



(12) Translation of
European patent specification

(11) NO/EP 4303211 B1

NORWAY

(19) NO
(51) Int Cl.
C07C 405/00 (2006.01)
A61K 31/5575 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61P 27/06 (2006.01)

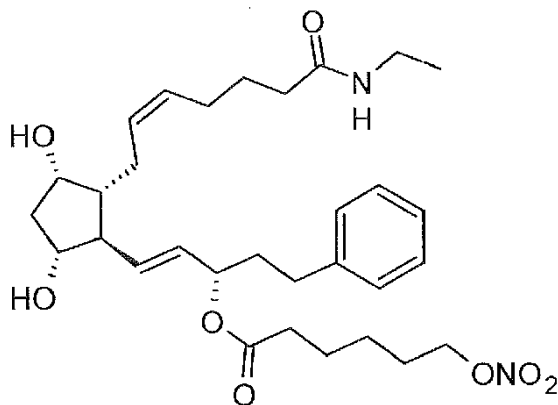
Norwegian Industrial Property Office

(45)	Translation Published	2024.12.02
(80)	Date of The European Patent Office Publication of the Granted Patent	2024.08.21
(86)	European Application Nr.	22290046.6
(86)	European Filing Date	2022.07.07
(87)	The European Application's Publication Date	2024.01.10
(84)	Designated Contracting States:	AL ; 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 ; RS ; SE ; SI ; SK ; SM ; TR
	Designated Extension States:	BA ; ME
	Designated validation states	KH ; MA ; MD ; TN
(73)	Proprietor	Nicox S.A., Sundesk Sophia Antipolis Emerald Square Rue Evariste Galois, 06410 Biot, Frankrike
(72)	Inventor	Kovács, Szabolcs, 1045 Budapest, Ungarn Sántáné Csutor, Andrea, 1107 Budapest, Ungarn Hortobágyi, Irén, 1048 Budapest, Ungarn Póti, Judit, 2230 Gyömro, Ungarn Ronsin, Gael, 67000 Strasbourg, Frankrike Almirante, Nicoletta, 20155 Milan, Italia
(74)	Agent or Attorney	AWA NORWAY AS, Postboks 1052 Hoff, 0218 OSLO, Norge

(54)	Title	INDUSTRIAL PROCESS FOR THE PREPARATION OF HEXANOIC ACID, 6(NITROOXY)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(ETHYLAMINO)-7-OXO-2-HEPTEN-1-YL]3,5-DIHYDROXYCYCLOPENTYL]-1-(2-PHENYL ETHYL)-2-PROPEN-1-YL ESTER AND HIGH PURE PRODUCT
(56)	References Cited:	WO-A1-2009/136281 WO-A1-2022/167070 WO-A1-2021/023693 WO-A1-2019/162149

Enclosed is a translation of the patent claims in Norwegian. Please note that as per the Norwegian Patents Acts, section 66i the patent will receive protection in Norway only as far as there is agreement between the translation and the language of the application/patent granted at the EPO. In matters concerning the validity of the patent, language of the application/patent granted at the EPO will be used as the basis for the decision. The patent documents published by the EPO are available through Espacenet (<http://worldwide.espacenet.com>) or via the search engine on our website here: <https://search.patentstyret.no/>

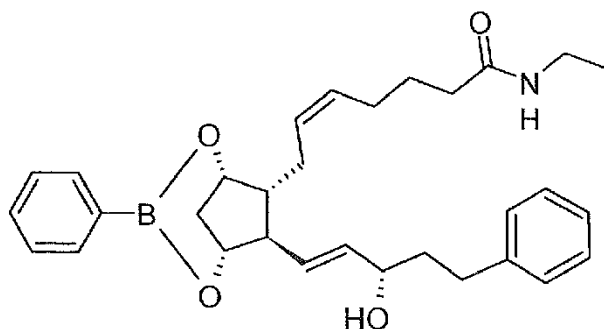
1. En fremgangsmåte for fremstilling av heksansyre, 6-(nitrooksy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksykyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-ylester med formel (I)



(I)

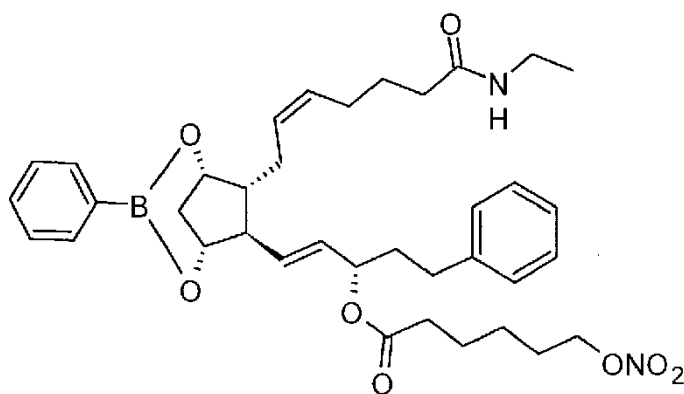
som består av følgende trinn:

