

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
COURBEVOIE

①1 N° de publication : **3 122 878**

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national : **21 11510**

⑤1 Int Cl⁸ : **C 07 J 1/00 (2022.01), C 07 J 31/00, 75/00, C 07 F 5/02, A 61 K 31/69, A 61 P 35/00**

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 29.10.21.

③0 Priorité : 11.05.21 IT 102021000012062.

④3 Date de mise à la disposition du public de la demande : 18.11.22 Bulletin 22/46.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

Demande(s) d'extension :

⑦1 Demandeur(s) : **INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L.**
Société régie selon les lois italiennes — IT.

⑦2 Inventeur(s) : **LENNA Roberto et FASANA Andrea.**

⑦3 Titulaire(s) : **INDUSTRIALE CHIMICA S.R.L.** Société régie selon les lois italiennes.

⑦4 Mandataire(s) : **CABINET WEINSTEIN.**

⑤4 Procédé de préparation d'acide **B-[(7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]œstra-1,3,5(10)-trién-3-yl]-boronique et intermédiaires dudit procédé.**

⑤7 La présente invention a trait à un procédé de préparation d'acide B-[(7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]œstra-1,3,5(10)-trién-3-yl]-boronique, également appelé acide fulvestrant-3-boronique ou ZB716, dont la structure est indiquée ci-dessous :

FR 3 122 878 - A1



Description

Titre de l'invention : Procédé de préparation d'acide *B* - [(7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]œstra-1,3,5(10)-trién-3-yl]-boronique et intermédiaires dudit procédé

[0001] *****

Domaine technique

[0002] La présente invention a trait au domaine des procédés de synthèse de principes actifs à usage pharmaceutique, et plus particulièrement à un procédé de préparation à l'échelle industrielle d'acide *B* -

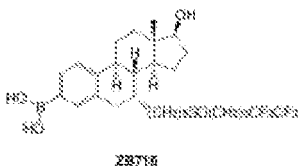
[(7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]œstra-1,3,5(10)-trién-3-yl]-boronique, également appelé acide fulvestrant-3-boronique ou ZB716. Le composé est identifié par le numéro de CAS 1853279-29-4.

[0003] L'invention concerne en outre un intermédiaire dudit procédé.

État de la technique antérieure

[0004] Le ZB716 est utile pour le traitement du cancer du sein métastatique. La structure du composé est indiquée ci-dessous :

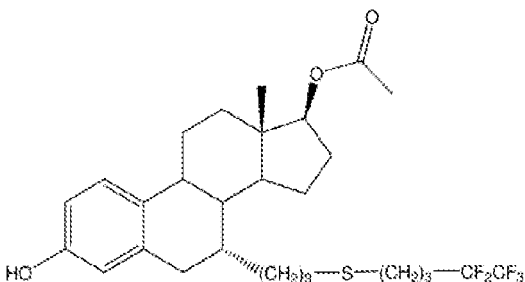
[0005] [Chem.1]



[0006] Le composé est décrit et revendiqué dans le brevet EP 3473630 B1 (composé 29, Revendication 1) de l'université Xavier de Louisiane.

[0007] L'article "Fulvestrant-3 boronic acid (ZB716): an orally bioavailable selective estrogen receptor downregulator (SERD)", J. Liu *et al.*, J. Med. Chem. 2016, 59, 8134-8140, présente une description expérimentale de la préparation du composé en question (page 8135, schéma 1) ; cette synthèse part du composé KSM, ayant la formule indiquée ci-dessous :

[0008] [Chem.2]

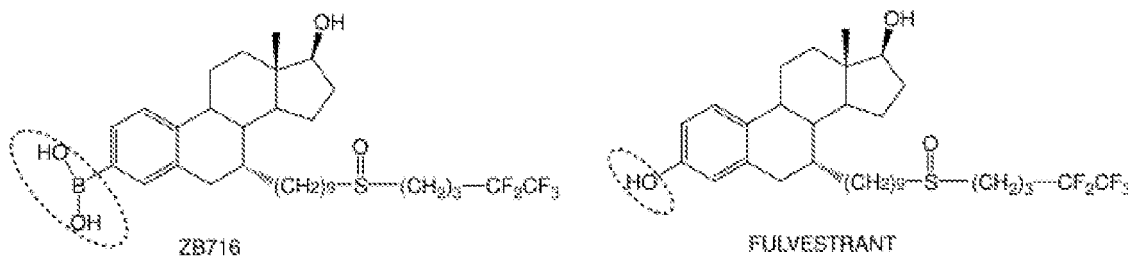


[0009] Le composé KSM quant à lui peut être obtenu ainsi que le rapporte l'article "Fulvestrant: from the laboratory to commercial-scale manufacture", E. J. Brazier *et al.*, *Org. Process Res. Dev.* 2010, 14, 3, 544-552, qui décrit la synthèse d'un autre principe actif, le fulvestrant, qui quant à lui est actuellement employé pour le traitement du cancer du sein métastatique.

[0010] Comme on peut le voir à la lecture de *J. Med. Chem.* 2016, 59, 8134-8140, le composé ZB716 présente des avantages cliniques évidents par rapport au fulvestrant, avec lequel il partage une grande partie de la structure.

