutsche afin d'éliminer les sels. Le gâteau de filtration a été rincé deux fois avec du toluène. La liqueur mère et la liqueur traitée ont été recueillies dans un récipient (A). Une solution de chlorure de sodium (15 %) a été introduite dans la solution de produit. Le pH a été ajusté à une valeur supérieure ou égale à 11,5 au moyen d'une solution d'hydroxyde de sodium à 32 %. Le mélange a ensuite été agité. Après l'arrêt de l'agitation, on a laissé le mélange sédimenter pendant au moins 30 minutes pour permettre la séparation des deux phases. La phase organique a été séparée et la phase aqueuse a été extraite avec du toluène. Le produit de l'extraction au toluène a été ajouté à la phase organique. Les phases organiques combinées ont ensuite été lavées avec une solution à 15 % de chlorure de sodium et agitées pendant au moins 15 minutes. L'agitation a été arrêtée et on a laissé les couches sédimenter pendant au moins 30 minutes. La phase organique a été séparée de la phase aqueuse, puis traitée au carbone par écoulement sur des filtres Zeta Carbon pendant 2 heures à 20-25 °C. La solution traitée au carbone a ensuite été concentrée sous vide pour éliminer toute l'eau et une grande partie du toluène.

[0055] De l'heptane a ensuite été ajouté à la solution concentrée, et celle-ci a été chauffée à environ 80 °C. La solution a été lentement refroidie à environ 0 °C pendant au moins 7 heures. La pirfénidone a précipité dans la solution, elle a été recueillie par filtration et séchée au moyen d'un filtre/sécheur Nutsche. Le gâteau de pirfénidone a été lavé deux fois avec un mélange de toluène et d'heptanes (à 0 °C), puis séché sous vide à une température d'environ 42 °C. La pirfénidone brute a été formée avec un rendement d'environ 85 %.

#### Cristallisation de pirfénidone

[0056] De la pirfénidone, une solution de chlorhydrate à 32 %, et de l'eau désionisée ont été introduites dans un réacteur inerte. Le mélange a été chauffé à environ 45 °C, puis une solution à 32 % d'hydroxyde sodium a été utilisée pour titrer le mélange jusqu'à ce que le pH atteigne au moins 11. La température du mélange a été maintenue à environ 45 °C pendant le titrage. Après qu'un pH d'au moins 11 ait été atteint, le mélange a été lentement refroidi à 5 °C, sur une durée d'au moins 2 heures. La pirfénidone a cristallisé à partir de cette solution refroidie et a été isolée dans un filtre/sécheur Nutsche. Le gâteau de pirfénidone a été lavé deux fois avec de l'eau désionisée (à 5 °C). La pirfénidone a ensuite été séchée sous vide dans

le filtre/sécheur à une température d'environ 45 °C. La pirfénidone a également été broyée dans un microniseur afin de réduire la taille de particule à moins de 150 µm.

[0057] La pirfénidone obtenue a ensuite été analysée et les seuls solvants résiduels observés étaient le toluène et l'heptane à hauteur d'environ 10 à 13 ppm. Ni acétate d'éthyle ni butanol n'ont été détectés dans la pirfénidone. La quantité de bis-conjugué dans la pirfénidone purifiée était inférieure ou égale à 0,03 %. La quantité de toutes les impuretés de la pirfénidone purifiée était inférieure à environ 0,05 %.

[0058] La description qui précède est proposée à des fins de clarification de la compréhension uniquement, et aucune limite inutile ne doit en être tirée, des modifications comprises dans le cadre de l'invention pouvant apparaître aux hommes du métier.

[0059] Dans toute la description, lorsque des procédés sont décrits comme comprenant des étapes, des composants ou des matériaux, on considère que les compositions peuvent également consister essentiellement, ou consister en, une combinaison quelconque des étapes, composants ou matériaux cités, sauf description contraire.

[0060] Le procédé décrit ici, et ses étapes individuelles, peuvent être mis en œuvre manuellement et/ou à l'aide d'un équipement électronique. Bien que les procédés aient été décrits en se référant à des modes de réalisation particuliers, un homme du métier de compétence ordinaire conviendra aisément que d'autres façons d'exécuter les actions associées aux procédés peuvent être utilisées. Par exemple, l'ordre des diverses étapes peut être modifié sans s'écarter du cadre ou de l'esprit du procédé, sauf description contraire. En outre, certaines des étapes individuelles peuvent être combinées, omises ou encore subdivisées en étapes supplémentaires.

[0061] Tous les brevets, toutes les publications et références cités ici sont intégralement incorporés par référence. En cas de conflit entre la présente description et les brevets, publications et références incorporés, la présente description fera autorité.

