

(12) BREVET D'INVENTION

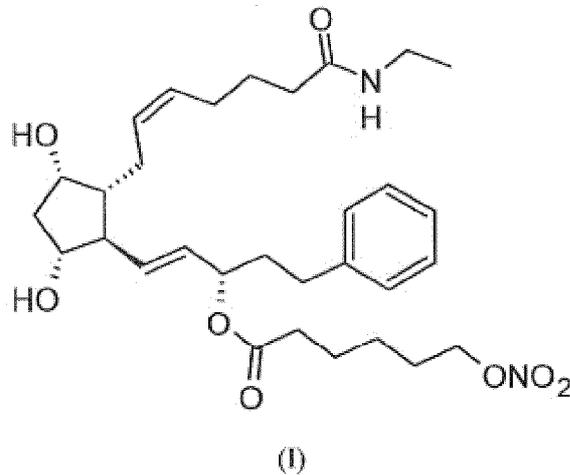
- (11) N° de publication : **MA 65191 B1**
- (51) Cl. internationale : **A61K 31/5575; C07C 405/00; A61P 27/06; A61P 27/02**
- (43) Date de publication : **31.10.2024**
-
- (21) N° Dépôt : **65191**
- (22) Date de Dépôt : **07.07.2022**
- (71) Demandeur(s) : **Nicox S.A., Sundesk Sophia Antipolis Emerald Square Rue Evariste Galois 06410 Biot (FR)**
- (72) Inventeur(s) : **Kovács, Szabolcs ; Sántáné Csutor, Andrea ; Hortobágyi, Irén ; Póti, Judit ; Ronsin, Gael ; Almirante, Nicoletta**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ INDUSTRIEL DE PRÉPARATION DE L'ESTER 6(NITROOXY)-,(1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ÉTHYLAMINO)-7-OXO-2-HEPTÈNE-1-YL]3,5-DIHYDROXYCYCLOPENTYL]-1-(2-PHÉNYLÉTHYL)-2-PROPÈNE-1-YL DE L'ACIDE HEXANOÏQUE ET PRODUIT DE HAUTE PURETÉ**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de préparation de l'acide hexanoïque, 6-(nitrooxy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propen-1-yl ester. Conformément à la présente invention, un composé de qualité pharmaceutique (I) peut être préparé efficacement par une étape de préparation de réactions en un seul pot qui comprend l'estérification du 15-OH bimatoprost par couplage du phénylboronate de bimatoprost avec l'acide 6-(nitrooxy)hexanoïque et l'élimination du groupe protecteur d'ester de boronate, suivie d'une étape de purification efficace. L'invention concerne également un composé de haute pureté (I) sensiblement exempt de l'impureté 15-(6-chlorohexanoyl) ester de bimatoprost et des formulations pharmaceutiques ophtalmiques contenant le composé de haute pureté.

3711EUR/Is/ep

22 290 046.6

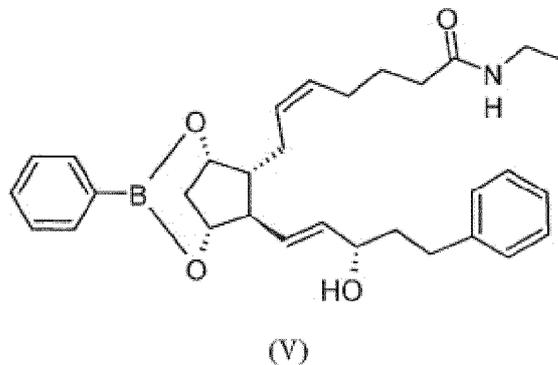
REVENDEICATIONS

1. Procédé pour la préparation de l'ester (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-yle de l'acide 6-(nitrooxy)-hexanoïque de formule (I) :



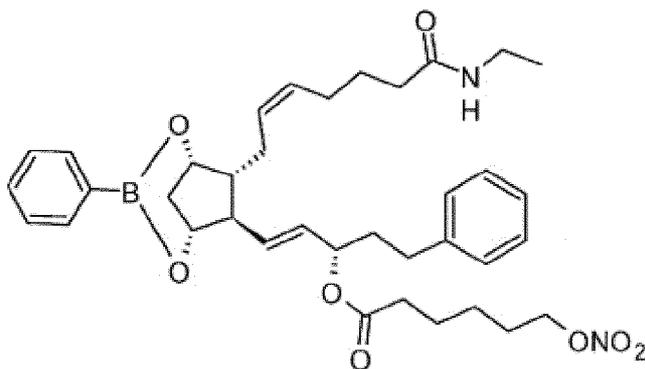
5 comprenant les étapes suivantes :