[0011] La figure suivante met en évidence les différences structurales entre le fulvestrant et le ZB716 :

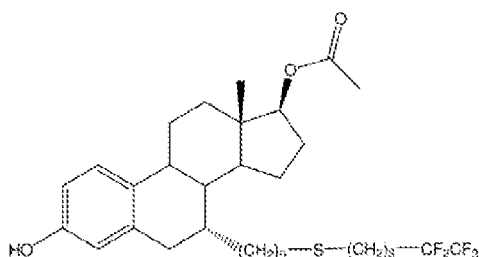
[0012] [Chem.3]



[0013] Le Déposant produit depuis des années du fulvestrant mais en utilisant un procédé différent de celui décrit dans *Organic Process Research & Development* 2010, 14, 544-552.

[0014] Ce procédé n'envisage pas l'utilisation de l'intermédiaire 1 de *J. Med. Chem.* 2016, 59, 8134-8140, ayant la formule structurale suivante :

[0015] [Chem.4]



[0016] Le Déposant a donc développé une nouvelle voie de synthèse de ZB716 applicable industriellement qui emploie comme matériau de départ le fulvestrant.

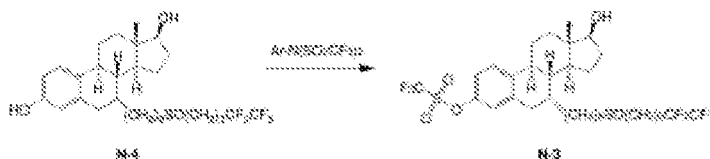
Résumé de l'invention

[0017] Cet objectif est atteint avec la présente invention, qui dans son premier aspect concerne un procédé de synthèse de ZB716 et comprend les étapes suivantes :

[0018] a) réaction du fulvestrant, le (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-triène-3,17-diol, intermédiaire **N-4** du procédé, avec un agent triflatant pour obtenir

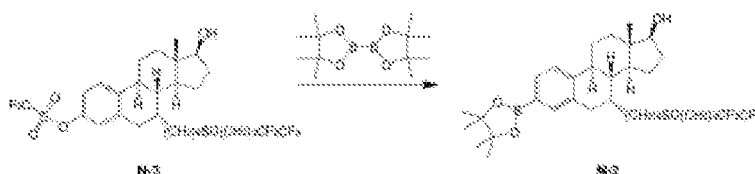
l'intermédiaire **N-3**, le (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-triène-17-ol 3-triflate :

[0019] [Chem.5]



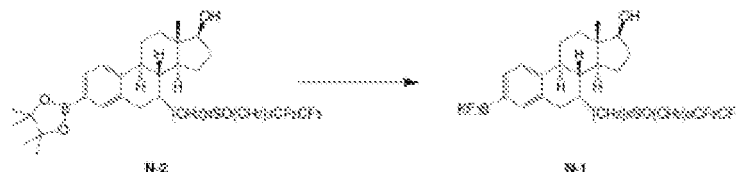
[0020] b) réaction de l'intermédiaire **N-3** avec du 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane pour obtenir l'intermédiaire **N-2**, le (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-œstra-1,3,5(10)-trién-17-ol :

[0021] [Chem.6]



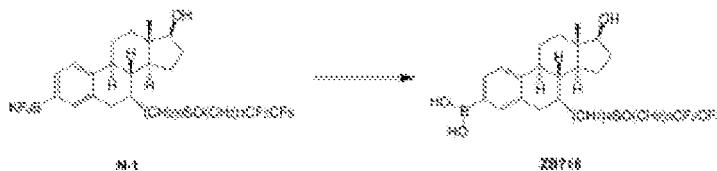
[0022] c) réaction de l'intermédiaire **N-2** avec du KHF_2 pour obtenir l'intermédiaire **N-1**, le (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-trién-17-ol -3-trifluoroborate de potassium :

[0023] [Chem.7]



[0024] d) traitement de l'intermédiaire **N-1** pour donner le composé ZB716, l'acide *B* - [(7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]œstra-1,3,5(10)-trién-3-yl]-boronique :

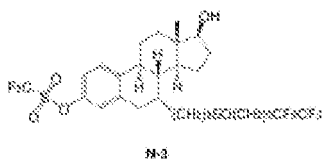
[0025] [Chem.8]



[0026] Dans son second aspect, l'invention concerne les composés :

[0027] (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-triène-17-ol 3-triflate :

[0028] [Chem.9]



[0029] et le

(7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-trièn-17-ol-3-trifluoroborate de potassium :

[0030] [Chem.10]



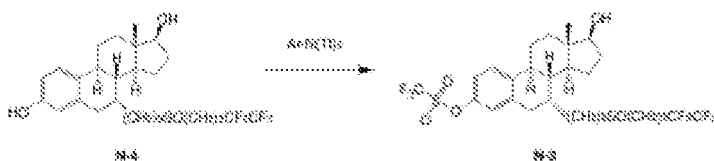
Description détaillée de l'invention

[0031] Dans son premier aspect, l'invention concerne un procédé de synthèse de ZB716 qui comprend les étapes décrites ci-dessous.

