

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 48798 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 271/06; C07C 311/07**

(43) Date de publication :
31.10.2023

(21) N° Dépôt :
48798

(22) Date de Dépôt :
18.05.2018

(30) Données de Priorité :
22.05.2017 HU 1700216

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/HU2018/050019 18.05.2018

(71) Demandeur(s) :
Egis Gyógyszergyár Zrt., Keresztúri út 30-38 1106 Budapest (HU)

(72) Inventeur(s) :
PORCS-MAKKAY, Márta ; SIMIG, Gyula ; MOLNÁR, Eniko ; VOLK, Balázs ; SZLÁVIK, László ; SZABÓ, Éva ; HALÁSZ, Judit ; PETHŐ, János

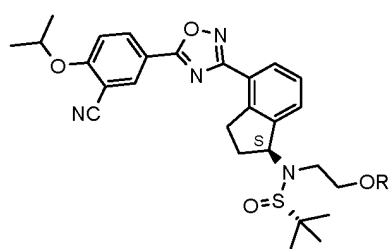
(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP18806925.6

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRODUCTION D'OZANIMOD**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé pour la préparation d'ozanimod de formule et de sels d'addition d'acide, par le biais de nouveaux intermédiaires et d'une nouvelle forme polimop à base d'ozanimod.

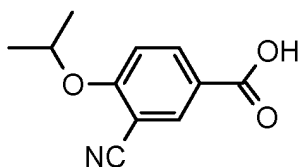
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que des composés de type éther méthylique substitué, de préférence un groupement méthoxyméthyle, benzyloxyméthyle, p-méthoxybenzyloxyméthyle, ou [(3,4-diméthoxybenzyl)oxy]méthyle, un groupement tétrahydropyranyle, ou un groupement de type éther éthylique substitué, de préférence un
- 5 groupement éthoxyéthyle, ou 1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]éthyle, un groupement de type silyle, de préférence un groupement triméthylsilyle, triisopropylsilyle, t-butyldiméthylsilyle ou triphénylsilyle sont utilisés comme groupement protecteur éliminable en milieu acide servant à la protection temporaire du groupement hydroxyle dans le composé de formule générale (IV).
- 10 3. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce qu'un solvant de type éther, de préférence le dioxane, un alcool de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence le 2-propanol, l'éthanol ou le méthanol, de préférence le 2-propanol, ou un solvant aromatique, de préférence le toluène ou le xylène, plus préférentiellement le toluène est utilisé comme solvant organique, et/ou caractérisé en ce qu'un acide est utilisé pour cliver le groupement protecteur
- 15 éliminable dans un milieu acide servant à la protection temporaire du groupement hydroxyle, de préférence de l'acide chlorhydrique aqueux, l'acide chlorhydrique, le bromure d'hydrogène, l'iodure d'hydrogène, le fluorure d'hydrogène (HF), l'acide sulfurique, l'acide nitrique ou leurs sels, le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), un mélange de TBAF et d'acide acétique, un mélange aqueux de HF et de THF, ou HIO₄ aqueux 1 M dissous dans du THF, dans lequel l'acide est de
- 20 préférence utilisé dans une solution aqueuse, dans un mélange de solvant organique et d'eau ou dissous dans un solvant, de préférence en utilisant du dioxane, du 2-propanol, de l'éthanol ou du méthanol, de préférence du 2-propanol, éthanol ou méthanol, le plus préférablement 2-propanol comme solvant.
- 25 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que la production du composé de formule générale



(IV),

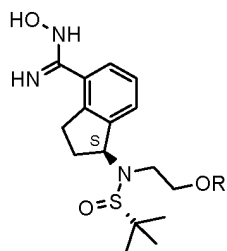
dans laquelle R représente un groupement protecteur éliminable en milieu acide servant à la protection temporaire du groupement hydroxyle, de préférence un groupement de type éther méthylique substitué, plus préférentiellement un groupement méthoxyméthyle, benzyloxyméthyle, p-méthoxybenzyloxyméthyle, ou [(3,4-diméthoxybenzyl)oxy]méthyle, un
 5 groupement tétrahydropyranyle, ou un groupement de type éther éthylique substitué, de préférence un groupement éthoxyéthyle, ou 1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]éthyle, un groupement de type silyle, de préférence un groupement triméthylsilyle, triisopropylsilyle, t-butyldiméthylsilyle ou triphénylsilyle, de préférence un groupement t-butyldiméthylsilyle, ou du composé de formule (V), ou d'un mélange du composé de formule générale (IV) et du composé de formule (V) est
 10 réalisé de sorte que

a.) un composé de formule générale



(VIII)

15 l'acide 3-cyano-4-(i-propyloxy)benzoïque est activé dans un solvant organique, puis mis à réagir avec le composé de formule générale



