

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 31015 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 241/08; C07C 229/16**
- (43) Date de publication : **01.12.2009**
- 
- (21) N° Dépôt : **32021**
- (22) Date de Dépôt : **19.06.2009**
- (30) Données de Priorité : **24.11.2006 AT A 1958/2006**
- (86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/AT2007/000529 23.11.2007**
- (71) Demandeur(s) : **CYATHUS EXQUIRERE PHARMAFORSCHUNGS GMBH, Rudolfplatz 2/8 A-1010 Wien (AT)**
- (72) Inventeur(s) : **KOCH, Andreas ; NEUFELLNER, Erwin**
- (74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS**
- 
- (54) Titre : **PROCEDE DE FABRICATION DE 4.4'- (1-METHYL-1,2-ETHANDIYL)-BIS -(2,6-PIPERAZINDIONE)**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UN PROCÉDÉ DE FABRICATION DES COMPOSÉS REPRÉSENTÉS PAR LA FORMULE (I) PAR CYCLISATION D'ALKYLESTERS D'ACIDE TÉTRAACÉTIQUE REPRÉSENTÉS PAR LA FORMULE (II) EN PRÉSENCE D'AMMONIAQUE ET DE FORMAMIDE, AINSI QUE LES COMPOSÉS REPRÉSENTÉS PAR LA FORMULE (II) EMPLOYÉS DANS CE PROCÉDÉ.

## Abstract

La présente invention se rapporte à un nouveau procédé pour la préparation de composé de la formule (I) par la cyclisation des esters alkyliques de l'acide tétraacétique de la formule (II) en présence de l'ammoniaque et du formamide ainsi que les composés de la formule (II), qui sont utilisés dans ce procédé.

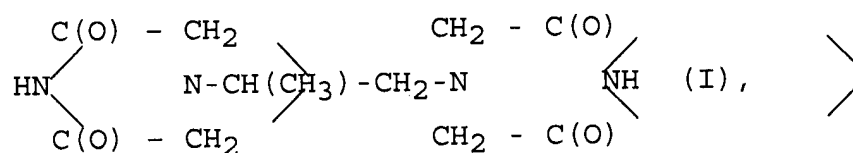
3 1 0 1 5

## PROCEDE DE FABRICATION DE

4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis-(2,6-pipérazinedione)

La présente invention concerne un nouveau procédé pour préparer 4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis-(2,6-pipérazinedione). Plus spécifiquement, la présente invention concerne un nouveau procédé pour préparer 4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis-(2,6-pipérazinedione) de haute qualité et un rendement améliorés. En sus, la présente invention concerne de nouveaux composés intermédiaires utilisés dans ce procédé.

4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis-(2,6-pipérazinedione) a la formule générale (I)



Le composé de la formule (I) peut être présent sous la forme de deux énantiomères comme (S)-(+)-4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis-(2,6-pipérazinedione), également désigné sous le nom de Dexrazoxan, et comme (R)-(-)-4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis-(2,6-pipérazinedione), également désigné sous le nom de Levorazoxan, comme sous forme de racémate, (S,R)-4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis(2,6-pipérazinedione), également désigné sous le nom de Razoxan. En relation à la présente invention un "composé de la formule (I)" ou "4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis-(2,6-pipérazinedione)", respectivement, se rapporte à l'énantiomère S, l'énantiomère R aussi bien qu'au racémate.

Indépendamment de sa stéréochimie, le composé de la formule (I) a un effet anti-tumoral. Dans le passé, l'énantiomère S du composé de la formule (I), Dexrazoxan, qui est connu comme étant efficace contre les tumeurs et d'autres formes de cancer et qui est également utile en tant que synergiste en

combinaison avec d'autres agents anticancéreux, a réalisé une pertinence spéciale. En particulier en ce qui concerne le sarcome, le lymphosarcome et la leucémie, il a été constaté que Dexrazoxan présente une activité et est particulièrement efficace une fois utilisé dans un régime conjointement avec l'Adriamycine.