[0032] Dans la description des réactions qui constituent le procédé de l'invention, les rapports entre les réactifs sont indiqués en p/p, c'est-à-dire des rapports en poids, sauf spécification contraire.

[0033] L'étape a) consiste à faire réagir le fulvestrant, le (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-triène-3,17-diol, intermédiaire N-4 du procédé, avec un agent triflatant pour obtenir l'intermédiaire N-3, le (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-triène-3,17-diol 3-triflate :

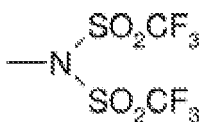
[0034] [Chem.11]



[0035] Le fulvestrant, de qualité appropriée à l'utilisation dans le procédé de la présente invention, peut être obtenu soit en suivant le procédé décrit dans l'EP 2183267, soit en employant du fulvestrant disponible dans le commerce.

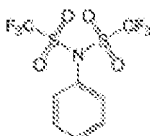
[0036] La triflation se fait exclusivement à l'hydroxyle phénolique sans qu'il soit nécessaire de protéger l'autre hydroxyle présent dans la molécule, en employant comme agent triflatant un bis(trifluorométhanesulfonimide) aromatique de formule générale Ar-N(Tf)₂, où Ar indique le radical aromatique ou hétéroaromatique et le groupe N(Tf)₂ est le radical :

[0037] [Chem.12]



[0038] L'agent triflatant préféré pour les besoins de la présente invention est le composé 1,1,1-trifluoro-N-phényl-N-[(trifluorométhyl)sulfonyl]méthanesulfonamide (communément désigné également par N,N-bis(trifluorométhanesulfonyl)aniline) ayant la formule ci-dessous indiquée :

[0039] [Chem.13]

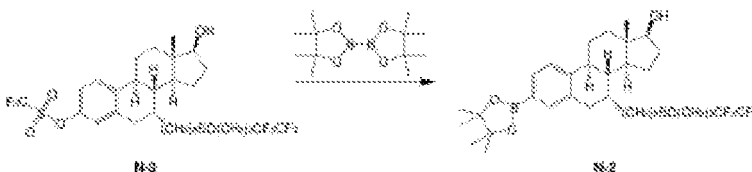


[0040] L'agent triflatant est employé à un ratio (p/p) compris entre 0,30 et 1,20 par rapport à l'intermédiaire **N-4**, de préférence il est employé à un ratio (p/p) compris entre 0,6 et 0,9.

[0041] La réaction s'effectue dans du dichlorométhane (DCM), en opérant à une température comprise entre -15 et 40 °C, de préférence entre 0 et 30 °C pendant une durée comprise entre 4 et 12 heures, de préférence entre 6 et 8 heures, en présence d'une base organique choisie parmi la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la pyridine, la 4-(diméthylamino)pyridine, la 2,6-lutidine. De préférence on utilise la triéthylamine.

[0042] L'étape b) consiste à faire réagir l'intermédiaire **N-3** avec du 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane pour obtenir l'intermédiaire **N-2**,
(7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-œstra-1,3,5(10)-trién-17-ol,

[0043] [Chem.14]



[0044] Le composé 4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane est disponible dans le commerce et il est aussi désigné couramment sous le nom de bis(pinacolato)dibore.

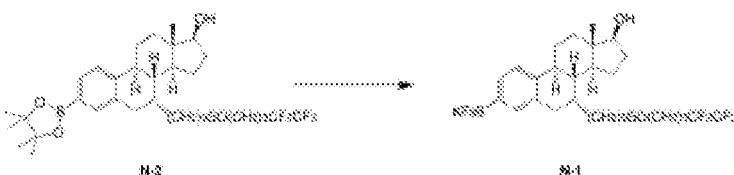
[0045] Le bis(pinacolato)dibore est employé à un ratio (p/p) compris entre 0,20 et 0,45, de préférence entre 0,25 et 0,40, par rapport à l'intermédiaire **N-3**.

[0046] La réaction s'effectue dans de l'acétonitrile en opérant à une température comprise

entre 70 et 90 °C, de préférence entre 35 et 75 °C, pendant une durée comprise entre 1 et 6 heures, de préférence entre 2 et 5 heures, en présence d'un dérivé organique de palladium (II) tel que l'acétate de palladium (II), d'une phosphine telle que la tricyclohexylphosphine et d'une base telle que l'acétate de sodium ou de potassium ou le méthylate de sodium ou de potassium ; les bases préférées sont l'acétate de potassium et le méthylate de potassium.

[0047] L'étape c) consiste à faire réagir l'intermédiaire **N-2** avec du KHF_2 pour obtenir l'intermédiaire **N-1**, le (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-trién-17-ol-3-trifluoroborate de potassium :

[0048] [Chem.15]

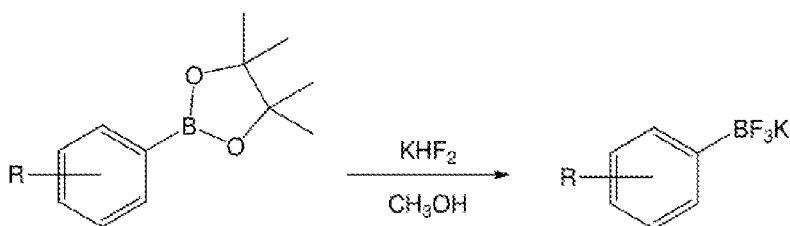


[0049] Le composé hydrogénodifluorure de potassium, KHF_2 , est disponible dans le commerce et il est aussi désigné couramment sous le nom de bifluorure de potassium.

