

(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 41802 B1** (51) Cl. internationale : **C07C 227/22; C07C 229/08; C07D 498/04; C07C 271/22; C07D 211/78; C07C 269/04**
- (43) Date de publication : **30.04.2020**

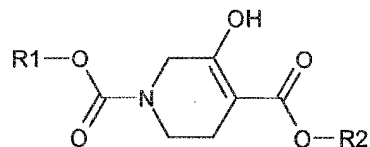
-
- (21) N° Dépôt : **41802**
- (22) Date de Dépôt : **22.03.2016**
- (30) Données de Priorité : **24.03.2015 DK 201500181**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2016/056244 22.03.2016**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP16710993.3
- (71) Demandeur(s) : **H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9 2500 Valby (DK)**
- (72) Inventeur(s) : **DE FAVERI, Carla ; HUBER, Florian, Anton, Martin**
- (74) Mandataire : **SABA & CO, TMP**

(54) Titre : **FABRICATION DE 4,5,6,7-TÉTRAHYDROISOZAXOLO[5,4-C]PYRIDINE-3-OL**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de synthèse de 4,5,6,7-tétrahydroisoxazolo[5,4-c] pyridine-3-ol, THIP en abrégé, sous la dénomination INN gaboxadol, en commençant à partir de pyrrolidine-2-one. Le procédé comprend un nouveau procédé direct pour obtenir l'intermédiaire 5-hydroxy-3,6-dihydropyridine-1,4 (2H)-5 dicarboxylate de diméthyle ou l'intermédiaire 5-hydroxy-3,6-dihydropyridine-1,4 (2H)-dicarboxylate de diéthyle.

REVENDICATIONS

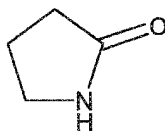
1. Processus pour la fabrication du composé de formule VI ci-dessous,



VI

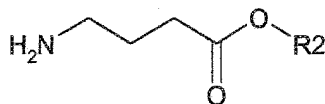
- 5 dans lequel aussi bien R1 que R2 sont soit du méthyle, soit de l'éthyle, ledit processus comprenant les étapes suivantes,

- a) faire réagir un composé de formule I,



I

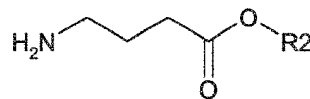
- 10 avec un acide anhydre et un alcool méthylique ou un alcool éthylique pour obtenir un composé de formule II,



II

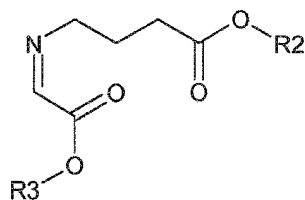
dans lequel R2 est du méthyle lorsqu'un alcool méthylique est appliqué dans la réaction, et de l'éthyle lorsqu'un alcool éthylique est appliqué dans la réaction,

- b) faire réagir le composé de formule II



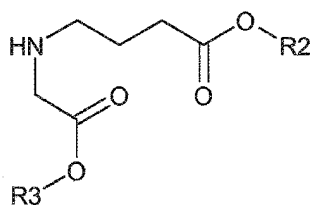
II

- 15 avec une base et un glyoxylate de méthyle ou d'éthyle pour obtenir un composé de formule III,



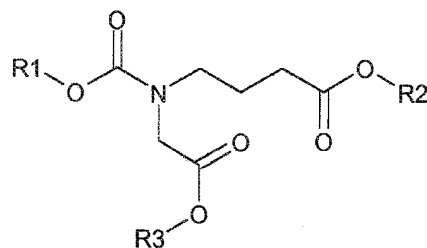
III

c) transformer le composé de formule III en un composé de formule IV par hydrogénation



IV

5 d) faire réagir le composé de formule IV avec un chloroformiate de méthyle ou d'éthyle pour obtenir le composé de formule V



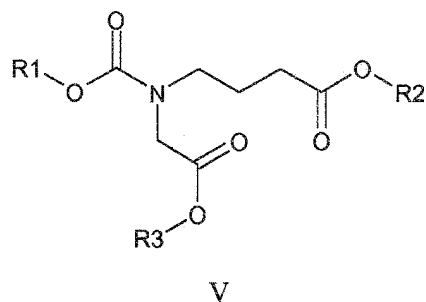
V

10 dans lequel R1 est du méthyle lorsqu'un chloroformiate de méthyl est appliqué dans la réaction, ou de l'éthyle lorsqu'un chloroformiate d'éthyle est appliqué dans la réaction, et

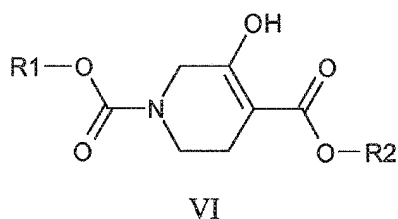
10 dans lequel R2 est du méthyle lorsqu'un alcool méthylique est appliqué dans la réaction, ou de l'éthyle lorsqu'un alcool éthylique est appliqué dans la réaction, et

10 dans lequel R3 est du méthyle lorsqu'un glyoxylate de méthyl est appliqué dans la réaction, ou de l'éthyle lorsqu'un glyoxylate d'éthyle est appliqué dans la réaction,

