

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 41039 B1** (51) Cl. internationale : **C07H 19/10; C07H 1/06**

(43) Date de publication :
31.08.2020

(21) N° Dépôt :
41039

(22) Date de Dépôt :
29.09.2015

(30) Données de Priorité :
06.10.2014 GB 201417644

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/GB2015/052839 29.09.2015

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP 15782005.1

(71) Demandeur(s) :
NuCana plc, 77-78 Cannon Street London EC4N 6AF (GB)

(72) Inventeur(s) :
GRIFFITH, Hugh

(74) Mandataire :
MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES

(54) Titre : **MÉTHODE DE SÉPARATION DE DIASTÉRÉOISOMÈRES DE GEMCITABINE-PHOSPHATE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de séparation de diastéréoisomères phosphates de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl]-phosphate (NUC -1031) par cristallisation. En particulier, la cristallisation à partir d'alcool d'isopropyle donne du gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl]-(S)-phosphate sous forme diastéréoisomériquement pure. L'invention concerne également une forme cristalline de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl]-(S)-phosphate.

Revendications

1. Procédé pour fournir au moins un diastéréoisomère de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-phosphate dans une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 %, le procédé comprenant les étapes suivantes :
 - mise en suspension d'un mélange de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(*R*)-phosphate et de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(*S*)-phosphate dans un solvant ou un mélange de solvants pour former une bouillie ; et
 - filtration de la boue pour obtenir du phosphate solide de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]- et un filtrat comprenant du phosphate de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]- dissous dans le solvant ou le mélange de solvants ;
 - le gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-phosphate solide étant le gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(*R*)-phosphate dans une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 % et/ou le filtrat comprend du gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(*S*)-phosphate dans une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 %.
2. Procédé selon la revendication 1, la boue étant chauffée une fois formée ; éventuellement à une température de 30 °C à 80 °C.
3. Procédé selon la revendication 2, la boue n'étant pas refroidie avant la filtration.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant en outre l'étape consistant à laver le phosphate solide de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)].
5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, le procédé étant un procédé de fourniture de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(*S*)-phosphate dans une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 % et le procédé comprenant en outre l'étape d'élimination du ou des solvants du filtrat comprenant la gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(*S*)-phosphate pour obtenir du gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(*S*)-phosphate solide d'une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 %.
6. Procédé selon la revendication 5, l'étape d'élimination du solvant ou du mélange de solvants comprenant les étapes suivantes :

élimination d'une partie du solvant ou du mélange de solvants du filtrat comprenant le gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(S)-phosphate par évaporation, par exemple par distillation ou évaporation sous pression réduite, pour obtenir un filtrat concentré comprenant du gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(S)-phosphate solide ;

éventuellement agitation du filtrat concentré ; et

filtration du filtrat concentré pour obtenir le gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(S)-phosphate sous forme solide dans une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 %.

7. Procédé selon la revendication 5, l'étape d'élimination du solvant ou du mélange de solvants comprenant les étapes suivantes :

refroidissement du filtrat comprenant du phosphate de gemcitabine [phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(S) pour obtenir un filtrat refroidi comprenant du phosphate solide de gemcitabine [phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(S) ;

éventuellement agitation du filtrat refroidi ; et

filtration du filtrat refroidi pour obtenir le phosphate de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(S) sous forme solide dans une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 %.

8. Procédé selon la revendication 7, comprenant en outre l'étape d'ajout de matériau de semence au filtrat.

9. Procédé selon la revendication 7 ou 8, comprenant en outre l'étape d'ajout d'un solvant supplémentaire au filtrat.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 9, comprenant en outre le lavage du gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(S)-phosphate solide dans une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 %.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, le procédé étant un procédé de fourniture de gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl)]-(R)-phosphate dans une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 % ;

éventuellement le procédé comprenant en outre les étapes suivantes :

mise en suspension le gemcitabine-[phényl-benzoxy-L-alaninyl])-phosphate solide obtenu lors de la première filtration dans un second solvant ou un second mélange de solvants pour former une seconde bouillie

filtration de la seconde boue pour obtenir du (*R*)-phosphate de gemcitabine [phényl-benzoxy-L-alaninyl] solide d'une pureté diastéréoisomérique supérieure à 85 %.

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, le solvant étant ou le mélange de solvants comprenant un solvant choisi parmi un solvant protique polaire et un solvant aprotique polaire.

13. Procédé selon la revendication 12, le solvant étant ou le mélange de solvants comprenant de l'alcool isopropylique.

14. Procédé selon la revendication 13, le solvant étant de l'alcool isopropylique.

15. Procédé selon la revendication 12, le solvant étant ou le mélange de solvants comprenant de l'acétonitrile.