

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 28932 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 498/18; C07H 19/01**

(43) Date de publication :  
**01.10.2007**

---

(21) N° Dépôt :  
**29826**

(22) Date de Dépôt :  
**12.04.2007**

(30) Données de Priorité :  
**12.10.2004 GB 0422643.7 ; 16.12.2004 GB 0427599.6**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2005/010889 10.10.2005**

(71) Demandeur(s) :  
**NOVARTIS AG., LICHTSTRASSE 35 CH-4056 BASEL (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**GRASSBERGER, Maximilian ; HORVATH, Amarylla**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **COMPOSES TRICYCLIQUES CONTENANT DES HETEROATOMES**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UN PROCÉDÉ DE PRODUCTION DE 33-EPI-33-CHLORO-FR 520 EN UNE ÉTAPE, À PARTIR DE FR520, CE PROCÉDÉ N'UTILISANT PAS DE GROUPES PROTECTEURS.

ABREGE

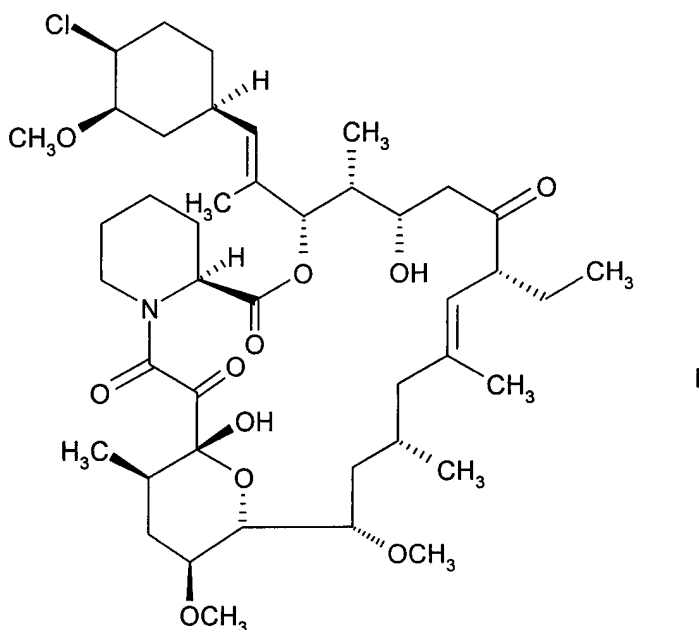
L'invention concerne un procédé de production de 33-Epi-33-chloro-FR 520 en une étape, à partir de FR520, ce procédé n'utilisant pas de groupes protecteurs.

### Composés tricycliques contenant des hétéroatomes

La présente invention concerne des composés tricycliques contenant des hétéroatomes, par ex. un procédé de préparation de 33-épichloro-33-désoxyascomycine (33-épi-33-chloro-FR 520).

5

La 33-épi-33-chloro-FR 520 est un composé connu et divulgué par ex. dans le document EP-0 427 680 (exemple 66a). La 33-épi-33-chloro-FR 520 de formule



10 peut être utile dans le traitement de maladies immunitaires, par ex. dans le traitement et la prévention de maladies inflammatoires, auto-immunes et hyperprolifératives, parmi lesquelles par exemple :

- les maladies de peau, telles que le psoriasis, la dermatite atopique,
- les pathologies oculaires de type immunitaire telles que les maladies auto-immunes, parmi lesquelles par exemple l'uvéite, la kératoplastie et la kératite chronique,
- 15 - les états allergiques, par ex. la conjonctivite printanière, les états inflammatoires, les greffes de la cornée.

On connaît des procédés de préparation de 33-épi-33-chloro-FR 520. Nous avons aujourd'hui découvert de façon inattendue un procédé de préparation de 33-épi-33-chloro-FR 520 à partir de la FR520 (ascomycine) dans lequel on peut éviter d'avoir recours à des

20

groupes protecteurs. Ces procédés peuvent être mis en oeuvre en une unique étape de traitement chimique.