Dans l'art antérieur, plusieurs procédés de préparation du composé de la formule (I) ont été connus pendant longtemps. Par exemple, dans les brevets numéros 3.941.790 et 4.275.063, de Creighton, trois procédés de préparation des bisdicétopipérazines, dans lesquels des composés de la formule (I) sont également inclus, sont décrits. Dans le premier procédé, (S)-1,2-diaminopropane est mis à réagir avec l'acide chloroacétique pour former l'acide (S)-1,2-diaminopropane-tétraacétique. Plus tard l'acide tétraacétique est mis à réagir avec le formamide sous l'azote à une température élevée au composé correspondant de la formule (I). Dans le deuxième procédé, l'acide tétraacétique est préparé comme précédemment décrit, transféré à l'amide acide tétraacétique correspondant par réaction avec de l'ammoniaque et ce dernier ultérieurement cyclisé en acide polyphosphoreux ou au phénol par le chauffage. Ce procédé serait particulièrement bénéfique, quand l'acide tétraacétique tend à se décarboxyler pendant le chauffage. En tant que troisième procédé, il est fait mention de la réaction d'un tétranitrile avec de l'amide de sodium en formamide et le traitement ultérieur du produit résultant avec le chlorure d'hydrogène en méthanol. Selon Creighton, ce procédé alternatif a l'avantage d'être une technique à basse température. Tous ces procédés sont des procédés stéréo-sélectifs, c.-à-d. donc les composés intermédiaire utilisés sous forme d'acide, de tétraamide ou de tétranitrile tétraacétique devraient déjà être disponibles dans la figuration stéréochimique désiré pour le composé de la formule (I).

Les composés d'intermédiaire utilisés dans les procédés mentionnés ci-dessus, tels que l'acide tétraacétique, peuvent

être préparés de manières différentes. En sus des procédé précédemment indiqués ci-dessus pour la préparation, par exemple, dans le brevet britannique numéro 978.724, J.R., de Geigy AG, un procédé pour former l'acide tétraacétique est décrit, dans lequel des diamines sont mises à réagir avec le cyanure de formaldéhyde et d'hydrogène pour former un tétranitrile, qui est saponifié. Dans le brevet américain numéro 2.461.519 de Bersworth et al., ils décrivent un procédé pour préparer l'acide 1,2-diaminopropane-tétracarboxylique par la réaction de 1,2-diaminopropane avec du formaldéhyde et le cyanure de sodium à une valeur pH alcaline.

Un problème majeur avec la préparation du composé de la formule (I) est généralement la purification des composés intermédiaires, qui est coûteuse et difficile à réaliser sur une échelle commerciale. Avec de nombreux procédés, par exemple, les composés intermédiaire, tels que l'acide tétraacétique, sont obtenus avec des quantités élevées de sels alcalins comme sous-produit qui, avant la cyclisation au composé de la formule (I), doivent être séparés.

Ces problèmes des procédés de préparation mentionnés ci-dessus sont en particulier basés sur le fait que l'acide tétraacétique utilisé comme les tétraamides, les tétranitriles et les composés de la formule (I) eux-mêmes sont des substances hydrophiles très polaires et forment des sels avec les bases fortes, comme requit par le procédé de préparation. En conséquence, ceci a toujours comme résultat des difficultés dans la séparation requise des composés précurseur non réagis et des sous-produits engendrés.

Les problèmes surgissant avec et par la purification du composé précurseur dans les procédés de préparation connus sont décrits en détail dans la demande de brevet international numéro 93/08172, de P.L. MacDonald. Ainsi, pour résoudre ces problèmes, un procédé pour préparer le composé de la formule (I), pour qu'il soit précisément, Deraxozan, est proposé, dans lequel ce dernier sera obtenu en rendements élevés sans, avant

la cyclisation au Dexrazoxan, effectuer une purification du composé intermédiaire d'acide tétraacétique. Cependant, par ce procédé, le Dexrazoxan est un obtenu conjointement avec une quantité élevée de sous produit de sel, qui a comme conséquence des difficultés dans la production du Dexrazoxan sans sel.

Mis à part les procédés pour préparer les composés de la formule (I) ou des composés analogues de ceux-ci, dans lesquels l'acide tétraacétique, tétraamide ou tétranitrile sont utilisés comme produit intermédiaire, un procédé pour préparer le cis- et trans-cyclopropyl-bis-2,6-(pipérazinedione), deux composés qui sont analogues au composé de la formule (I), est également décrit dans la littérature, lequel procédé est réalisé par l'intermédiaire de l'ester méthylique de l'acide tétraacétique correspondant comme composé intermédiaire. D.T. Witiak et al., journal de chimie médicinale, Journal of Medicinal Chemistry, Bd. 20, Nr. 5, pp 630-635 (1977), et Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 21, No. 12, pp 1194-1197 (1978), décrivent la cyclisation de l'ester méthylique d'acide tétraacétique correspondant sous forme de chlorhydrate avec un excès d'ammoniaque et de méthoxyde de sodium en méthanol pour préparer le composé trans-. Le rendement du composé trans- désiré est réduit et s'élève seulement à 27% avant la purification. Selon les auteurs, l'application de ce procédé pour préparer le composé cis- correspondant n'était pas réussi : Pour la préparation du composé cis-, l'ester méthylique de l'acide tétraacétique est cyclisé avec l'hydrure de sodium et le formamide dans DME. Le rendement du composé trans- est cité comme étant de 36,5%.