1) faire réagir du bimatoprost avec de l'acide phénylboronique dans du toluène à la température de reflux et éliminer l'eau par distillation azéotrope afin d'obtenir du phénylborate de bimatoprost de formule (V)



10 2) refroidir la solution jusqu'à 25 °C et ajouter du N,N'-diisopropylcarbodiimide, une quantité catalytique de diméthylaminopyridine et de l'acide 6-(nitrooxy)hexanoïque afin d'obtenir le 6-(nitrooxy)hexanoate de (1E,3S)-1-[(1S,5R,6R,7R)-7-[(2Z)-7-

(éthylamino)-7-oxohept-2-én-1-yl]-3-phényl-2,4-dioxa-3-borabicyclo-[3.2.1]octan-6-yl}-5-phénylpent-1-én-3-yle de formule (VI)



(VI)

- 3) éliminer le groupement protecteur du phénylborate dans des conditions basiques ;
- 5 4) séparer la phase organique et évaporer le solvant ;
- 5) agiter le produit brut dans du dichlorométhane, filtrer le mélange et évaporer le solvant afin d'obtenir le composé brut de formule (I) ;
- 6) purifier le composé brut de formule (I) en appliquant une chromatographie en phase normale sur colonne de gel de silice par gravité en utilisant un mélange d'éluants contenant de l'éther diisopropylique, de l'acétone et de l'eau dans un rapport volumique de 40:15:0,5 ;
- 10 7) récolter les fractions de pureté appropriée et évaporer le solvant afin d'obtenir le composé pur de formule (I) ;
- 15 8) dissoudre le composé pur de formule (I) de l'étape 7) dans du chlorure de méthylène distillé et du méthanol, purifier la solution par chromatographie par gravité en utilisant un mélange d'éluants contenant du chlorure de méthylène distillé et du méthanol dans un rapport volumique de 30:1 et récolter les fractions de pureté appropriée et évaporer le solvant afin d'obtenir le composé pur de formule (I) ;
- 20 9) dissoudre le composé pur de formule (I) de l'étape 8) dans de l'éthanol, traiter la solution avec du charbon activé, éliminer ensuite le charbon activé par filtration et éliminer le solvant par évaporation sous vide afin d'obtenir l'ester pur (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-

7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique de l'acide 6-(nitrooxy)-hexanoïque ;

ledit procédé étant caractérisé en ce que l'ester (1S,2E)-3-
5 [(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(éthylamino)-7-oxo-2-heptén-1-yl]-3,5-dihydroxycyclopentyl]-1-(2-phényléthyl)-2-propén-1-ylique de l'acide 6-(nitrooxy)-hexanoïque que l'on obtient ne contient pas l'ester 15-(6-chlorohexanoyle) de bimatoprost de formule (II) et ne contient pas plus de (\leq) 0,20 % (% aire HPLC) d'impuretés totales.

10 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel, dans l'étape réactionnelle 1), le rapport molaire bimatoprost:acide phénylboronique est de 1:1,1.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel, dans l'étape réactionnelle 2), on ajoute 2,0 équiv. de N,N'-diisopropylcarbodiimide, 0.2 équiv.
15 de diméthylaminopyridine et de 1,8 à 2,2 équiv. de l'acide 6-(nitrooxy)-hexanoïque.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, dans l'étape réactionnelle 3), on élimine le groupement protecteur du
20 phénylborate en utilisant une solution de NaOH.

5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel on élimine le groupement protecteur du phénylborate par désactivation du mélange réactionnel que l'on a obtenu à l'étape 2) avec du méthanol et on ajoute ensuite un mélange de chlorure de méthylène et de 6,3 équiv. de NaOH sous la forme d'une solution de 0,5 M de
25 NaOH.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, dans l'étape réactionnelle 4), on lave la phase organique en premier lieu
30 avec une solution aqueuse d'hydrogènesulfate de sodium et à deux reprises avec une solution aqueuse de NaCl 15 % poids/poids.