5 Dans un premier aspect, la présente invention propose un procédé en une seule étape de préparation de 33-épi-33-chloro-FR 520 à partir de FR520.

Dans un autre aspect, la présente invention propose un procédé de préparation de 33-épi-33-chloro-FR 520 à partir de FR520 dans lequel on évite les groupes protecteurs, par ex. dans lequel on évite le recours à la technologie dite des groupes protecteurs.

10

Dans un autre aspect, la présente invention propose un procédé de préparation de 33-épi-33-chloro-FR 520 comprenant la réaction du composé FR520 avec un agent chlorant approprié dans un solvant organique, éventuellement en présence d'une base, et l'isolement de la 33-épi-33-chloro-FR 520 obtenue à partir du mélange réactionnel.

15

Dans un procédé en accord avec la présente invention, FR520, l'agent chlorant et éventuellement la base, éventuellement chacun dans un solvant organique, ou tel quel, sont mélangés et le mélange obtenu est mis sous agitation à une température appropriée pendant une durée suffisante pour que s'opère la réaction. Le mélange réactionnel obtenu  
20 peut être travaillé, par ex. à l'identique d'un procédé classique, par ex. par extraction aqueuse et évaporation du solvant organique. Le résidu obtenu issu du traitement et comprenant la 33-épi-33-chloro-FR 520 peut encore être purifié, par ex. par chromatographie ou cristallisation.

25 Un agent chlorant approprié inclut par ex. le dichlorotriphénylphosphorane. L'agent chlorant peut être utilisé tel quel ou peut être préparé *in situ*, par ex. en traitant une triphénylphosphine avec un alcane chloré, par ex. un alcane en C<sub>1-2</sub>, tel que CCl<sub>4</sub>, C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub>, de préférence CCl<sub>4</sub> ; ou par adjonction de triphénylphosphine à un N-chlorosuccinimide dans un solvant organique.

30

Le solvant organique comprend un solvant organique approprié, tel qu'un hydrocarbure dont on citera en exemple les hydrocarbures aromatiques tels que par ex. le benzène, le toluène ; les éthers, tel que le tétrahydrofurane ; les nitriles, tels que par ex. l'acétonitrile ; les alcanes chlorés, tels que CCl<sub>4</sub> et les mélanges de solvants individuels cités. Par ex., le mélange

réactionnel peut être dilué avec un second solvant, par ex., si l'on utilise le toluène comme solvant organique, de préférence avec de l'acétonitrile, afin de faciliter l'opération de mélange sous agitation. De préférence, le solvant organique comprend le toluène, l'acétonitrile ou le tétrahydrofurane, ou éventuellement un mélange de toluène et  
5 d'acétonitrile, si l'on utilise de la triphénylphosphine et du N-chlorosuccinimide pour la préparation de dichlorotriphénylphosphorane en tant qu'agent chlorant. De préférence, le solvant organique comprend un alcane halogéné si l'on utilise de la triphénylphosphine et un alcane halogéné pour la préparation du dichlorotriphénylphosphorane en tant qu'agent chlorant.

10

Dans un autre aspect, le solvant organique dans un procédé selon la présente invention est choisi dans le groupe constitué d'hydrocarbures aromatiques, d'éthers et de nitriles.

15

Lorsque l'on utilise de la triphénylphosphine et un alcane chloré en tant que solvant, l'alcane chloré selon un aspect peut être utilisé comme source halogène destinée à la production de dichlorotriphénylphosphorane et, dans un autre aspect, comme solvant organique, bien qu'il ne soit pas exclu d'ajouter un autre solvant organique, tel que l'un de ceux cités précédemment par ex.

20

Les températures de réaction appropriées comprennent des températures allant de la température ambiante à environ 100°C, par ex. de la température ambiante à environ 80°C, par ex. de la température ambiante à environ 70°C, par ex. de la température ambiante à 70°C, 80°C ou 100°C. Si l'on utilise un alcane chloré et de la triphénylphosphine pour préparer l'agent chlorant, tel que CCl<sub>4</sub>, la température de réaction sera de préférence la  
25 température de reflux de l'alcane chloré.

