

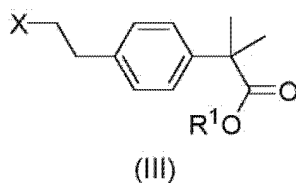
(12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 53370 B1**
- (51) Cl. internationale : **C07C 45/46; C07C 49/233; C07D 401/04; C07C 57/58; C07C 67/00; C07C 51/09**
- (43) Date de publication : **31.12.2021**
-
- (21) N° Dépôt : **53370**
- (22) Date de Dépôt : **23.07.2019**
- (30) Données de Priorité : **24.07.2018 EP 18382556**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/EP2019/069772 23.07.2019**
- (71) Demandeur(s) : **FAES FARMA, S.A., Avenida Autonomía, 10 48940 Leioa, Vizcaya (ES)**
- (72) Inventeur(s) : **HERNÁNDEZ HERRERO, Gonzalo ; GARCÍA DOMÍNGUEZ, Neftalí ; MORÁN POLADURA, Pablo ; GONZÁLEZ GARCÍA, Tania ; TATO CERDEIRAS, Paloma ; GANZA GONZÁLEZ, Álvaro**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**
- (86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP19742604.2**
-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ ET INTERMÉDIAIRES POUR LA PRÉPARATION DE BILASTINE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de préparation d'un composé (III), X étant un groupe partant ; et R1 étant un alkyle en C1-C6 ; qui comprend un réarrangement oxydatif d'un composé de formule (II) ou d'un solvate de celui-ci, les composés de formule (III) sont des intermédiaires clés dans la synthèse de la bilastine.

1

Revendications

1. Procédé pour la préparation d'un composé de formule (III)



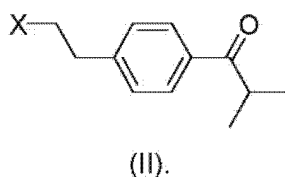
5

ou d'un solvate de celui-ci où

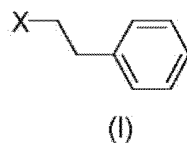
X est un groupe partant ; et

R¹ est un alkyle en C₁-C₆ ;

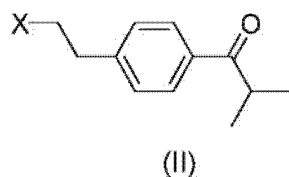
- 10 qui comprend le réarrangement oxydatif d'un composé de formule (II) ou d'un solvate de celui-ci



- 15 2. Procédé selon la revendication 1, qui comprend :
- (a) l'acylation d'un composé de formule (I)



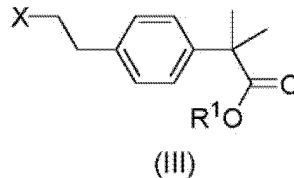
- 20 ou d'un solvate de celui-ci où X est un groupe partant, pour fournir un composé de formule (II)



ou un solvate de celui-ci, et

(b) le réarrangement oxydatif d'un composé de formule (II), ou d'un solvate de celui-ci, pour fournir un composé de formule (III)

5



ou un solvate de celui-ci, où R¹ est un alkyle en C₁-C₆.

10 3. Procédé selon la revendication 1, où X est choisi parmi Cl, Br, I, OMs, OTs et OTf.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où le réarrangement oxydatif est réalisé en présence d'un orthoester de trialkyle en C₁-C₆, d'un alcool en C₁-C₆ ou d'un mélange de ceux-ci, d'un agent oxydant et d'un catalyseur acide.

15

5. Procédé selon la revendication 4, où l'agent oxydant est un agent oxydant à l'iode, tel que I₂, ICl, ICl₃, HIO₃, PhI(OAc)₂, PhI(OCOCF₃)₂, PhI(OTf)₂, PhI(OH)OTs, PhIO, NIS, IBX ou DMP.

20 6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 ou 5, où le catalyseur acide est choisi parmi l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide camphosulfonique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide méthanesulfonique, l'acide maléique, l'acide fumarique, l'acide citrique, l'acide oxalique, l'acide succinique, l'acide tartrique et l'acide malique.

25

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 6, où l'acylation est réalisée en présence d'un agent acylant choisi parmi (iPrCO)₂O et un composé de formule iPrCO-Z, où Z est choisi parmi OH, Cl, Br et I.

30

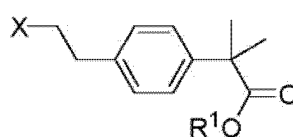
8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 7, où l'acylation est réalisée en présence d'un acide protique et/ou d'un acide de Lewis.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, qui comprend la conversion du composé de formule (III), ou d'un solvate de celui-ci, en bilastine, ou un sel ou un solvate de celle-ci.

