



(12) FASCICULE DE BREVET

- (11) N° de publication : **MA 34363 B1** (51) Cl. internationale : **C07F 17/02**
(43) Date de publication : **03.07.2013**

-
- (21) N° Dépôt : **35540**
(22) Date de Dépôt : **07.01.2013**
(30) Données de Priorité : **11.06.2010 FR 1054625**
(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT : **PCT/IB2011/052536 10.06.2011**
(71) Demandeur(s) : **SANOFI, 54 rue La Boétie F-75008 Paris (FR)**
(72) Inventeur(s) : **FEREY, Vincent ; MATEOS-CARO, Julia ; MONDIERE, Régis ; VAYRON, Philippe ; VIGNE, Sylvie**
(74) Mandataire : **ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY (TMP AGENTS)**

-
- (54) Titre : **PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DE FERROQUINE PAR AMINATION RÉDUCTRICE CONVERGENTE**
(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de synthèse de ferroquine de formule (F) ou de ses métabolites de formule (Fm) comprenant une réaction d'amination réductrice, ladite réaction comprenant : (i) une étape de condensation de l'aldéhyde-amino ferrocène de formule (1), dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, avec la 7-chloroquinolinamine de formule (2) présentée ci-dessous, suivie de (ii) une étape de réduction du produit de condensation obtenu dans l'étape précédente, puis (ii) une étape d'hydrolyse du mélange réactionnel en présence d'une solution aqueuse d'ammoniaque ou d'acide citrique.

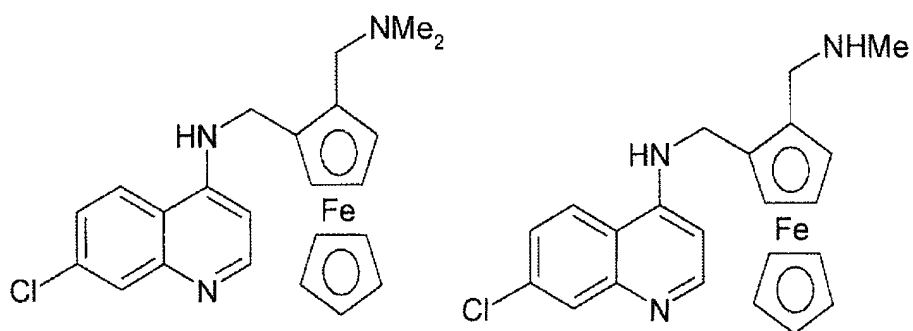
PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DE FERROQUINE
PAR AMINATION RÉDUCTRICE CONVERGENTE

SANOFI-AVENTIS

5

Abrégé

L'invention concerne un procédé de synthèse de ferroquine de formule (F) ou de son métabolite de formule (Fm) :



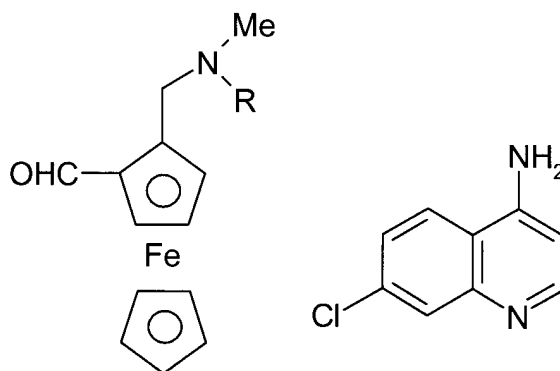
Ferroquine (F)

Ferroquine métabolite (Fm)

10

comprenant une réaction d'amination réductrice, ladite réaction comprenant :

(i) une étape de condensation de l'aldéhyde-aminoferrocène de formule (1), dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, avec la 7-chloroquinoléin-4-amine de formule (2) telle que décrite ci-dessous, suivie par



(1)

(2)

15

(ii) une étape de réduction du produit de condensation obtenue dans l'étape précédente

(iii) puis une étape d'hydrolyse du mélange de réaction en présence d'une solution aqueuse d'ammoniaque ou d'acide citrique.

La présente invention concerne un nouveau procédé de synthèse de ferroquine
5 particulièrement utile pour le traitement et/ou la prévention du paludisme.

Le paludisme est une des principales causes infectieuses de mortalité dans le monde et affecte annuellement plus de 500 millions de personnes, parmi lesquelles 3 millions meurent chaque année.

10 Quatre types de parasites du genre Plasmodium transportés par des moustiques anophèles, propagent le paludisme. Plasmodium falciparum, répandu en Afrique, est le parasite le plus virulent parmi ceux-ci et est responsable des formes mortelles de la maladie.