La FR520 sera par exemple traitée avec du dichlorotriphénylphosphorane, par ex. on prépare du dichlorotriphénylphosphorane en traitant de la triphénylphosphine avec

30

- du N-chlorosuccinimide dans un solvant organique, par ex. un solvant organique tel que décrit plus haut, de préférence un éther ou un hydrocarbure aromatique,  
- des alcanes chlorés en tant qu'agent chlorant et en tant que solvant, tel que CCl<sub>4</sub>, auquel cas il n'est besoin d'aucun autre solvant organique, bien qu'il ne soit pas exclu d'ajouter d'autre solvant organique, tel que décrit plus haut,

- des alcanes chlorés solides dans un solvant organique, tel que  $C_2Cl_6$  dans un solvant organique, par ex. un solvant organique tel que décrit précédemment, de préférence un éther ou un hydrocarbure aromatique, éventuellement en présence d'une base.

- 5 La base comprend des bases appropriées, telles que des bases organiques, par ex. des bases azotées, telles que des amines tertiaires de préférence ou des bases hétérocycliques comprenant au moins un atome d'azote, plus préférablement des bases aromatiques hétérocycliques, telles qu'une pyridine, un imidazole ; de préférence une pyridine, telle que la pyridine, la 2,4,6-triméthylpyridine (s-collidine). Lorsque l'on utilise une triphénylphosphine
- 10 et un alcane chloré pour la préparation d'un agent chlorant, une base peut éventuellement être présente lors de la réaction de la FR520 avec l'agent chlorant. Lorsque l'on utilise de la triphénylphosphine et du N-chlorosuccinimide pour la préparation d'un agent chlorant, on préfère qu'une base soit présente au cours de la réaction de la FR520 avec l'agent chlorant.
- 15 Selon l'un des aspects préférés de la présente invention, du N-chlorosuccinimide est traité avec de la triphénylphosphine dans un solvant organique, puis une base et de la FR520 sont ajoutées au mélange obtenu, par portions par ex., sous agitation et en chauffant.

Dans un autre aspect, la présente invention propose un procédé de préparation de 33-épi-  
20 33-chloro-FR 520, comprenant la réaction de FR 520 dans un solvant organique avec un agent chlorant en présence d'une base, par ex. à une température appropriée, dans lequel l'agent chlorant est préparé en traitant de la triphénylphosphine avec du N-chlorosuccinimide dans un solvant organique.

- 25 Selon un autre aspect préféré de la présente invention, de la triphénylphosphine est traitée avec un alcane chloré et de la FR 520 est ajoutée sous agitation et en chauffant.

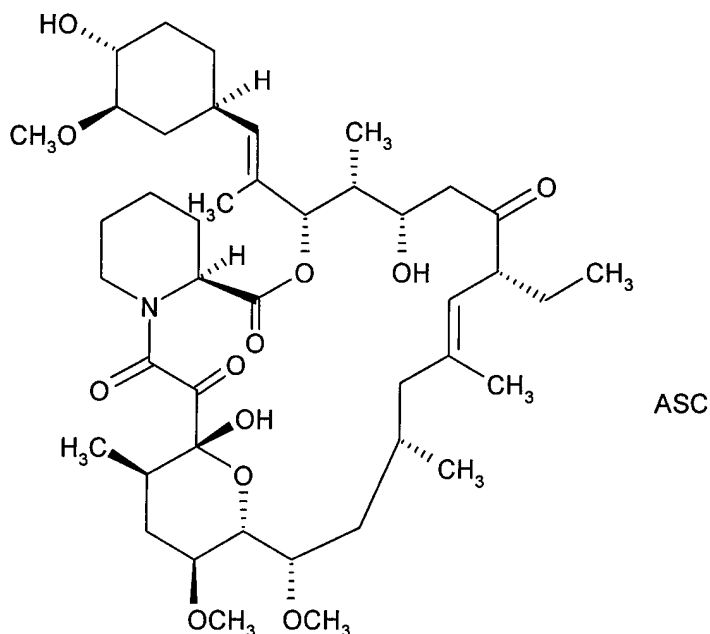
Dans un autre aspect, la présente invention propose un procédé de préparation de 33-épi-  
30 33-chloro-FR 520 à partir de FR520, comprenant la réaction de FR 520 avec un agent chlorant dans un solvant organique, par ex. à une température appropriée, dans lequel l'agent chlorant est préparé en traitant de la triphénylphosphine avec un alcane chloré, par ex. dans lequel le solvant organique est de préférence un alcane chloré, par ex. en l'absence de base.