15 e) faire réagir le composé de formule V



avec du méthylate de sodium dans du méthanol ou de l'éthylate de sodium dans de l'éthanol pour obtenir le composé de formule VI,



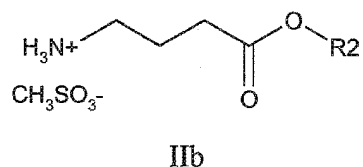
5 dans lequel R1, R2 et R3 du composé de formule V représentent indépendamment du méthyle ou de l'éthyle, et

R1 et R2 du composé de formule VI sont tous deux du méthyl lorsque du méthylate de sodium dans du méthanol est appliqué dans la réaction, ou R1 et R2 du composé de formule VI sont tous deux de l'éthyle lorsque de l'éthylate de sodium dans de l'éthanol est appliqué dans la réaction.

10

2. Processus selon la revendication 1, dans lequel ledit acide anhydre est un acide méthane sulfonique anhydre.

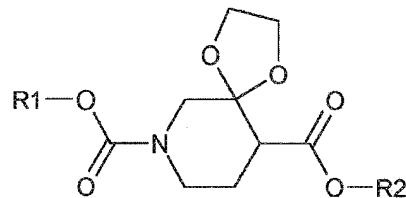
15 3. Processus selon la revendication 2, dans lequel le composé de formule II est obtenu comme un sel d'acide méthane sulfonique représenté par la formule IIb



dans lequel R2 est du méthyle lorsqu'un alcool méthylique est appliqué dans la réaction, et de l'éthyle lorsqu'un alcool éthylique est appliqué dans la réaction.

4. Processus selon la revendication 3, dans lequel le composé de formule IIb est obtenu par une synthèse monotope.
- 5 5. Processus selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, dans lequel les étapes a), b), c) et d) sont exécutées dans du toluène.
6. Processus selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel la base utilisée à l'étape b) est de la triéthylamine.
- 10 7. Processus selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, dans lequel le composé de formule V est purifié par nettoyage avec de l'eau acidifiée ou par distillation ou par une combinaison de ces deux stratégies de purification.
- 15 8. Processus selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, dans lequel le composé de formule V est purifié par distillation en couche mince.
9. Processus selon l'une quelconque de la revendication 1 à 8, dans lequel l'étape e) est exécutée dans du toluène, de préférence de 2 à 6 volumes de toluène tel que de 3
20 à 5 volumes de toluène tel qu'environ 4 volumes de toluène.
10. Processus selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, dans lequel la réaction à l'étape e) est exécutée à une température entre 70 et 85 C.
- 25 11. Processus selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, dans lequel la réaction à l'étape e) est exécutée à une température de reflux.
12. Processus pour la fabrication de gaboxadol, ledit processus comprenant la fabrication d'un composé de formule VI par le processus selon l'une quelconque des
30 revendications 1 à 11, et la fabrication ultérieure de gaboxadol en commençant par ledit composé de formule VI.

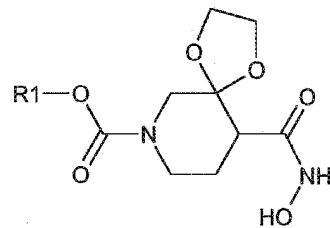
13. Processus selon la revendication 12, ledit processus comprenant une étape dans laquelle le composé de formule VI réagit avec de l'éthylène glycol pour obtenir le composé de formule VII,



VII

5 dans lequel aussi bien R1 que R2 sont soit du méthyle, soit de l'éthyle.

14. Processus selon l'une quelconque des revendications 12 à 13, ledit processus comprenant une étape dans laquelle le composé de formule VII réagit avec de l'hydroxylamine pour obtenir le composé de formule VIII



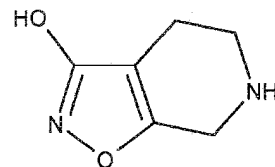
VIII

10

dans lequel R1 représente du méthyle ou de l'éthyle.

15. Processus selon l'une quelconque des revendications 12 à 14, ledit processus comprenant une étape dans laquelle le composé de formule VIII est transformé en le composé de formule IX,

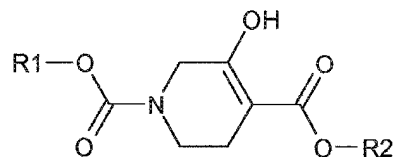
15



IX

qui est du gaboxadol.

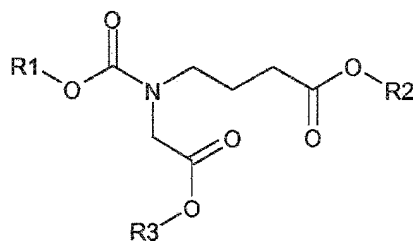
16. Composé de formule VI ci-dessous,



VI

dans lequel aussi bien R1 que R2 sont du méthyle.

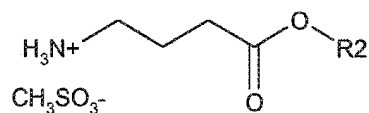
- 5 17. Composé de formule V,



V

dans lequel R1, R2 et R3 sont tous du méthyle.

18. Composé de formule IIb,



IIb

dans lequel R2 est du méthyle ou de l'éthyle.