[0050] Son utilisation est également connue car elle est présentée dans Chem. Rev. 2008, 108, pages 288-325 pour la préparation d'organofluoroborates de potassium.

[0051] Plus particulièrement, pour la conversion du pinacolatoborate en trifluoroborate, voir Tetrahedron Letters 2005, vol. 46, pages 7899-7903, qui illustre la réaction sur un phényle le cas échéant substitué, selon le schéma général suivant (la réaction se fait à la température ambiante) :

[0052] [Chem.16]



[0053] Le bifluorure de potassium KHF_2 est utilisé à un ratio (p/p) compris entre 0,45 et 0,75, de préférence entre 0,55 et 0,70, par rapport à l'intermédiaire **N-2**.

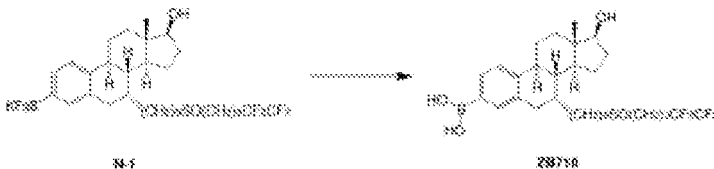
[0054] La réaction s'effectue dans un alcool tel que l'éthanol, le méthanol, l'isopropanol, le tert-butanol ou bien dans de l'acétone, dans du THF ou dans un mélange d'acétonitrile et d'eau, en opérant à une température comprise entre 10 et 40 °C, de préférence entre 15 et 35 °C, pendant une durée comprise entre 30 minutes et 4 heures, de préférence entre 45 minutes et 2 heures.

[0055] Enfin, dans l'étape d) du procédé, on fait réagir l'intermédiaire **N-1** pour donner le

composé ZB716, l'acide *B* -

[(7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]œstra-1,3,5(10)-trièn-3-yl]-boronique :

[0056] [Chem.17]



[0057] Comme réactifs, on peut utiliser des hydroxydes de métaux alcalins, des composés du silicium, des carbonates (carbonate de lithium, de sodium ou de potassium), ou des bicarbonates (de sodium et de potassium).

[0058] Lorsqu'on utilise des hydroxydes, on peut utiliser de l'hydroxyde de lithium hydraté, de l'hydroxyde de potassium et de l'hydroxyde de sodium.

[0059] De préférence, on utilise de l'hydroxyde de lithium monohydraté.

[0060] Lorsqu'on utilise de l'hydroxyde de lithium monohydraté, le réactif est employé à un ratio (p/p) compris entre 0,1 et 1,5, de préférence entre 0,15 et 1,0, par rapport à l'intermédiaire **N-1**.

[0061] La réaction s'effectue en employant comme solvant un mélange d'eau avec un solvant miscible à l'eau tel que le méthanol, le tétrahydrofurane (THF), l'acétonitrile ou l'acétone.

[0062] Les conditions réactionnelles préférées sont l'utilisation d'acétonitrile aqueux, une température comprise entre 10 et 45 °C, de préférence entre 20 et 30 °C, et un temps de réaction compris entre 8 heures et 36 heures, de préférence entre 16 et 30 heures.

[0063] Lorsqu'on utilise des composés du silicium, on peut utiliser du triméthylsilylchlorure, du triéthylsilylchlorure, du diméthyléthylsilylchlorure ou bien du tert-butyl diméthylsilylchlorure. De préférence, on utilise du triméthylsilylchlorure.

[0064] Lorsqu'on utilise du triméthylsilylchlorure, le réactif est employé à un ratio (p/p) compris entre 0,3 et 0,7, de préférence entre 0,4 et 0,6 par rapport à l'intermédiaire **N-1**.

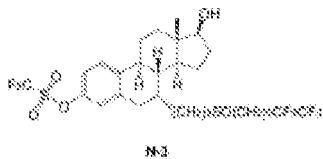
[0065] La réaction s'effectue en employant comme solvant un mélange d'eau avec un solvant miscible à l'eau tel que le méthanol, le tétrahydrofurane (THF), l'acétonitrile ou l'acétone.

[0066] Les conditions réactionnelles préférées sont l'utilisation d'acétonitrile aqueux, une température comprise entre 10 et 45 °C, de préférence entre 20 et 30 °C, et un temps de réaction compris entre 30 minutes et 3 heures, de préférence entre 45 minutes et 2 heures.

[0067] Dans son second aspect, l'invention concerne les composés :

[0068] (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-triène-17-ol-3-triflate :

[0069] [Chem.18]



[0070] et

[0071] (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-triène-17-ol-3-trifluoroborate de potassium :

[0072] [Chem.19]



[0073] L'invention va être illustrée plus en détail à partir des exemples suivants.