Le rapport entre la FR520 et l'agent chlorant doit être un rapport au moins équivalent, en utilisant de préférence un excès d'agent chlorant, par ex. de l'ascomycine et l'agent chlorant sont utilisés selon un rapport d'environ 1:1 à environ 1:3 (pour 1 équivalent d'ascomycine 1 à 3 équivalent(s) d'agent chlorant), tel que d'environ 1:1 à environ 1:2, par ex. d'environ 1:1 à environ 1:5, de préférence d'environ 1:1 à environ 1:1,3, par ex. un rapport compris entre 1:1 et 1:3, tel que entre 1:1 et 1:2, par ex. entre 1:1 et 1:5, de préférence entre 1:1 et 1:1,3 peut être approprié. Le rapport entre la FR520 et la base doit être un rapport au moins équivalent, en utilisant de préférence un excès de base, par ex. la FR520 et la base sont utilisées selon un rapport d'environ 1:1 à environ 1:10 (pour 1 équivalent de FR520 1 à 10 équivalent(s) de base), tel que d'environ 1:2 à environ 1:10, par ex. d'environ 1:3 à environ 1:9, de préférence d'environ 1:4 à 1:8, par ex. un rapport compris entre 1:1 et 1:10, tel que entre 1:2 et 1:10, par ex. entre 1:3 et 1:9, de préférence entre 1:4 et 1:8 peut être approprié.

Après une période suffisamment longue qui peut être déterminée par ex. par chromatographie sur couche mince ou HPLC, le mélange obtenu comprenant la FR520, l'agent chlorant et éventuellement une base, est travaillé. Ce traitement peut de préférence prendre la forme d'une extraction aqueuse. A partir de la phase organique obtenue par extraction, le solvant peut être éliminé, par ex. par distillation, tel que par évaporation, et le résidu obtenu (de distillation, ou d'évaporation) peut être soumis à une nouvelle purification, par ex. il peut subir une chromatographie, par ex. une chromatographie sur gel de silice. La 33-épi-33-chloro-FR 520 est obtenue et peut être cristallisée de façon appropriée, par ex. à partir d'un mélange d'eau et d'éthanol.

L'ascomycine n'ayant éventuellement pas réagi à la chromatographie peut être recueillie. L'ascomycine recueillie peut de nouveau subir une réaction en accord avec la présente invention.

La FR520 est un composé de formule



Toutes les températures figurant dans les exemples suivants sont exprimées en degrés centigrades et sont non corrigées.

5 Les abréviations suivantes sont utilisées :

FR520 ascomycine, composé de formule ASC

33-épi-33-chloro-FR 520 33-épichloro-33-désoxyascomycine (pimécrolimus),  
composé de formule I

### Exemple 1

#### 10 33-épi-33-chloro-FR 520

On a ajouté 9,69 g de s-collidine (2,4,6-triméthylpyridine) et 15,84 g de FR520 à une solution de 24,8 mMol de dichlorotriphénylphosphine dans 160 ml de toluène. Le mélange obtenu est mis sous agitation à 60° pendant une heure, H<sub>2</sub>O est ajouté, les deux phases obtenues sont séparées et la couche organique obtenue est lavée avec une solution aqueuse, saturée de

15 NaCl, puis séchée. Le solvant est évaporé du mélange obtenu et le résidu d'évaporation obtenu est soumis à une chromatographie sur gel de silice. De la 33-épi-33-chloro-FR 520 est obtenue. Rendement : 51,4 %.