Witiak et al. proposent l'ester méthylique de l'acide tétraacétique exclusivement pour la préparation des composés mentionnés ci-dessus. Il n'y a aucune preuve quant à l'utilisation des composés d'ester méthylique de l'acide tétraacétique comme composés précurseurs pour la préparation des composés analogues. Plutôt, les problèmes de préparation des

cis- et trans-isomères du composé désiré suggèrent que l'utilisation de tels composés en tant que composés précurseurs n'est pas aisément possible.

Il est l'objet de la présente invention de fournir un procédé pour préparer le composé de la formule (I), qui permet la préparation de ce composé dans le bon rendement, également sur une échelle commerciale et surmonte les problèmes des procédés basés sur les techniques connues.

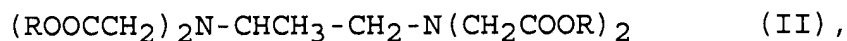
Cet objet est réalisé par le procédé selon l'invention, qui comporte l'étape de cycliser un acide ester alkylique 1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique (désigné ci-après sous le nom de "acide ester alkylique tétraacétique") avec de l'ammoniaque en formamide, dans lequel "alkyle" représente de préférence dans les présentes l'alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), et comporte aussi bien "l'alkyle en C<sub>3</sub>" n-propyle, l'isopryle aussi bien que le cyclopropyle.

Le procédé selon l'invention est basé sur l'observation des caractéristiques étonnantes des esters alkyliques de l'acide tétraacétique, tels qu'une polarité réduite et l'hydrophilité par rapport aux composés intermédiaires connus, qui est utilisé pour fournir un procédé améliorée pour préparer le composé de la formule (I). De surcroît, en raison la plus importante réactivité de ces esters, la fermeture d'anneau au composé de la formule (I) peut être réalisée dans des conditions plus simples eu égard au nombre d'étapes de réaction et aux mesures d' ainsi qu'au conditions de la réaction requises.

D'autres avantages des procédés selon l'invention sont les applications de l'ammoniaque et du formamide, deux produits chimiques communs, lesquels, dans le procédé selon l'invention, le formamide est également utilisé comme solvant. Le méthanol, résultant pendant la cyclisation peut être éliminé du mélange de la réaction par simple distillation. D'autres détails concernant le procédé de l'invention et ses modes de ré-

alisation préférés peuvent également être appris des exemples suivants.

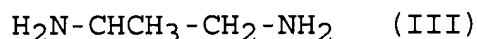
L'invention se rapporte également aux esters alkyliques des acides tétraacétiques utilisés dans le procédé selon l'invention, ayant la formule (II)



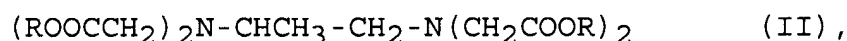
dans lequel R représente l'alkyle. De préférence R est un alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>) tel que le méthyle, l'éthyle ou le propyle.

Les composés de la formule (II), qui sont des composés précurseurs utiles pour les composés de la formule (I), sont des composés nouveaux à l'exception de l'ester méthylique de l'acide tétraacétique, qui est décrit par E. H. Herman et al. dans Research Communications in Chemical Pathology and Pharmacology, Vol. 48, No. 1, pp 39-55 (1985). L'ester alkylique de l'acide tétraacétique peut être préparé en utilisant des procédés basés sur des techniques connues, également comme décrit dans les exemples suivants.

Un procédé préféré en relation à un mode de réalisation de la présente invention pour préparer l'ester alkylique de l'acide tétraacétique comporte la mise en réaction d'une diamine de la formule (III)



ou un sel approprié de celle-ci avec de l'acide chloracétique et le traitement subséquent avec l'alcool alkylique pour former des esters alkyliques de l'acide tétraacétique de la formule (II):



dans laquelle R représente l'alkyle, de préférence l'alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>), tel que le méthyle, l'éthyle, ou le propyle.



Les esters alkyliques de l'acide tétraacétique ainsi obtenus sont soumis encore une autre à étape de cyclisation en présence de l'ammoniaque et du formamide afin d'obtenir le composé de la formule (I).

Avant la cyclisation au composé de la formule (I), les esters alkyliques de l'acide tétraacétique de la formule (II) peuvent être soumis à une purification, si désiré, par exemple en les soumettant à une distribution entre un solvant immiscible dans l'eau et l'eau pour séparer les sels alcalins formés. L'acétate éthylique et l'acétate isopropylique sont particulièrement utilisés comme solvants miscibles dans l'eau.

Cependant, les esters alkyliques de l'acide tétraacétique de la formule (II) peuvent être cyclisés au composé de la formule (I) également sans purification antérieure. Cette variante du procédé présente un mode de réalisation particulièrement préféré du procédé pour préparer le composé de la formule (I).