Matériel, méthodes et conditions expérimentales

[0074] **RMN :**

[0075] Spectromètre RMN JEOL 400 YH (400 MHz) ; Logiciel JEOL Delta v5.1.1 ;

[0076] Spectres enregistrés dans des solvants deutérés tels que le chloroforme-d, D 99,8%, contenant 0,1 % (v/v) de tétraméthylsilane (TMS) comme standard interne ; et le chloroforme-d, "100 %", D 99,96 %, contenant 0,03 % (v/v) de TMS, et le DMSO-d₆.

[0077] **MS 1 :**

[0078] Instrument : DSQ-trace Thermofisher

[0079] Introduction échantillon – direct exposure probe (dep)

[0080] Ionisation chimique (CI) méthane

[0081] Pression méthane : 2,2 psi

[0082] Température source : 200 °C

[0083] **MS 2 :**

[0084] Instrument : Waters Acquity UPLC QDa Detector

[0085] Ionisation électrospray (ESI) acide formique

[0086] Température source : 120 °C

[0087] **UPLC :**

[0088] Système chromatographique : Waters Acquity UPLC ; détecteur : Acquity UPLC PDA et détecteur λ

[0089] Conditions chromatographiques :

[0090] - Colonne : Acquity UPLC BEH C18 1,7 μ m, 2,1 x 50 mm

[0091] - Flux : 0,5 ml/min

[0092] - Détecteur : UV 225 nm

- [0093] - Volume d'injection : 1 μ l
 [0094] - Température : 35 °C
 [0095] - Phase mobile A : H₂O + 0,01 % d'acide formique (FA)
 [0096] - Phase mobile B : Acétonitrile + 0,01 % d'acide formique (FA)

Temps (min)	Phase mobile A (v/v)	Phase mobile B (v/v)
0,00	70	30
0,00-1,00	70	30
1,00-5,00	10	90
5,00-6,00	10	90
6,00-9,50	0	100
9,50-9,60	70	30
9,60-10,50	70	30

[0097] **CCM**

[0098] MERCK : CCM gel de silice 60 F₂₅₄ Feuilles aluminium 20 x 20 cm, réf. 1.0554.0001.

[0099] **Détecteurs CCM**

[0100] Phosphomolybdate de cérium : On dissout 25 g d'acide phosphomolybdique et 10 g de sulfate de cérium (IV) dans 600 ml de H₂O. On ajoute 60 ml de H₂SO₄ à 98 % et on complète à 1 litre avec du H₂O. On imprègne la plaque de solution puis on la chauffe jusqu'à la détection des produits.

[0101] **Remarques**

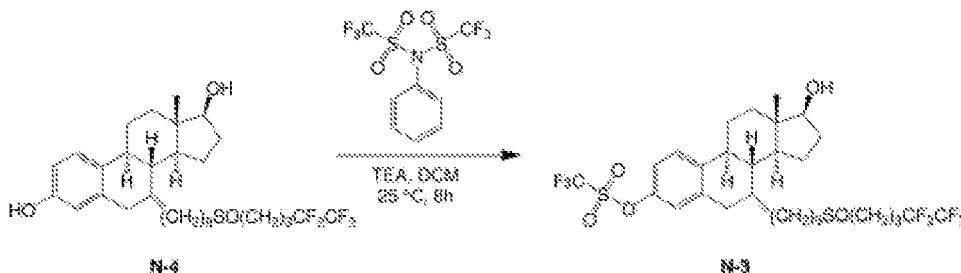
[0102] L'eau utilisée dans les descriptions expérimentales est de l'eau pure, sauf indication différente.

[0103] Les solvants organiques utilisés dans les descriptions expérimentales sont de qualité "technique", sauf indication différente.

[0104] Les réactifs et les catalyseurs utilisés dans les descriptions expérimentales sont de qualité commerciale, sauf indication différente.

Exemple 1

[0105] [Chem.20]



brut.

[0119] Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec du chlorure de méthylène puis avec un mélange de chlorure de méthylène/acétonitrile 70:30. On concentre le solvant sous pression réduite à 45 °C pour donner 40 g de 3-pinacololatoborate de fulvestrant (huile).

[0120] L'intermédiaire 3-pinacololatoborate de fulvestrant est analysé par RMN ¹H et spectrométrie de masse.

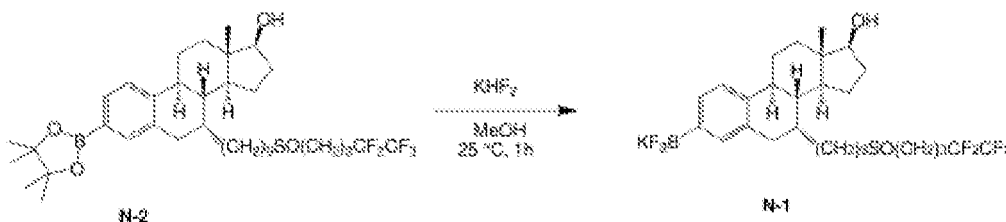
[0121] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 7,40 (d, 1H, J = 7,2 Hz) ; 7,36 (s, 1H) ; 7,28 (d, 1H, J = 7,2 Hz) ; 4,53 (d, 1H, J = 4,4 Hz) ; 3,56-3,55 (m, 1H) ; 2,81-0,71 (m, 50H) ; 0,67 (s, 3H).

