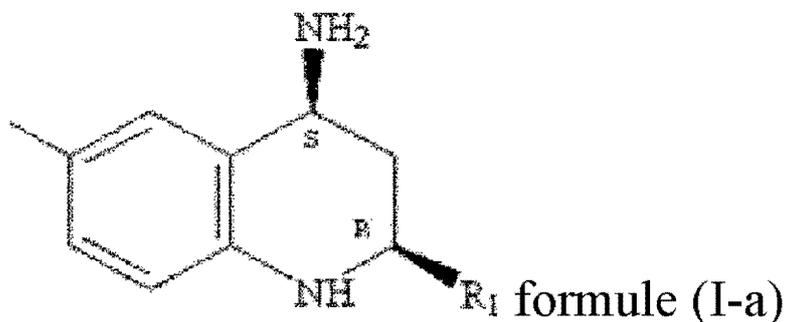


(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 40378 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/12; C07D 215/42**
- (43) Date de publication : **31.10.2022**
-
- (21) N° Dépôt : **40378**
- (22) Date de Dépôt : **29.07.2015**
- (30) Données de Priorité : **12.08.2014 WO PCT/NL2014/050556**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/NL2015/050555 29.07.2015**
- (71) Demandeur(s) : **NewAmsterdam Pharma B.V., Gooimeer 2-35 1411 DC Naarden (NL)**
- (72) Inventeur(s) : **FORD, John ; SEERDEN, Johannes Paulus Gerardus ; LEDRU, Amandine**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP15767345.0**
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'INTERMÉDIAIRES SYNTHÉTIQUES POUR LA PRÉPARATION DE DÉRIVÉS DE LA TÉTRAHYDROQUINOLÉINE**
- (57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé pour la préparation d'intermédiaires synthétiques qui peuvent être utilisés dans la préparation de dérivés de la tétrahydroquinoléine, lesquels dérivés ont une activité inhibitrice à l'encontre de la protéine de transfert de cholestéryle (CETP), présentent des effets d'augmentation du taux de cholestérol HDL et de diminution du taux de cholestérol LDL, et peuvent être utilisés pour le traitement et/ou la prévention de maladies telles que des maladies artériosclérotiques, une hyperlipidémie, une dyslipidémie et analogue.

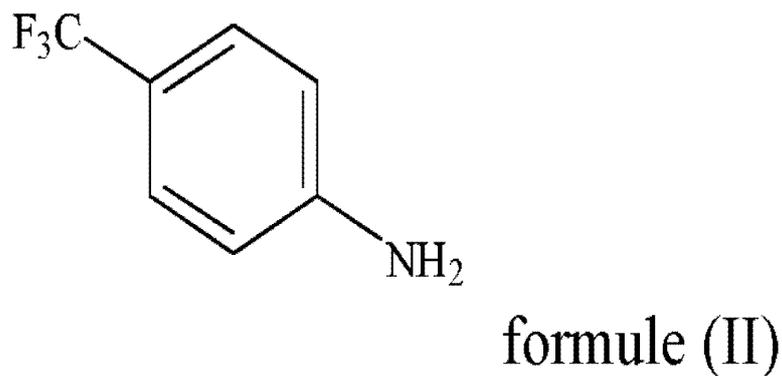
Revendications

1. Procédé de préparation d'un sel du composé de formule (I-a) :

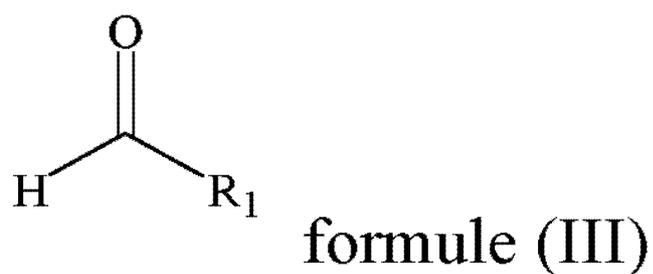


dans lequel le sel est un sel d'acide L-tartrique ou un sel d'un dérivé d'acide L-tartrique, ledit procédé comprenant les étapes consistant à :

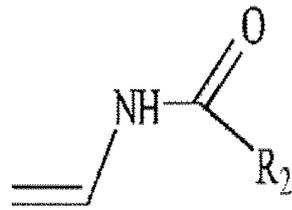
(a) faire réagir simultanément du 4-aminobenzotrifluorure selon la formule (II) :



avec un aldéhyde selon la formule (III) :