(III),

dans laquelle le composé R représente un groupement protecteur éliminable en milieu acide
 20 servant à la protection temporaire du groupement hydroxyle, de préférence un groupement de type éther méthylique substitué, plus préférentiellement un groupement méthoxyméthyle, benzyloxyméthyle, p-méthoxybenzyloxyméthyle, ou [(3, 4-diméthoxybenzyl)oxy]méthyle, un groupement tétrahydropyranyle, ou un groupement de type éther éthylique substitué, de préférence un groupement éthoxyéthyle, ou 1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]éthyle, un groupement de
 25 type silyle, de préférence un groupement triméthylsilyle, triisopropylsilyle, t-butyldiméthylsilyle ou triphénylsilyle, de préférence un groupement t-butyldiméthylsilyle, puis éventuellement

b.) le composé obtenu de formule générale (IV) et le composé de formule (V) sont isolés l'un de l'autre.

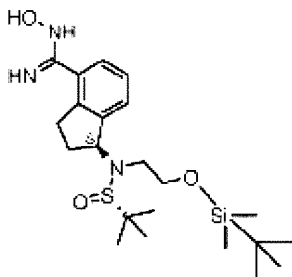
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'un solvant de type amide, de préférence diméthylformamide, aromatique, de préférence xylène ou toluène, le plus préférentiellement toluène, éther, de préférence tétrahydrofurane ou dioxane, ester, nitrile, de préférence acétonitrile, ou sulfoxyde, de préférence diméthylsulfoxyde est utilisé comme solvant organique, de préférence des solvants de type toluène ou ester sont utilisés, le plus préférablement l'acétate d'éthyle est utilisé comme solvant organique.

10 Process according to claim 4, characterised in that amide, preferably dimethylformamide, aromatic, preferably xylene or toluene, most preferably toluene, ether, preferably tetrahydrofuran or dioxane, ester, nitrile, preferably acetonitrile, or sulfoxide, preferably dimethyl sulfoxide type solvents are used as the organic solvent, preferably toluene or ester type solvents are used, most preferably ethyl acetate is used as the organic solvent et/ou

15 caractérisé en ce que l'acide benzoïque de formule (VIII) est de préférence activé par le carbodiimide disubstitué, de préférence par le dicyclohexylcarbodiimide, le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide en présence d'une base organique, plus préférablement en présence de DIPEA, TEA, ou par le carbonyl-diimidazole en présence d'hydroxybenzotriazole ou
20 de cyano glyoxylate-2-oxime d'éthyle, ou par l'anhydride d'acide propanephosphonique (T3P), le plus préférablement activé avec de l'anhydride d'acide propanephosphonique (T3P).

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 5, caractérisé en ce que les composés de formule générale (IV) ou (V), ou un mélange de ceux-ci, sont transformés en ozanimod sans
25 isolement ni autre purification.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le composé de formule générale (III), de préférence le composé de formule générale (III/A)



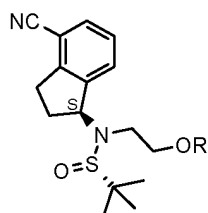
(III/A).

est mis à réagir avec le composé de formule (VIII) dans un solvant aromatique, de préférence le toluène ou le xylène, le plus préférentiellement le toluène, de sorte que le composé de formule (VIII) est de préférence activé par le carbodiimide disubstitué, de préférence par le dicyclohexylcarbodiimide, le 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide en présence d'une base organique, plus préférentiellement en présence de DIPEA, TEA, ou par le carbonyldiimidazole en présence d'hydroxybenzotriazole ou de cyano glyoxylate d'éthyle-2-oxime, ou par l'anhydride d'acide propanephosphonique (T3P), de préférence avec de l'anhydride d'acide propanephosphonique (T3P), puis une fois la réaction terminée, le mélange réactionnel est lavé si nécessaire avec une base aqueuse et/ou une solution saline saturée, puis de l'acide chlorhydrique concentré est ajouté au solvant aromatique, de préférence une solution de toluène et le précipité chlorhydrate d'ozanimod est isolé et éventuellement purifié.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le composé de formule générale (III), de préférence le composé de formule (III/A) et le composé de formule (VIII), la base et les réactifs activateurs sont associés à une température comprise entre 20-30 °C, de préférence entre 20-25 °C, puis la température du mélange réactionnel est élevée de préférence entre 60 °C et le point d'ébullition du solvant, de préférence entre 65-100 °C, le plus préférentiellement entre 80 -85 °C et maintenu à cette température jusqu'à la fin de la réaction, puis le mélange réactionnel est refroidi puis, si nécessaire, lavé avec un alcali aqueux, de préférence avec une solution d'hydrocarbure de sodium ou de potassium, et, si nécessaire, avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis la phase organique est mise à réagir avec une solution aqueuse concentrée d'acide chlorhydrique (37 %) de préférence à une température comprise entre 60 °C et le point d'ébullition du solvant, de préférence entre 65-85 °C, le plus préférentiellement entre 70-75 °C, puis, le mélange réactionnel est refroidi, les cristaux précipités sont filtrés, séchés et éventuellement transformés en base.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'ozanimod est précipité sous forme de sel chlorhydrate, et l'ozanimod cristallisé est transformé en base.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 6, caractérisé en ce que le composé de formule générale (III) utilisé dans le procédé, dans laquelle la formule R est définie comme à la revendication 4 et le plus préférablement représente un groupement t-butyldiméthylsilyle, est produit de telle sorte que le composé de formule générale