[0122] Le signal RMN ¹H à 4,4 ppm disparaît après deutérisation de l'échantillon avec du D₂O.

[0123] Masse (CI) : m/z = 745 [M⁺⁺¹+28] ; 717 [M⁺⁺¹] ; 699 [M⁺⁺¹-H₂O] ; 591 [M⁺⁺¹-B(OC(CH₃)₂)₂] ; 573 [M⁺⁺¹-B(OC(CH₃)₂)₂-H₂O].

Exemple 3

[0124] [Chem.22]



[0125] Dans un ballon, on charge du 3-pinacololatoborate de fulvestrant (4 g), obtenu selon le mode opératoire décrit dans l'exemple précédent, et 16 ml de méthanol.

[0126] On ajoute au mélange une solution de bifluorure de potassium (2,5 g) dissous dans de l'eau (7 ml) et on maintient sous agitation à 25 °C pendant 1 heure (la réaction est contrôlée par analyse UPLC).

[0127] Une fois la réaction terminée, on concentre le solvant sous pression réduite à 45 °C et on reprend le résidu avec 30 ml d'acétone. On filtre les sels inorganiques présents et on concentre le liquide de filtration sous pression réduite à 45 °C pour donner 4,5 g de fulvestrant 3-trifluoroborate de potassium brut (solide jaune). On reprend le solide avec 90 ml d'éther éthylique et on maintient la suspension sous agitation à 25 °C pendant 1 heure. On filtre le solide en lavant avec 45 ml d'éther éthylique. On remet le solide en suspension avec de l'éther éthylique (90 ml), on maintient la suspension sous agitation à 25 °C pendant 1 heure et on filtre le solide en lavant avec 45 ml d'éther éthylique. On sèche le solide sous pression réduite à 45 °C pour donner 3,5 g de solide blanc. L'intermédiaire fulvestrant 3-trifluoroborate de potassium est analysé par RMN ¹H et spectrométrie de masse.

[0128] RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) : 7,03 (d, 1H, J = 8,0 Hz) ; 6,98 (d, 1H, J = 9,1 Hz) ;

6,97 (s, 1H) ; 4,51 (d, 1H, J = 4,8 Hz) ; 3,55-3,51 (m, 1H) ; 2,81-0,71 (m, 38H) ; 0,67 (s, 3H).

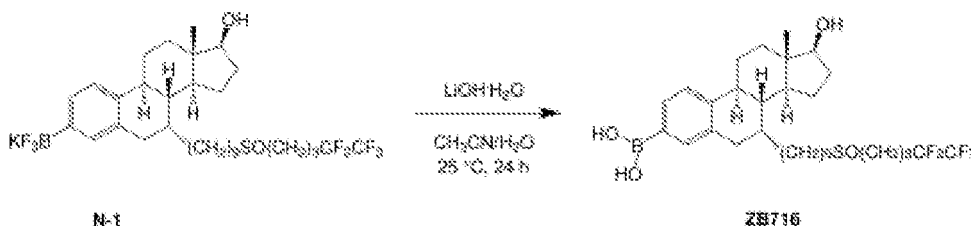
[0129] Le signal RMN ^1H à 4,51 ppm disparaît après deutérisation de l'échantillon avec du D_2O .

[0130] RMN ^{19}F (400 MHz, DMSO-d_6) : -84,5 (s, CF_3) ; -117,1 (s, CF_2) ; -138,52 (s, BF_3).

[0131] Masse (ESI) : $m/z = 657$.

Exemple 4

[0132] [Chem.23]



[0133] Dans un ballon, on charge 2,5 g de fulvestrant 3-trifluoroborate de potassium et 0,53 g d'hydroxyde de lithium monohydraté. On ajoute 36 ml d'acétonitrile et 18 ml d'eau.

[0134] On maintient la suspension sous agitation à 25 °C pendant 24 heures (la réaction est contrôlée par analyse RMN ^1H).

[0135] Une fois la réaction terminée, on ajoute une solution saturée de chlorure d'ammonium (30 ml) et d'acide chlorhydrique 1 M (6 ml). On ajoute de l'acétate d'éthyle (30 ml), on sépare les phases et on réextrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle.

[0136] On lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on la concentre sous pression réduite à 45 °C pour donner 2,2 g de ZB716 brut (solide jaune).

[0137] On dissout le produit brut avec la quantité minimum de méthanol et on le cristallise avec de l'acétonitrile.

[0138] On sèche le solide sous pression réduite à 45 °C pour donner 1,1 g du composé recherché, le ZB716, sous la forme d'un solide blanc dont les données analytiques RMN ^1H , RMN ^{13}C et Ms coïncident avec celles rapportées dans la littérature.