On obtient à partir de la chromatographie une fraction contenant de la FR520 n'ayant pas réagi. La fraction contenant la FR520 n'ayant pas réagi est triturée avec de l'éther

20 diéthylique et 4,5 g d'ascomycine brute sont obtenus qui peuvent subir une réaction telle que décrite dans l'exemple 1 ci-avant ou dans l'un quelconque des exemples 2 ou 3 ci-après.



A l'identique de ce qui est décrit dans l'exemple 1 mais en utilisant de la FR520, de la dichlorotriphénylphosphine et un solvant organique et des bases tel que mentionné dans le TABLEAU 1 ci-dessous, dans les quantités et selon les rapports indiqués dans le TABLEAU 1 ci-dessous, on a obtenu de la 33-épi-33-chloro-FR 520 dans des rendements

5 exprimés en % tels que définis dans le TABLEAU 1 ci-dessous.

TABLEAU 1

EX	FR520 (g)	RAPPORT FR520:CL-A:BASE	Base	Solvant	Rendement (%)
1a	0,2	1:1,25 :4	pyridine	toluène	55,4
1b	2,0	1:1:4	pyridine	toluène	58,6
1c	2,0	1:1:8	pyridine	toluène	40,7
1d	2,0	1:1,25 :5,5	imidazole	acétonitrile	13,6
1e	2,0	1:1,25 :5,5	pyridine	acétonitrile	32,4
1f	2,0	1:1,2 :4	s-collidine	toluène	60,0
1g	10	1:1,2 :4	pyridine	toluène	52,4
1h	48	1:1,1:4	pyridine	toluène	48,8
1i	27 <sup>*)</sup>	1:1,2 :4	s-collidine	toluène	33,8

<sup>\*)</sup> : Ascomycine non réagie et récupérée à partir d'autres exemples

Dans le TABLEAU 1 ci-dessus, la FR520 (g) désigne la quantité de FR520 en grammes, le "RAPPORT FR520:CL-A:BASE" désigne le rapport molaire entre FR520, dichlorotriphénylphosphine et base ; et "EX" désigne le numéro d'exemple.

10

### Exemple 2

#### 33-épi-33-chloro-FR 520

On a chauffé à reflux une solution de 277 mg de FR520 et de 138 ml de triphénylphosphine dans 8 ml de CCl<sub>4</sub> pendant 18 heures. On a ajouté du toluène au mélange obtenu, on l'a filtré et à partir du filtrat obtenu, on a évaporé le solvant. Le résidu d'évaporation a ensuite été soumis à une chromatographie sur gel de silice. De la 33-épi-33-chloro-FR 520 a été obtenue. Rendement : 45 %.

15

### 20 Exemple 3

#### 33-épi-33-chloro-FR 520

On a ajouté goutte à goutte une solution de 100 mg de triphénylphosphine dans 1 ml de tétrahydrofurane (THF) à 50 mg de N-chlorosuccinimide dans 1,2 ml de THF. Le mélange obtenu a été mis sous agitation pendant 0,5 heure à température ambiante, puis l'on a ajouté 0,1 ml de pyridine et ensuite une solution de 244 mg de FR520 dans 2 ml de THF et le mélange obtenu a été mis sous agitation pendant une heure à 65°. Le mélange a été dilué avec du toluène, de l'eau a été ajoutée, et les deux phases obtenues ont été séparées. La couche organique résultante a été lavée avec 1N HCl, H<sub>2</sub>O et une solution saturée de NaCl, puis séchée. On a fait ensuite évaporer le solvant de la solution obtenue et le résidu d'évaporation résultant est soumis à une chromatographie sur gel de silice. De la 33-épi-33-chloro-FR 520 a été obtenue. Rendement : 48,1 %.