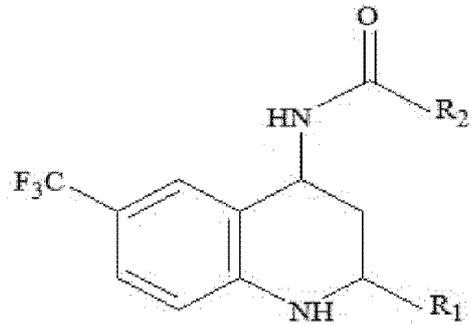


et avec un composé selon la formule (IV) :



formule (IV)

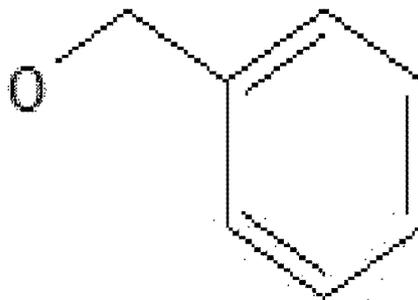
en présence d'un solvant pour former un composé de formule (V) :



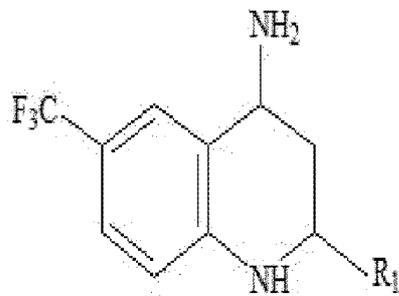
formule (V)

Où

R1 est H ou un alkyle en C1-C3 ;
R2 est H, un alkyle en C1-C3, ou



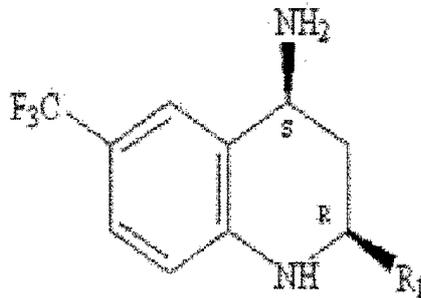
(b) hydrolyser le composé de formule (V) pour former le composé de formule (I) :



formule (I) ;

et

c) séparer le sel de l'énantiomère (2*R*,4*S*) selon la formule (I-a) :

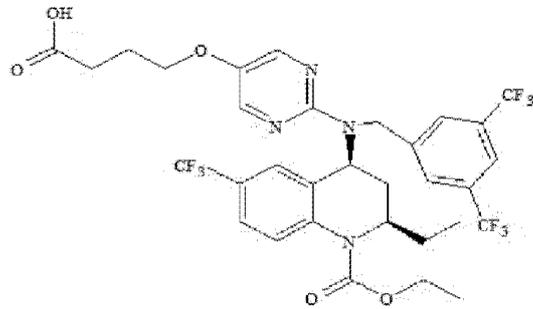


formule (I-a)

au moyen d'une résolution du composé de formule (I) avec un agent de résolution chiral, dans lequel l'agent de résolution chiral est de l'acide L-tartrique ou un dérivé de celui-ci.

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'agent de résolution chiral est un dérivé d'acide L-tartrique et dans lequel ledit dérivé est l'acide di-p-toluoyl-L-tartrique.
3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel R1 est CH₂CH₃ ou dans lequel R1 est CH₂CH₃ et R2 est H.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le solvant utilisé est du dichlorométhane, de l'acétonitrile, de l'acétate d'éthyle, du toluène ou un mélange de ceux-ci.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel un catalyseur est utilisé à l'étape a) et le catalyseur est un acide.
6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel le catalyseur utilisé à l'étape a) est un acide de Brønsted ou un acide de Lewis.
7. Procédé selon la revendication 5, dans lequel le catalyseur utilisé à l'étape a) est l'acide 4-toluènesulfonique.
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, avant l'étape (b), le composé de formule (V) est séparé du mélange réactionnel de l'étape (a).
9. Procédé selon la revendication 8, dans lequel le composé de formule (V) est séparé du mélange réactionnel de l'étape (a) par précipitation et/ou filtration et dans lequel ladite précipitation est effectuée au moyen de l'ajout d'un solvant non-polaire audit mélange réactionnel.
10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel le solvant non-polaire est de l'heptane, du cyclohexane ou un mélange de ceux-ci.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lequel, à l'étape (b), le composé de formule (V) est hydrolysé en réchauffant un mélange comprenant ledit composé pendant 1 à 3 heures à une température de 45 à 80°C en présence d'un acide aqueux.
12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel le composé de formule (V) est hydrolysé en présence d'un acide aqueux et d'alcool.

13. Procédé selon la revendication 11 ou 12, dans lequel l'acide est de l'acide chlorhydrique.
14. Procédé selon la revendication 12 ou 13, dans lequel l'alcool est de l'éthanol.
15. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le sel du composé selon la formule (I-a) est utilisé dans la préparation du Composé A selon la formule :



Composé A.