Dans le mode de réalisation particulier du procédé selon l'invention, de plus grands rendements du composé de la formule (I) par rapport aux procédés connues et une purification suffisante du composé de la formule (I) peut être aussi bien réalisé. En plus, davantage de purification et isolation des esters alkyliques de l'acide tétraacétique, qui sont utilisés comme composé précurseur, n'est pas exigée.

Dans le procédé selon l'invention, comme dans son mode de réalisation préféré, un éclatement possible du composé de la formule (I) par l'hydrolyse au cours du procédé est réduit au minimum. La séparation des matériaux ioniques (comme les sels alcalins) peut être complètement et facilement effectuée par distribution des esters alkyliques de l'acide tétraacétique de la formule (II) entre un solvant immiscible dans l'eau, tel que l'acétate éthylique, l'acétate d'isopropyle, et l'eau.

Le procédé selon l'invention ainsi que son mode de réalisation préféré sont des procédés stéréo-sélectifs, i.e. le

composé précurseur doit être disponible dans la configuration désirée pour le composé de la formule (I).

D'autres aspects de la présente invention peuvent être compris à partir des exemples suivants, qui sont donnés pour les fins de l'illustration et non pour restreindre l'invention. Les personnes expérimentées en la matière devraient apprécier que les détails du procédé, qui sont décrits dans les exemples suivants, peuvent être modifiés sans s'écarter de la portée de la présente invention. Par exemple, selon le procédé de l'exemple 5, qui a été décrit pour S-énantiomère, Dexrazoxan, énantiomère R, Levorazoxan, et le racémate peut être aussi bien préparé. Sauf indication contraire ou comme pourrait être conclu du contexte, les pourcentages se rapportent au poids.

## Exemples

Exemple 1

Préparation de l'acide (S)-(+)-1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique

150,0 g (1,02 Mol) de dihydrochlorure (S)-(-)-1,2-diaminopropane sont introduits dans 780,0 g d'eau désionisée à la TA, 578,4 g (6,12 Mol) d'acide chloroacétique sont ajoutés et 1785,0 g (14,28 Mol) d'hydroxyde de sodium 32 pourcent de poids sont proportionnés à cette solution pendant 45 min sous refroidissement (à 15°C). Après l'achèvement de l'addition, le mélange de réaction est chauffé à 40°C, dans lequel à commencer de 40°C, la réaction est maintenue exothermique et la température est maintenue sous refroidissement à 40-45°C. Après le déclin de la réaction exothermique, l'agitation pendant 90 h à une température entre 40 et 45°C est effectuée. Le liquide alcalin clair incolore est réduit sous vide à la température de bain de 70°C par approximativement 2,5 fois. La boue huileuse cristalline est mélangée avec 1,2 l de méthanol, refroidie à 20°C, les sets sont filtrés et le résidu dans le filtre est lavé avec 2 x 300 ml de méthanol. Les solutions méthanoliques unifiées sont complètement évaporées sous vide à la température de bain de 70°C.

Le résidu à haute viscosité de distillation est mélangé à 300 ml d'eau désionisée à 70°C et refroidi à 0°C. Sous le refroidissement, la valeur pH est ajustée sur 1,5 en ajoutant 343,8 g d'acide sulfurique de 95% et après une période post-réaction la boue cristalline épaisse est mélangée à 900 ml d'eau désionisée.

La boue cristalline est remuée pendant la nuit à 0°C avec 2 l d'acétone. Les cristaux sont séparés par filtration et lavés avec 2 x 250 ml d'un mélange d'eau/acétone à un rapport de 1:2 et avec 2 x 500 ml d'acétone pure.

2

La solution organique unifiée est complètement évaporée sous vide à une température de bain de 70°C, le résidu visqueux restant est mélangé à un total de 600 ml d'acide acétique glaciaire et en ajoutant 5 l d'acétone à la température ambiante le produit est précipité. La suspension est refroidie à 5°C, le produit est séparé par filtration, lavé avec 550 ml d'acide acétique /acétone glaciaire à un rapport d'acétone de 1:10 et 2 x 500 ml et séché à 20°C sous vide.

Rendement : 272,1 g

### Exemple 2

Préparation de l'ester méthylique de l'acide (S)-(+) -1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique

L'estérification est effectuée avec acide (S)-(+) -1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique isolé comme suit :

37,5 g d'acide (S)-(+) -1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique ainsi que 756 ml de méthanol et 22,5 g d'acide sulfurique de 95% sont chauffés sous reflux pendant 20 h. La solution refroidie est neutralisée avec un total de 41,5 g de carbonate d'hydrogène de sodium et distillée à sec sous vide. Le résidu restant est distribué entre 300 ml d'eau désionisée et 300 ml de tert-butylméthyléther, et la phase aqueuse est extraite avec 2 x 150 ml de tert-butylméthyléther. Les phases organiques unifiées sont séchées avec du sulfate de sodium, filtrées, et le solvant est évaporé à sec sous vide (rendement brut : 20,7 g).