[0139] RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) : 7,68 (s, 2H) ; 7,50 (d, 1H, J = 7,6 Hz) ; 7,43 (s, 1H) ; 7,23 (d, 1H, J = 7,6 Hz) ; 4,36 (d, 1H, J = 4,4 Hz) ; 3,56-3,55 (m, 1H) ; 2,84-2,60 (m, 6H) ; 2,45-2,25 (m, 4H) ; 1,94-1,10 (m, 26H) ; 0,88 (m, 2H) ; 0,67 (s, 3H).

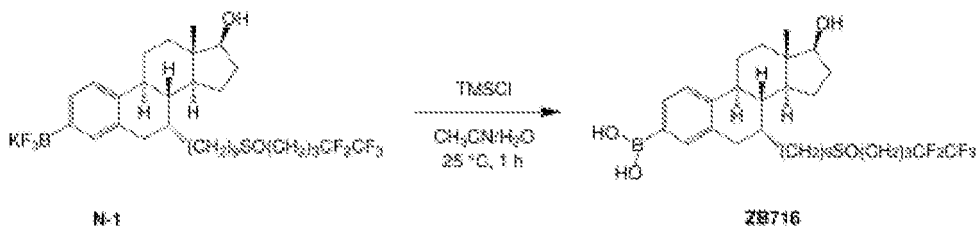
[0140] Les signaux RMN ^1H à 7,68 ppm et à 4,36 ppm disparaissent après deutérisation de l'échantillon avec du D_2O .

[0141] RMN ^{13}C (400 MHz, DMSO-d_6) : 141,8 ; 136,4 ; 134,2 ; 131,9 ; 125,3 ; 80,6 ; 51,7 ; 49,9 ; 46,7 ; 43,5 ; 42,1 ; 39,1 ; 37,4 ; 34,7 ; 33,3 ; 30,4 ; 29,8 ; 29,5 ; 29,3 ; 29,1 ; 29,0 ; 28,6 ; 28,0 ; 27,3 ; 25,6 ; 22,8 ; 22,5 ; 14,6 ; 11,8.

[0142] Masse (ESI $^+$) : $m/z = 657$ [$\text{M}^{+1}+22$] ; 635 [M^{+1}] ; 617 [$\text{M}^{+1}-\text{H}_2\text{O}$].

Exemple 5

[0143] [Chem.24]



[0144] Dans un ballon, on charge 0,5 g de fulvestrant 3-trifluoroborate de potassium, 7,5 ml d'acétonitrile et de l'eau (0,05 ml).

[0145] On ajoute du triméthylchlorosilane (0,3 ml) et on maintient sous agitation à 25 °C pendant 1 heure (la réaction est contrôlée par analyse RMN ¹H).

[0146] Une fois la réaction terminée, on ajoute une solution saturée de bicarbonate de sodium (1,1 ml) et on anhydrise la solution avec du sulfate de sodium. On filtre et on concentre sous pression réduite à 45 °C pour donner 0,4 g de ZB716 brut (solide vert) dont les données analytiques RMN ¹H, RMN ¹³C et Ms coïncident avec celles indiquées dans l'exemple précédent.

Revendications

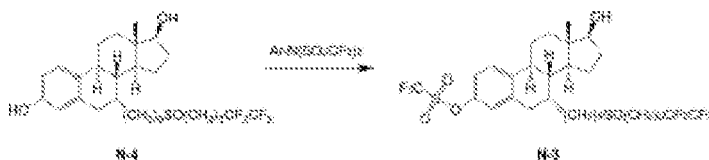
[Revendication 1]

Procédé de synthèse de l'acide *B* -

[(7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]œstra-1,3,5(10)-trièn-3-yl]-boronique (ZB716), qui comprend les étapes suivantes :

a) réaction du fulvestrant, le

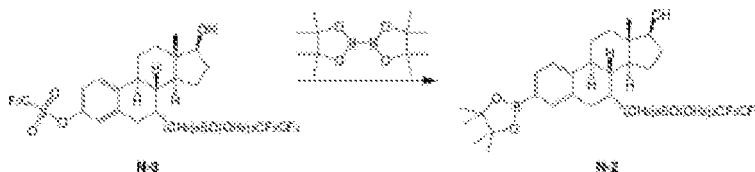
(7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-triène-3,17-diol, intermédiaire **N-4** du procédé, avec un agent triflatant pour obtenir l'intermédiaire **N-3**, le (7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-trièn-17-ol-3-triflate :



b) réaction de l'intermédiaire **N-3** avec du

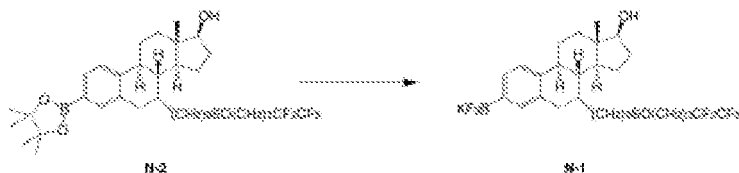
4,4,4',4',5,5,5',5'-octaméthyl-2,2'-bi-1,3,2-dioxaborolane pour obtenir l'intermédiaire **N-2**, le

(7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-3-(4,4,5,5-tétraméthyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)-œstra-1,3,5(10)-trièn-17-ol :