5

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, qui comprend en outre :

(c) la réaction d'un composé de formule (III)



(III)

10

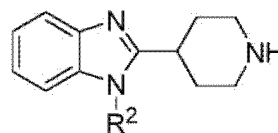
ou d'un solvate de celui-ci où

X est un groupe partant ; et

R¹ est un alkyle en C₁-C₆ ;

15

avec un composé de formule (IV)

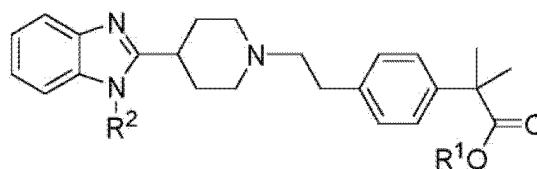


(IV)

ou un sel ou solvate de celui-ci où R² est choisi parmi H et -CH₂CH₂OEt ;

20

pour fournir un composé de formule (V)



(V)

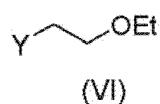
ou un sel ou un solvate de celui-ci ; et

(d) la conversion du composé de formule (V), ou d'un sel ou solvate de celui-ci, en bilastine, ou un sel ou un solvate de celle-ci.

11. Procédé selon la revendication 10, où R^2 dans les composés de formule (IV) et (V) est $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ et l'étape (d) comprend l'hydrolyse du groupe ester dans le composé de formule (V), ou un sel ou solvate de celui-ci, pour fournir la bilastine, ou un sel ou solvate de celle-ci.

12. Procédé selon la revendication 10, où R^2 dans les composés de formule (IV) et (V) est H et l'étape (d) comprend :

(d1) la réaction d'un composé de formule (V), ou d'un sel ou solvate de celui-ci, où R^2 est H, avec un composé de formule (VI)

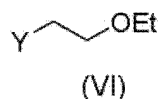


15 où Y est un groupe partant, pour fournir un composé de formule (V), ou un sel ou solvate de celui-ci, où R^2 est $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$; et

(d2) l'hydrolyse du groupe ester dans le composé de formule (V), ou un sel ou solvate de celui-ci, où R^2 est $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OEt}$ pour fournir la bilastine ou un sel ou solvate de celle-ci.

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 10 ou 12, où l'étape (d) comprend la réaction d'un composé de formule (V), ou d'un sel ou solvate de celui-ci, où R^2 est H, avec un composé de formule (VI)

25



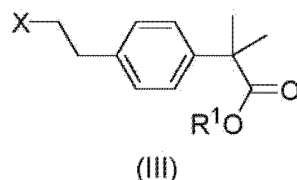
où Y est un groupe partant, et l'hydrolyse du groupe ester dans un composé de formule (V), ou un sel ou solvate de celui-ci, pour fournir de la bilastine ou un sel ou solvate de celle-ci en une seule étape de réaction.

30

5

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, qui comprend en outre :

(c') l'hydrolyse d'un composé de formule (III)



5

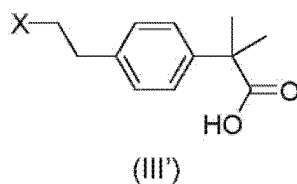
ou d'un solvate de celui-ci où

X est un groupe partant ; et

R¹ est un alkyle en C₁-C₆ ;

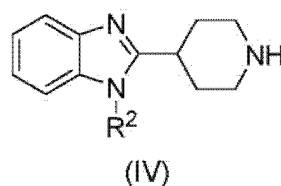
10

pour fournir un composé de formule (III')



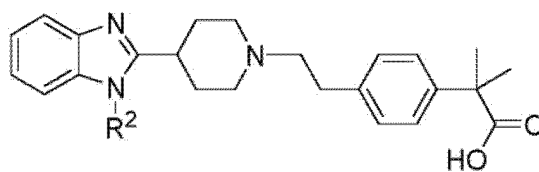
ou un sel ou solvate de celui-ci ;

15 (d') la réaction d'un composé de formule (III'), ou d'un sel ou solvate de celui-ci, avec un composé de formule (IV)



20

ou un sel ou solvate de celui-ci, où R² est choisi parmi H et -CH₂CH₂OEt ;
pour fournir un composé de formule (V')



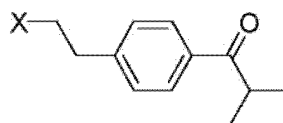
6

(V')

ou un sel ou solvate de celui-ci ; et

- 5 (e') si nécessaire, la conversion du composé de formule (V'), ou d'un sel ou solvate de celui-ci, en bilastine, ou un sel ou solvate de celle-ci.

15. Composé de formule (II')



(II')

10

ou un solvate de celui-ci, où X est choisi parmi Cl, I, OMs, OTs et OTf.