Le produit brut est dissous en 300 ml d'un mélange d'éther 60/95 de tert-butylméthyléther/pétrole à un rapport de 1:2, remué avec 45 g du gel de silice 0,06 à 0,2 mm pendant 30 min et séparé par filtration. Le résidu est lavé avec 2 x 50 ml du mélange de solvant susdit et le filtrat est évaporé à sec sous vide.

Rendement : 6,9 g d'huile incolore (ester méthylique)

~ /

Données d'analyse :

Analyse élémentaire:	C	H	N	O
$C_{15}H_{26}N_2O_8$	Calc.: 49,72	7,23	7,73	35,32
	Mesuré: 49,84	7,39	7,47	

Quantité de rotation  $[\alpha]_D^{20}$  (c=4 ; méthanol) : +3,1°

<sup>1</sup>H-RMN : 0,97 (d, 3H ; -CH-CH<sub>3</sub>) ; 2,49 ( , 1H ; N-CH-CH<sub>2</sub>-) ;  
2,83 (dd, 2H ; N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 3,5 (s, 4H ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ;  
3,55 (s, 4H ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 3,61 (s, 12H ; COO-CH<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>C-RMN : 15,0 (q ; -CH-CH<sub>3</sub>) ; 51,22 (q ; O-CH<sub>3</sub>) ; 51,38 (q ;  
O-CH<sub>3</sub>) ; 52,07 (t ; N-CH<sub>2</sub>-) ; 54,99 (t ; N-CH<sub>2</sub>-) ;  
55,96 (d ; N-CH-) ; 58,08 (t ; CH-CH<sub>2</sub>-N) ; 171,69 (s  
; -CO-) ; 172,31 (s ; -CO-)

### Exemple 3a

Préparation de l'ester éthylique de l'acide (S)-(+) -1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique

L'estérification est effectuée avec l'acide (S)-(+) -1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique isolé comme suit :

25,0 g d'acide (S)-(+) -1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique ainsi que 725 ml d'éthanol et 15,0 g d'acide sulfurique de 95% sont chauffés au reflux pendant 120 h. La solution refroidie du solénoïde est neutralisé avec un total de 27,5 g de carbonate d'hydrogène de sodium et évaporée à sec sous vide. Le résidu restant est distribué entre 200 ml d'eau désionisée et 200 ml de tert-butylméthyléther, et la phase aqueuse est extraite avec 2 x 100 ml de tert-butylméthyléther. Les phases organiques unifiées sont séchées avec du sulfate de sodium, filtrées, et le solvant est évaporé à sec sous vide (rendement brut : 19,7 g).

Le produit brut est dissous en 300 ml d'éther de pétrole 60/95, remués avec 40 g de gel de silice 0,06 à 0,2 mm pendant

30 minutes, séparé par filtration, le résidu est lavé avec 2 x 50 ml de solvant et le filtrat est évaporé à sec sous vide.

Rendement : 7,1 g d'huile incolore (ester éthylique)

Données d'analyse :

Analyse élémentaire :	C	H	N	O	
$C_{19}H_{34}N_2O_8$	Calc. :	54,53	8,19	6,69	30,58
	Mesuré :	54,51	8,36	6,56	

Quantité de rotation  $[\alpha]_D^{20}$  (c=4 ; méthanol) : +1,1°

$^1H$ -RMN : 1,08 (d, 3H ; -CH-CH<sub>3</sub>) ; 1,15-1,35 (dd, 12H ; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 2,5 (m, 1H, N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 2,85-3,15 (m, 2H ; N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 3,5 (s, 4H ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 3,6 (s, 4H ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 4,0-4,3 (m, 8H ; COO-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>)

$^{13}C$ -RMN : 13,96 (q ; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 14,0 (q ; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 15,12 (q ; -CH-CH<sub>3</sub>) ; 52,27 (t ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 55,28 (t ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 56,0 (d ; N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 58,2 (t ; CH-CH<sub>2</sub>-N) ; 60,08 ; 60,15 2x(t ; COO-CH<sub>2</sub>-) ; 171,22 (s ; CO) ; 171,87 (s ; CO)

### Exemple 3b (préféré)

Préparation de l'ester éthylique de l'acide (S)-(+)-1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique