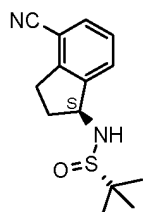


(II),

10 dans laquelle R est défini comme dans la revendication 4 et représente le plus préférablement un groupement t-butyldiméthylsilyle, est mis à réagir avec du chlorhydrate d'hydroxylamine dans un solvant organique en présence d'une base et/ou caractérisé en ce que le dérivé de formule générale (III) est produit à partir du composé de formule (VI) de telle sorte que le produit intermédiaire de formule générale (II) ne soit pas isolé.

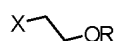
15

11. Procédé selon la revendications 10, caractérisé en ce que le composé de formule générale (II) est produit de telle sorte que le composé de formule



(VI)

20 est mis à réagir avec une base dans un solvant organique, puis mis à réagir avec le composé de formule

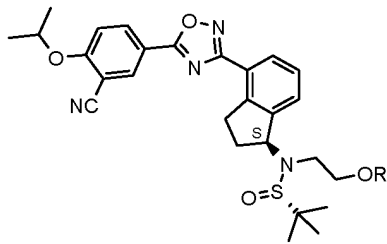


(VII),

25 dans laquelle R est définie comme dans la revendication 4, de préférence un groupement t-butyldiméthylsilyle, et X représente Cl, Br ou I, le plus préférablement le (2-bromoéthoxy)-t-butyldiméthylsilane est mis à réagir en tant que composé (VII).

12. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que

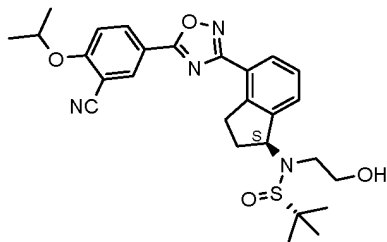
a.) le ou les composés de formule générale



(IV),

5 dans laquelle R représente un groupement t-butyldiméthylsilyle, ou

b.) un composé de formule



(V),

ou

10 c.) un mélange en toute proportion du composé de formule générale (IV) (R représente un groupement t-butyldiméthylsilyle) et du composé de formule (V) est mis à réagir dans un alcool de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence le 2-propanol, avec un acide inorganique, de préférence l'acide chlorhydrique et l'ozanimod obtenu est éventuellement transformé en un sel, de préférence un sel chlorhydrate.

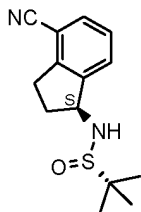
15

13. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé de formule générale (IV), dans laquelle R représente un groupement de type éther méthylique substitué, plus préférentiellement un groupement méthoxyméthyle, benzyloxyméthyle, p-méthoxybenzyloxyméthyle, ou [(3,4-diméthoxybenzyl)oxy]méthyle, un groupement

20 tétrahydropyranyle, ou un groupement de type éther éthylique substitué, de préférence un groupement éthoxyéthyle, ou 1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]éthyle, un groupement de type silyle, de préférence un groupement triméthylsilyle, triisopropylsilyle, t-butyldiméthylsilyle ou un groupement triphénylsilyle, plus préférentiellement un groupement t-butyldiméthylsilyle, ou le composé de formule (V) ou un mélange de ceux-ci est produit de sorte que

25

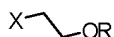
a.) le composé de formule



(VI)

est mis à réagir dans du diméthylformamide organique en utilisant de l'hydrure de sodium comme

5 base avec le composé de formule



(VII),

dans laquelle R représente un groupement de type éther méthylique substitué, plus
préférentiellement un groupement de type méthoxyméthyle, benzyloxyméthyle, p-

10 méthoxybenzyloxyméthyle, ou [(3,4-diméthoxybenzyl)oxy]méthyle, un groupement

tétrahydropyranyle, ou un groupement de type éther éthylique substitué, de préférence un