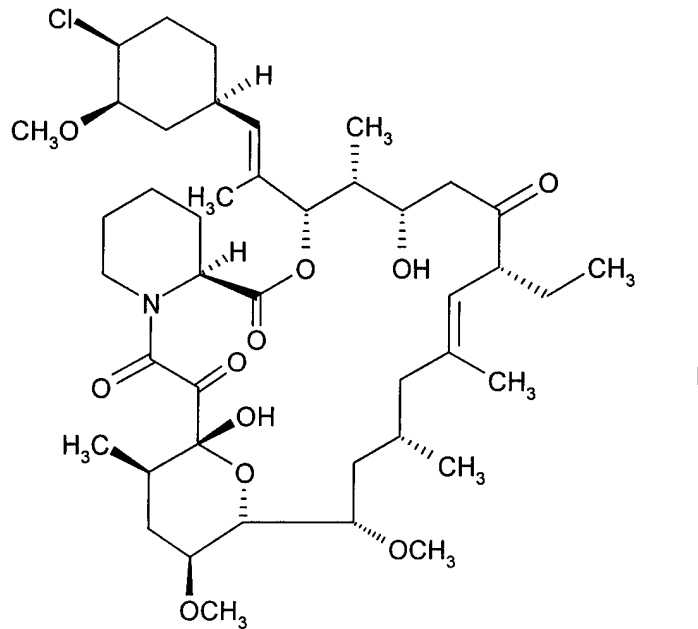
#### Exemple 4

##### Cristallisation de 33-épi-33-chloro-FR 520

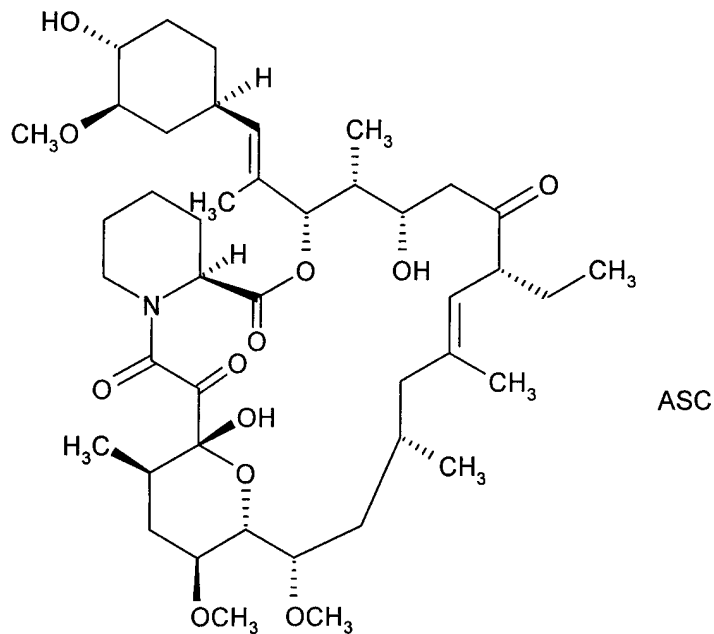
On a dissout 27 g de 33-épi-33-chloro-FR 520 brute, obtenue selon un procédé décrit dans l'un quelconque des exemples 1 à 3, dans 180 ml d'éthanol et l'on a ajouté 65 ml d'eau. Le mélange obtenu a été conservé à 4°, on y a ajouté un supplément d'eau et l'on a conservé de nouveau le mélange pendant 4 heures supplémentaires à 4°. 23,5 g de 33-épi-33-chloro-FR 520 cristallisée ont été obtenus à un degré de pureté de 98 %.