50 g de dichlorhydrate (S)-(-)-diaminopropane et 192,8 g d'acide chloracétique en 321 ml d'eau sont traités avec 190.4 g d'hydroxyde de sodium en 343 ml d'eau et traités pendant 132 h   45° C. L'eau est évaporée et la suspension épaisse résultante est mélangée à 100 ml d'éthanol et encore complètement évaporée. Le résidu est pris en 900 ml d'éthanol, préparés avec 90 ml d'acide sulfurique concentré et chauffés au reflux pendant 46 h. le mélange de la réaction est refroidi à la température ambiante et l'acide est neutralisé en ajoutant 240 g de carbonate de sodium. Le précipité est séparé par filtra-

tion, lavé de nouveau avec 150 ml d'éthanol, le filtrat est évaporé et le résidu huileux est suspendu en 250 ml de toluène. Suivant une extraction suffisante avec de l'acide chlorhydrique 2 N la phase aqueuse est neutralisée avec du carbonate de sodium solide (approximativement 75 g) et extraite avec environ 375 ml de toluène. L'évaporation complète des solvants fournit 134 g d'ester éthylique sous forme d'huile jaune légère. Un échantillon analytique a été obtenu par purification de colonne chromatographique sur du gel de silice.

Données d'analyse :

Analyse élémentaire :	C	H	N	O	
$C_{19}H_{34}N_2O_8$	Calc. :	54,53	8,19	6,69	30,58
	Mesuré :	54,18	8,36	6,59	

Quantité de rotation  $[\alpha]_D^{20}$  (c = 10 ; méthanol) :  $+8,6^\circ$

$^1H$ -MNR : 1,02 (d, 3H ;  $-CH-CH_3$ ) ; 1,21-1,27 (dd, 12H ;  $-CH_2-CH_3$ ) ; 2,5 (m, 1H, N-CH- $CH_2-$ ) ; 2,85-3,07 (m, 2H ; N-CH- $CH_2-$ ) ; 3,5 (s, 4H ; N- $CH_2-CO$ ) ; 3,6 (s, 4H ; N- $CH_2-CO$ ) ; 4,05-4,15 (m, 8H ;  $COO-CH_2-CH_3$ )

$^{13}C$ -MNR : 14,27 (q ;  $-CH_2-CH_3$ ) ; 14,30 (q ;  $-CH_2-CH_3$ ) ; 15,41 (q ;  $-CH-CH_3$ ) ; 52,77 (t ; N- $CH_2-CO$ ) ; 55,60 (t ; N- $CH_2-CO$ ) ; 56,31 (d ; N-CH- $CH_2-$ ) ; 58,51 (t ; CH- $CH_2-N$ ) ; 60,44 ; 60,52 2x(t ;  $COO-CH_2-$ ) ; 171,56 (s ; CO) ; 172,22 (s ; CO)

#### Exemple 4a

#### Example 4a

Préparation de l'ester isopropyl de l'acide (S)-(-)-1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique

L'estérification est effectuée avec l'acide (S)-(+)-1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique isolé comme suit :

25,0 g d'acide (S)-(+)-1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique ainsi que 950 ml d'isopropanol et 15,0 g d'acide sulfurique de 95% sont chauffés au reflux pendant 162 h. La solution refroidie est neutralisée avec un total de carbonate d'hydrogène de sodium de 27.5 g et évaporée à sec sous vide. Le résidu restant est le distribué entre 200 ml d'eau désionisée et 200 ml de tert-butylméthyléther, et la phase aqueuse est extraite avec 1 x 100 ml de tert-butylméthyléther. Les phases organique unifiées sont séchées avec du sulfate de sodium, filtrées, et le solvant est évaporé à sec sous vide (rendement brut : 21.2 g).

Le produit brut est dissous en 300 ml d'éther de pétrole 40/65, remués avec 40 g de gel de silice 0,06 à 0,2 mm pendant 30 minutes, séparé par filtration, le résidu est lavé avec 2 x 50 ml de solvant et le filtrat est évaporé à sec sous vide. Rendement : 10,8 g d'une huile légèrement jaune (ester isopropylique)

Données d'analyse :

Analyse élémentaire :		C	H	N	O
$C_{23}H_{42}N_2O_8$	Calc. :	58,21	8,92	5,90	26,97
	Mesuré :	58,12	9,08	5,70	

Quantité de rotation  $[\alpha]_D^{20}$  (c = 4 ; méthanol) :  $-2,6^\circ$

$^1H$ -RMN : 1,05 (d, 3H ; -CH-CH<sub>3</sub>) ; 1,15-1,35 (dd, 24H ; iPr-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,5 (m, 1H, N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 2,85-3,15 (m, 2H ; N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 3,5 (2s, 2x 4H ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 5,0 (2q, 4H ; iPr-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

$^{13}C$ -RMN : 15,44 (q ; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 21,79 (q ; -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 21,85 (q ; -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 52,72 (t ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 55,88 (t ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 56,25 (d ; N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 58,53 (t ; CH-



CH<sub>2</sub>-N) ; 67,77 ; 67,79 2x(t ; COO-CH-) ; 170,99 (s ;  
CO) ; 171,67 (s ; CO).