- 5 1) å reagere bimatoprost med fenylboronsyre i toluen ved tilbakeløpstemperaturen og å fjerne vann ved azeotrop destillasjon for å oppnå bimatoprost fenylboronat med formel (V)



(V)

- 10 2) å avkjøle løsningen til 25 °C og å tilsette N,N'-diisopropylkarbodiimid, en katalytisk mengde dimetylaminopyridin og 6-(nitrooksy)heksansyre for å oppnå (1E,3S)-1-[(1S,5R,6R,7R)-7-[(2Z)-7-(etylamino)-7-oksohept-2-en-1-yl]-3-fenyl-2,4-dioksa-3-borabicyclo[3.2.1]oktan-6-yl]-5-fenylpent-1-en-3-yl 6-(nitrooksy)heksanoat med formel (VI)



(VI)

3) å fjerne fenylboronat-beskyttelsesgruppen under basiske betingelser;

4) å separere den organiske fasen og å fordampe løsningsmidlet;

5) å omrøre råproduktet i diklormetan, å filtrere blandingen og å inndampe løsningsmidlet for å oppnå den urene forbindelsen med formel (I);

5 6) å rense den urene forbindelse med formel (I) ved å anvende en normalfase gravitasjonssilikagel kolonnekromatografi ved å anvende en elueringsmiddelblanding inneholdende diisopropyleter, aceton og vann i et volumforhold på 40:15:0,5;

10 7) å samle opp fraksjonene med passende renhet og å fordampe løsningsmidlet for å tilveiebringe ren forbindelse med formel (I);

15 8) å oppløse den rene forbindelsen med formel (I) i trinn 7) i destillert metylenklorid og metanol, å rense løsningen ved gravitasjonskromatografi ved å anvende en elueringsmiddelblanding inneholdende destillert metylenklorid og metanol i et volumforhold på 30:1 og å samle opp fraksjonene med passende renhet og å fordampe løsningsmidlet for å oppnå ren forbindelse med formel (I);

20 9) å løse opp den rene forbindelsen med formel (I) i trinn 8) i etanol, å behandle løsningen med aktivt kull, for deretter å fjerne det aktive kullet ved filtrering og å fjerne løsningsmidlet ved fordampning under vakuum for å oppnå ren heksansyre, 6-(nitrooksy) -, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-ylester;

nevnte prosess er karakterisert ved at den oppnådde heksansyren, 6-(nitrooksy)-, (1S,2E)-3-[(1R,2R,3S,5R)-2-[(2Z)-7-(etylamino)-7-okso-2-hepten-1-yl]-3,5-dihydroksycyklopentyl]-1-(2-fenyletyl)-2-propen-1-ylester ikke inneholder 15-(6-klorheksanoyl)-esteren av bimatoprost med formel (II), og inneholder ikke mer enn
5 (≤) 0,20 % (HPLC-areal %) av totale urenheter.

2. Fremgangsmåten ifølge krav 1, der molforholdet bimatoprost:fenylboronsyre i reaksjonstrinn 1 er 1:1,1.

3. Fremgangsmåten ifølge krav 1 eller 2, der det i reaksjonstrinn 2) legges til N,N'-diisopropylkarbodiimid 2,0 ekv., dimetylaminopyridin 0,2 ekv. og 6-
10 (nitrooksy)heksansyre 1,8 til 2,2 ekv.

4. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der fenylboronat-beskyttende gruppen fjernes i reaksjonstrinn 3) ved bruk av en NaOH-løsning.

5. Fremgangsmåten ifølge krav 4, der fenylboronat-beskyttelsesgruppen fjernes
15 ved å bråkjøle reaksjonsblandingen oppnådd i trinn 2) med metanol, for deretter å tilsette en blanding av metylenklorid og 6,3 ekv. av NaOH fra en NaOH-løsning på 0,5 M.

6. Fremgangsmåten ifølge et hvilket som helst av de foregående kravene, der den organiske fasen i reaksjonstrinn 4) vaskes først med en vandig løsning med
20 natriumhydrogensulfat og to ganger med en vandig løsning med NaCl 15 % vekt/vekt.