**Revendications**

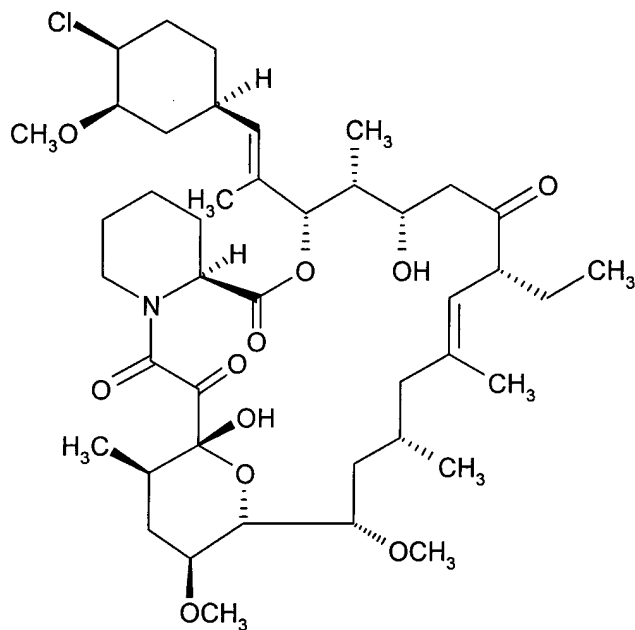
1. Procédé en une seule étape de préparation d'un composé de formule



5 à partir d'un composé de formule

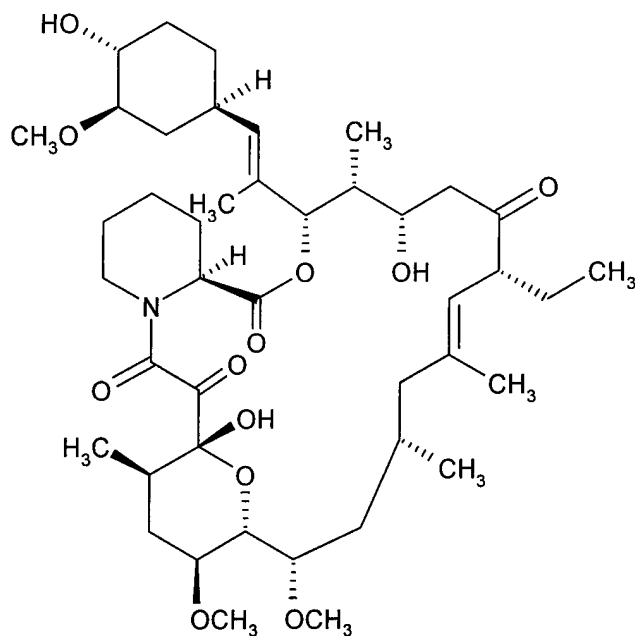


2. Procédé de préparation d'un composé de formule



I

à partir d'un composé de formule



ASC

dans lequel on évite les groupes protecteurs.

5

3. Procédé selon la revendication 1, dans lequel on évite les groupes protecteurs.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, comprenant la réaction du composé de formule ASC avec un agent chlorant approprié dans un solvant organique,

éventuellement en présence d'une base, et l'isolement d'un composé de formule I obtenu à partir du mélange réactionnel.

- 5 5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel l'agent chlorant est le dichlorotriphénylphosphorane.
- 10 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant la réaction de FR 520 dans un solvant organique avec un agent chlorant en présence d'une base, dans lequel l'agent chlorant est préparé en traitant de la triphénylphosphine avec du N-chlorosuccinimide dans un solvant organique.
7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le solvant organique est choisi dans le groupe constitué d'hydrocarbures aromatiques, d'éthers et de nitriles.
- 15 8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 7, dans lequel la base est une pyridine.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant la réaction d'un composé de formule ASC avec un agent chlorant dans un solvant organique, dans lequel l'agent chlorant est préparé en traitant de la triphénylphosphine avec un alcane chloré.
- 20 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, comprenant la réaction d'un composé de formule ASC avec un agent chlorant dans un solvant organique, dans lequel l'agent chlorant est préparé en traitant de la triphénylphosphine avec un alcane chloré.
10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel l'alcane chloré est  $\text{CCl}_4$ .