Exemple 4b (préféré)

Préparation de l'ester isopropylique de l'acide (S)-(+)-1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique

50 g de duhydrochlorure (S)-(-)-diaminopropane et 192,8 g d'acide chloracétique en 321 ml d'eau sont traités avec 190.4 g d'hydroxyde de sodium en 343 ml d'eau et traités pendant 114 h à 45 C. L'eau est évaporée et la suspension épaisse résultante est chauffée au reflux avec un mélange 90 ml d'acide sulfurique concentré en 1500 ml de 2-propanol pendant 41 h. Le mélange de la réaction est refroidi à la température ambiante et l'acide est neutralisé en ajoutant 240 g de carbonate d'hydrogène de sodium. Le précipité est séparé par filtration, lavé de nouveau avec 150 ml de 2-propanol, le filtrat est évaporé et le résidu huileux est suspendu en 250 ml de toluène. Suivant l'extraction suffisante de avec de l'acide chlorhydrique 2 N, la phase aqueuse est neutralisée avec du carbonate de sodium solide (approximativement 75 g) et extraite avec environ 375 ml de toluène. L'évaporation complète du solvant fournit 41 g d'ester d'isopropyle sous forme d'huile légère jaune. Un échantillon analytique a été obtenu par répétition de la préparation extractive et la purification subséquente par colonne chromatographique sur gel de silice.

Données d'analyse :

Analyse �l�mentaire :		C	H	N	O
$C_{23}H_{42}N_2O_8$	Calc. :	58,21	8,92	5,90	26,97
	Mesuré :	58,09	9,06	5,88	

Quantité de rotation  $[\alpha]_D^{20}$  (c=10 ; methanol) : 0,5 

<sup>1</sup>H-RMN : 1,05 (d, 3H ; -CH-CH<sub>3</sub>) ; 1,20-1,22 (dd, 24H ; iPr-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,49 (m, 1H, N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 2,90, 3,04 (m, 2H ; N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 3,50, 3,53 (2s, 2x 4H ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 4,99 (2q, 4H ; iPr-CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>),

$^{13}\text{C}$ -RMN : 15,53 (q ; -CH-CH<sub>3</sub>) ; 21,92 (q ; -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 21,98 (q ; -CH-(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 52,85 (t ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 56,00 (t ; N-CH<sub>2</sub>-CO) ; 56,36 (d ; N-CH-CH<sub>2</sub>-) ; 58,63 (t ; CH-CH<sub>2</sub>-N) ; 67,92 ; 67,94 2x(t ; COO-CH-) ; 171,10 (s ; CO) ; 171,79 (s ; CO).

### Exemple 5

Préparation de (S)-(+)-4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis-(2,6-pipérazinédione) (Dexrazoxan) (I)

5.1. Préparation de l'ester tétraméthylrique de l'acide (S)-1,2-diaminopropane-N-N,N,N',N'-tétraacétique (II)

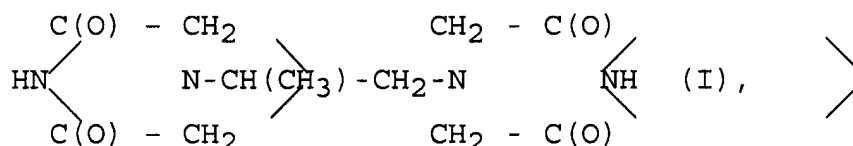
10 kg de dichlorhydrate de (S)-(-)-diaminopropane et 38,5 kg d'acide chloracétique en 65 l d'eau sont préparés avec 38 kg d'hydroxyde de sodium en 69 l d'eau et traités pendant 70 à 100 h à 45°C. L'eau est évaporée et la suspension épaisse résultante est digérée avec 80 l de méthanol, filtrés et le gâteau est lavé avec du méthanol. Le filtrat est complètement évaporé et le résidu est pris en 180 l de méthanol, préparé avec 18 l d'acide sulfurique concentré et chauffé au reflux pendant 6 h. Le mélange de la réaction est refroidi à la température ambiante et l'acide est neutralisé en ajoutant 20 à 25 kg de carbonate d'hydrogène de sodium. Le précipité est séparé par filtration, le filtrat est évaporé et le résidu huileux est dissous en 50 ml d'acétate éthylique. Suivant l'extraction suffisante avec de l'acide chlorhydrique 2 N, la phase aqueuse est neutralisée avec du carbonate de sodium solide et extraite au moyen d'environ 100 l d'acétate éthylique. L'évaporation complète des solvants fournit environ 13,5 kg à 17,3 kg d'ester méthylique désiré qui peut être utilisé dans la prochaine étape sans davantage de purification.