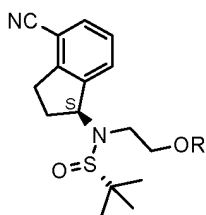
groupement éthoxyéthyle, ou 1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]éthyle, un groupement de type silyle, de

préférence un groupement triméthylsilyle, triisopropylsilyle, t-butyldiméthylsilyle ou

triphénylsilyle, le plus préférentiellement un groupement t-butyldiméthylsilyle, X représente Cl, Br

15 ou I, puis

b.) le composé obtenu de formule



(II),

dans laquelle R représente un groupement de type éther méthylique substitué, plus

20 préférentiellement un groupement de type méthoxyméthyle, benzyloxyméthyle, p-

méthoxybenzyloxyméthyle, ou [(3,4-diméthoxybenzyl)oxy]méthyle, un groupement

tétrahydropyranyle, ou un groupement de type éther éthylique substitué, de préférence un

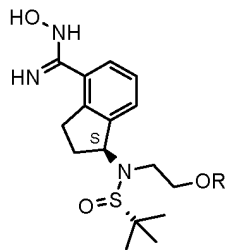
groupement éthoxyéthyle ou 1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]éthyle, un groupement de type silyle, de

préférence un groupement triméthylsilyle, triisopropylsilyle, t-butyldiméthylsilyle ou

25 triphénylsilyle, le plus préférentiellement un groupement t-butyldiméthylsilyle, est mis à réagir avec

du chlorhydrate d'hydroxylamine dans un alcool de 1 à 4 atomes de carbone, de préférence l'éthanol en présence de triéthylamine comme base organique, puis

c.) le composé obtenu de formule générale

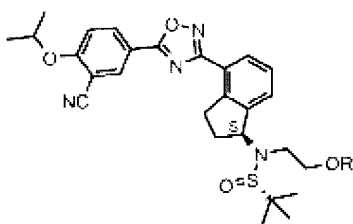


5 (III)

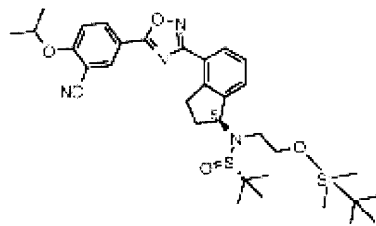
est mis à réagir avec l'acide 3-cyano-4-(i-propyloxy)benzoïque de formule (VIII) activé par l'anhydride d'acide propanephosphonique (T3P) dans l'acétate d'éthyle.

14. Un composé de formula générale

10



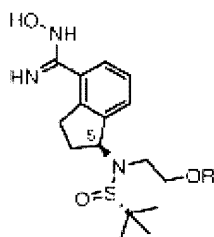
(IV).



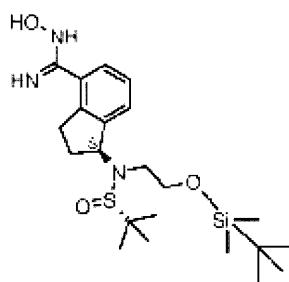
(IVA).

or

or



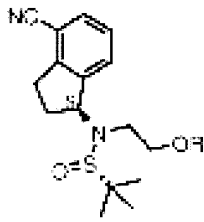
(III).



(IIIa).

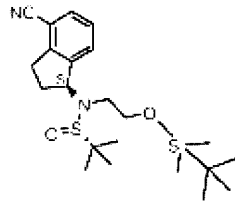
or

or



(II).

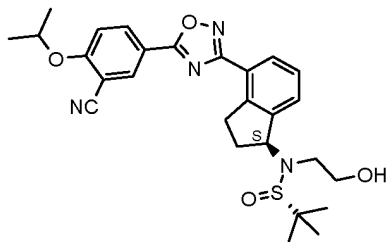
or



(IIA).

5 dans laquelle R représente un groupement protecteur éliminable en milieu acide servant à la protection temporaire du groupement hydroxyle, de préférence R est un groupement de type éther méthylique substitué, tel qu'un méthoxyméthyle, benzyloxyméthyle, p-méthoxybenzyloxyméthyle, ou [(3,4-diméthoxybenzyl)oxy]méthyle, un groupement tétrahydropyranyle, ou un groupement de type éther éthylique substitué, tel qu'un groupement éthoxyéthyle, ou 1-[2-(triméthylsilyl)éthoxy]éthyle, un groupement de type silyle, tel qu'un un
10 groupe triméthylsilyle, triisopropylsilyle, t-butyldiméthylsilyle ou triphénylsilyle, le plus préférentiellement un groupement t-butyldiméthylsilyle.

15. Un mélange de composés de formule (IV) selon la revendication 14 et de composés de formule (V)



(V)

15

ou de composés de formule (IVA) selon la revendication 14 et de composés de formule (V) en toute proportion.