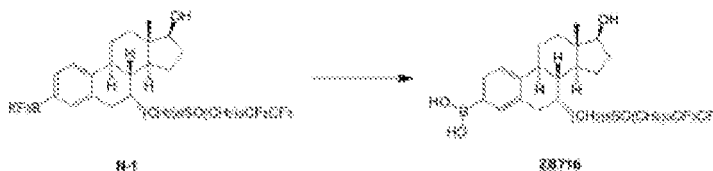
c) réaction de l'intermédiaire **N-2** avec du KHF_2 pour obtenir l'intermédiaire **N-1**, le

(7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-trièn-17-ol-3-trifluoroborate de potassium :

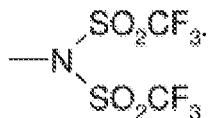


d) traitement de l'intermédiaire **N-1** pour donner le composé ZB716, l'acide *B* -

[(7 α ,17 β)-17-hydroxy-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]œstra-1,3,5(10)-trièn-3-yl]-boronique :



[Revendication 2] Procédé selon la revendication 1, dans lequel, dans l'étape a), on utilise comme agent triflant un bis(trifluorométhanesulfonimide) aromatique de formule générale Ar-N(Tf)_2 , où Ar indique le radical aromatique ou hétéroaromatique et le groupe N(Tf)_2 est le radical :



[Revendication 3] Procédé selon la revendication 2, dans lequel ledit agent triflant est le 1,1,1-trifluoro-N-phényl-N-[(trifluorométhyl)sulfonyl]méthanesulfonamide.

[Revendication 4] Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel l'étape b) s'effectue en présence d'acétate de palladium (II), de tri-cyclohexylphosphine et d'une base choisie parmi l'acétate de potassium et le méthylate de potassium.

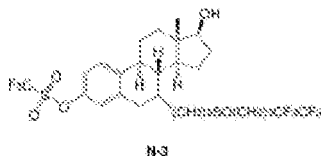
[Revendication 5] Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, pour la transformation de l'intermédiaire **N-1** en composé ZB716 dans l'étape d), on utilise un composé choisi parmi un hydroxyde d'un métal alcalin, un composé de silicium, un carbonate d'un métal alcalin, le bicarbonate de sodium et le bicarbonate de potassium.

[Revendication 6] Procédé selon la revendication 5, dans lequel ledit hydroxyde d'un métal alcalin est choisi parmi l'hydroxyde de lithium, l'hydroxyde de sodium et l'hydroxyde de potassium, ledit composé de silicium est choisi parmi le triméthylsilylchlorure, le triéthylsilylchlorure, le diméthyléthylsilylchlorure et le tert-butyl diméthylsilylchlorure, et ledit carbonate d'un métal alcalin est choisi parmi le carbonate de lithium, le carbonate de sodium et le carbonate de potassium.

[Revendication 7] Procédé selon la revendication 5, dans lequel on utilise de l'hydroxyde de lithium monohydraté.

[Revendication 8] Procédé selon la revendication 5, dans lequel on utilise du triméthylsilylchlorure.

[Revendication 9] Composé
 $(7\alpha, 17\beta)$ -7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-triène-3,17-diol 3-triflate :



[Revendication 10]

Composé

(7 α ,17 β)-7-[9-[(4,4,5,5,5-pentafluoropentyl)sulfinyl]nonyl]-œstra-1,3,5(10)-trién-17-ol-3-trifluoroborate de potassium :



**RAPPORT DE RECHERCHE
 PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
 national

établi sur la base des dernières revendications
 déposées avant le commencement de la recherche

FA 899497
FR 2111510

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
Y	WO 2020/187658 A1 (FARMABIOS SPA [IT]) 24 septembre 2020 (2020-09-24)	10	C07J1/00 C07J31/00
A	* exemples 1-3 * -----	1-9	C07J75/00 C07F5/02
Y	WO 2016/004166 A1 (XAVIER UNIVERSITY OF LOUISIANA [US]) 7 janvier 2016 (2016-01-07)	10	A61K31/69 A61P35/00
A	* figures 4, 5; exemple 2 * -----	1-9	
Y	WO 95/00478 A1 (LUNDBECK & CO AS H [DK]; WIKSTROEM HAAKAN [NL] ET AL.) 5 janvier 1995 (1995-01-05)	10	
A	* exemple 4 * -----	1-9	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07J
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
29 juin 2022		Watchorn, Peter	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 2111510 FA 899497**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **29-06-2022**
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2020187658 A1	24-09-2020	CN 113439086 A	24-09-2021
		EP 3941926 A1	26-01-2022
		JP 2022522670 A	20-04-2022
		US 2022106352 A1	07-04-2022
		WO 2020187658 A1	24-09-2020

WO 2016004166 A1	07-01-2016	CN 106715446 A	24-05-2017
		EP 3164405 A1	10-05-2017
		EP 3473630 A1	24-04-2019
		JP 6725501 B2	22-07-2020
		JP 2017522375 A	10-08-2017
		US 2017137443 A1	18-05-2017
		WO 2016004166 A1	07-01-2016

WO 9500478 A1	05-01-1995	AU 6995594 A	17-01-1995
		WO 9500478 A1	05-01-1995