5.2. Cyclisation à (S)-(+)-4,4'-(1-méthyl-1,2-éthandiyl)-bis-(2,6-pipérazinédione) (Dexrazoxan) (I)

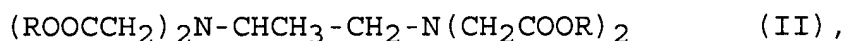
4,7 kg d'ammoniaque gazeuse sont ajoutés à une solution de 10 kg de l'ester méthylique d'acide (S)-(+)-1,2-diaminopropane-N,N,N',N'-tétraacétique de l'exemple mentionné ci-dessus en 34 l de formamide et le mélange de la réaction est maintenu de 40 à 50°C sous une pression maximale de 5 bars pendant environ 12 h. ensuite, le mélange de la réaction est lentement chauffé à 150°C, le méthanol obtenu est distillé pendant le chauffage et le mélange de la réaction est le maintenu à 140 à 150°C pendant 10 à 12 h. Puis, le solvant est distillé, le résidu huileux est cristallisé du méthanol pour donner 2,9 à 3,7 kg de Dexrazoxan, qui peuvent être encore épurés par recristallisation à partir de 1,4-dioxan.

Revendications du brevet

1. Un procédé pour la préparation d'un composé de la formule (I)

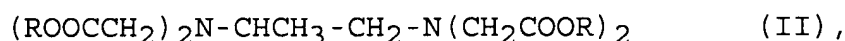


caractérisé en ce qu'il comporte l'étape de cycliser un tétraester de la formule (II)



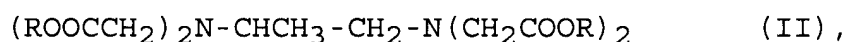
dans laquelle R représente l'alkyle, avec l'ammoniaque dans le formamide.

2. Le procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente l'akyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).
3. Le composé de la formule (II)



dans lequel R représente l'alkyle, à l'exception du méthyle.

4. Le composé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R représente l'akyle en (C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>).
5. Un procédé pour préparer un composé de la formule (II)

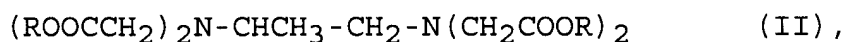


Dans lequel R représente l'alkyle, à l'exception du méthyle, caractérisé en ce qu'il comporte :

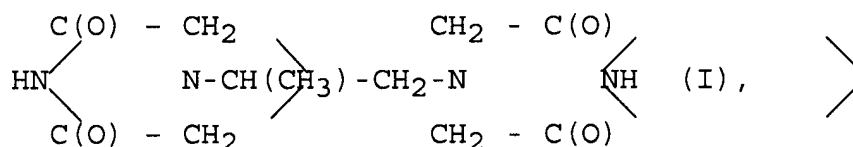
(a) la mise en réaction de (S)-1,2-diaminopropane ou un sel approprié de celui-ci avec de l'acide chloroacétique, et

(b) traiter le produit de la réaction obtenu dans (a) dans un alcool d'alkyle, à l'exception du méthanol, avec un acide fort, préférentiellement un acide minéral.

6. L'utilisation du composé de la formule (II)

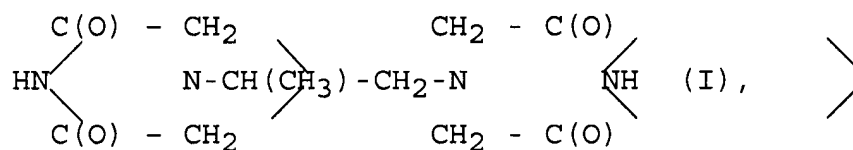


pour la préparation d'un composé de la formule (I)



dans lequel R représente respectivement l'alkyle, préférentiellement l'alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).

7. Un procédé pour préparer un composé de la formule (I)



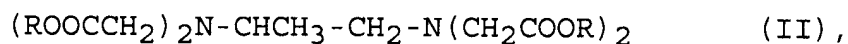
caractérisé en ce qu'il comporte

(a) la mise à réaction du (S)-1,2-diaminopropane ou un sel approprié de celui-ci avec l'acide chloroacétique ;

(b) traiter le produit de la réaction obtenu dans (a) dans un alcool alkylique avec un acide fort, préférentiellement un acide minéral,



(c) si applicable, purifier le composé ainsi obtenu de la formule (II)



et

(d) cycliser le composé de la formule (II) avec l'ammoniaque en formamide, dans lequel R représente respectivement l'alkyle.

8. Le procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que R représente l'alkyle en (C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>).
9. Le procédé selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce que le composé de la formule (II) est purifié dans l'étape (c) à partir de sels inorganiques par distribution entre un solvant organique immiscible à l'eau, et l'eau.
10. Le procédé selon la revendication 7 ou 8, caractérisé en ce que le composé de la formule (II) est utilisé dans l'étape (d) sans isolation ou purification préalable.