Revendications :

1. Procédé de synthèse de pirfénidone comprenant le mélange de bromobenzène, de 5-méthyl-2-pyridone, d'oxyde cupreux et d'un solvant organique dans des conditions suffisantes pour former de la pirfénidone, dans lequel le bromobenzène comprend moins d'environ 0,15 % en rapport pondéral ou molaire de dibromobenzène.
2. Procédé de la revendication 1, comprenant en outre le lavage de la pirfénidone avec une solution saline.
3. Procédé de la revendication 2, dans lequel la solution saline solution comprend du chlorure de sodium dans une plage comprise entre environ 10 % pds à environ 15 % pds par rapport au poids total de la solution.
4. Procédé de l'une quelconque des revendications 1-3, comprenant en outre l'extraction de la pirfénidone avec un solvant d'extraction organique.
5. Procédé de la revendication 4, dans lequel le solvant d'extraction organique comprend du toluène.
6. Procédé de l'une quelconque des revendications 1-5, dans lequel le mélange est effectué à des températures élevées.
7. Procédé de la revendication 6, dans lequel la température est d'au moins environ 100 °C.
8. Procédé de l'une quelconque des revendications 1-7, comprenant en outre le mélange d'une base avec le bromobenzène, la 5-méthyl-2-pyridone, l'oxyde cupreux et le solvant organique.
9. Procédé de la revendication 8, dans la base est une base inorganique.
10. Procédé de la revendication 9, dans lequel la base inorganique comprend un carbonate.
11. Procédé de la revendication 10, dans lequel le carbonate comprend du carbonate de potassium.
12. Procédé de l'une quelconque des revendications 1-11, dans lequel le solvant organique comprend du diméthylformamide.

13. Procédé de l'une quelconque des revendications 1-12, comprenant en outre la cristallisation de la pirfénidone à partir d'un mélange de solvant comprenant des heptanes et du toluène afin de former de la pirfénidone purifiée.

14. Procédé de la revendication 13, comprenant en outre la recristallisation de la pirfénidone purifiée par

dissolution d'au moins une partie de la pirfénidone purifiée dans une solution aqueuse acide à une température élevée pour former une solution de pirfénidone ;

addition d'une solution basique à la pirfénidone jusqu'à ce que le pH atteigne au moins environ 11 ; et

refroidissement de la solution de pirfénidone basique à une température inférieure à environ 20 °C pour former de la pirfénidone recristallisée.

15. Procédé de la revendication 14, dans lequel la température élevée est d'au moins environ 40 °C.

16. Procédé de la revendication 14 or 15, dans lequel la solution aqueuse acide comprend de l'acide chlorhydrique.

17. Procédé de l'une quelconque des revendications 14-16, dans lequel la solution basique comprend de l'hydroxyde de sodium.

18. Procédé de l'une quelconque des revendications 14-17, comprenant le refroidissement de la solution de pirfénidone basique à une température inférieure à environ 10 °C.

19. Procédé de l'une quelconque des revendications 13-18, comprenant la mise en œuvre de la purification en l'absence d'acétate d'éthyle et de butanol.

20. Pirfénidone préparée par le procédé de la revendication 19, ayant une pureté d'au moins 98 % en rapport pondéral ou molaire et qui est essentiellement dépourvue d'acétate d'éthyle et de butanol.

21. Pirfénidone de la revendication 20, ayant une pureté d'au moins 99 % en rapport pondéral ou molaire.

22. Pirfénidone de la revendication 21, ayant une pureté d'au moins 99,9 % en rapport pondéral ou molaire.

23. Pirfénidone présentant moins d'environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté di(5-méthyl-2-pyridinone)benzène.

24. Pirfénidone de la revendication 23 présentant moins d'environ 0,05 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté di(5-méthyl-2-pyridone)benzène.

25. Pirfénidone présentant moins d'environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté qui s'élue à un temps de rétention relatif d'environ 1,95 par rapport au temps de rétention de la pirfénidone, selon une analyse par chromatographie liquide.

26. Pirfénidone de la revendication 25 présentant moins d'environ 0,05 % en rapport pondéral ou molaire de l'impureté qui s'élue à un temps de rétention relatif d'environ 1,95.

27. Pirfénidone présentant moins d'environ 0,1 % en rapport pondéral ou molaire d'une impureté qui s'élue à un temps de rétention relatif d'environ 1,24 par rapport au temps de rétention de la pirfénidone, selon une analyse par chromatographie liquide.

28. Pirfénidone de la revendication 27 présentant moins d'environ 0,05 % en rapport pondéral ou molaire de l'impureté qui s'élue à un temps de rétention relatif d'environ 1,24.

29. Composition pharmaceutique comprenant la pirfénidone de l'une quelconque des revendications 20-28 et un excipient pharmaceutiquement acceptable.