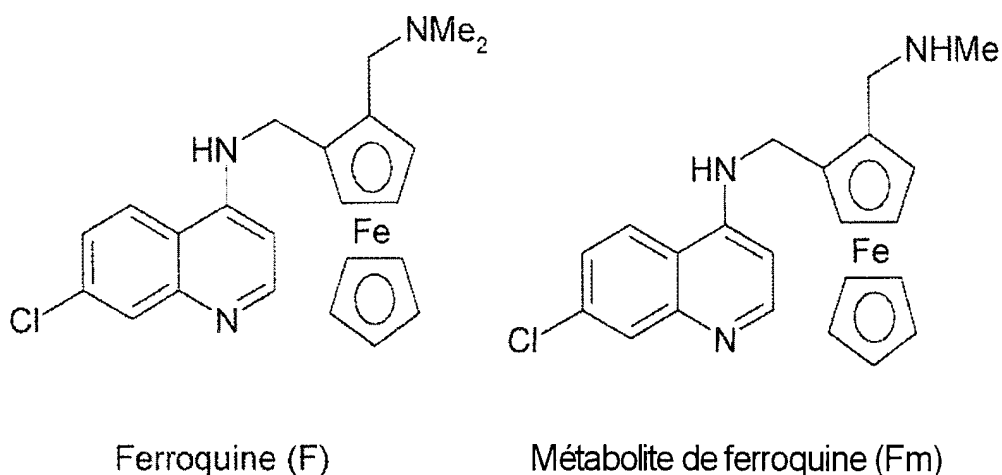
Parmi les principes actifs contre Plasmodium falciparum, la chloroquine est un
15 antipaludéen de la famille des 4-aminoquinoléines, largement utilisées, mais pour lesquelles des résistances se sont développées depuis les années 1960. L'artémisinine a fait ensuite son apparition et s'est avérée efficace contre des formes de plasmodium résistantes à la chloroquine. Cependant, depuis 2006, l'OMS a noté le risque de résistance du parasite à cette molécule. C'est au cours de la même année 2006 qu'une
20 nouvelle molécule, la ferroquine, a été découverte, présentant une efficacité contre les souches de Plasmodium falciparum résistantes à la chloroquine décrites dans Malaria Journal 2006, 5:11 et Malaria Journal 2007, 6: 81.

La ferroquine est un complexe organométallique de fer. En particulier, c'est un
25 dérivé de 4-aminoquinoléine couplé à un noyau ferrocène.

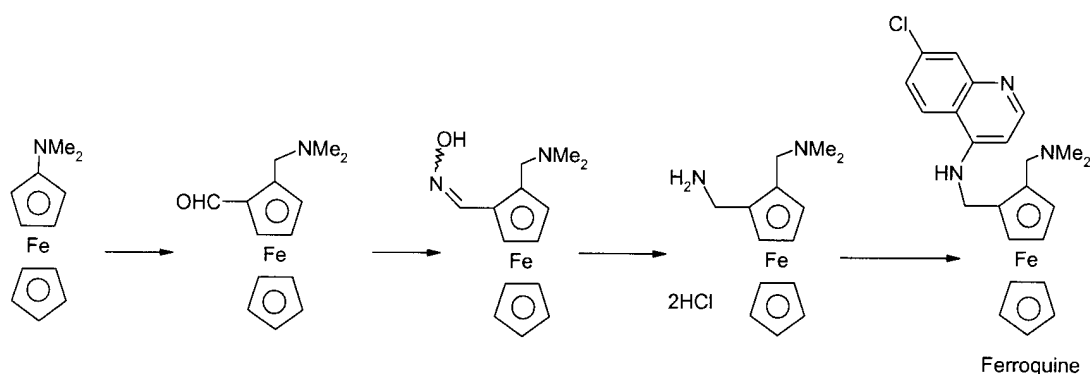
La ferroquine, également appelée ferrocène-chloroquine ou ferrochloroquine, correspond à la 7-chloro-4-[(2-N,N-diméthylaminométhyl)ferrocénylméthylamino]quinoléine. Elle peut être sous la forme de base libre, mais également sous la forme de sel, d'hydrate ou de solvate (ces derniers étant
30 définis comme des associations ou des combinaisons de ferroquine avec, respectivement, une ou plusieurs molécules d'eau ou de solvant). Avantagusement, la ferroquine est utilisée sous la forme de base libre.

La ferroquine de formule (F) sous la forme de base libre et son métabolite principal (Fm) sont représentés ci-dessous dans le **schéma 1**.

35 La ferroquine est décrite dans le brevet WO 96/35698, ainsi que dans des articles scientifiques tels que J. Med. Chem., 1997, 40, 3715-3718, Antimicrob. Agents Chemother., 1998, 42, 540-544, J. Org. Chem., 1999, 589, 59-65 et J. Organometallic Chem., 2004, 689, 4678-4682.

Schéma 1

Le procédé connu pour la fabrication de ferroquine, partiellement représenté dans le schéma 2 ci-dessous, consiste à synthétiser dans un premier temps le 1-[[diméthylamino)méthyl]-2-formyl-ferrocène à partir de (diméthylamino)méthyl-ferrocène avec un rendement d'environ 85 %, puis la préparation de l'oxime intermédiaire correspondant, et finalement la conduite de la réduction de cet oxime qui conduit à l'obtention du 1-(aminométhyl)-2-[[diméthylamino)méthyl]-ferrocène qui peut être isolé sous la forme de dichlorhydrate. Le rendement de synthèse du dichlorhydrate de 1-(aminométhyl)-2-[[diméthylamino)méthyl]-ferrocène par rapport au 1-[[diméthylamino)méthyl]-2-formyl-ferrocène est de 55 à 65 %.

Schéma 2

15

Cette dernière séquence de réaction comprend dans un premier temps la réaction de condensation de 1-[[diméthylamino)méthyl]-2-formyl-ferrocène avec le réactif hydroxylamine pour conduire à la production de l'oxime correspondant. Ensuite, la réduction de la fonction oxime en amine par l'hydrure de métal LiAlH_4 est conduite dans un milieu strictement anhydre afin de former après hydrolyse le 1-(aminométhyl)-2-[[diméthylamino)méthyl]-ferrocène, isolé sous la forme de dichlorhydrate. Ce dernier est également appelé ci-après dichlorhydrate de diaminoferrocène qui est un sel de 1-

20

(aminométhyl)-2-[(diméthylamino)méthyl]-ferrocène, lui-même appelé ci-après diaminoferrocène ou diaminoferrocène sous forme de base libre.

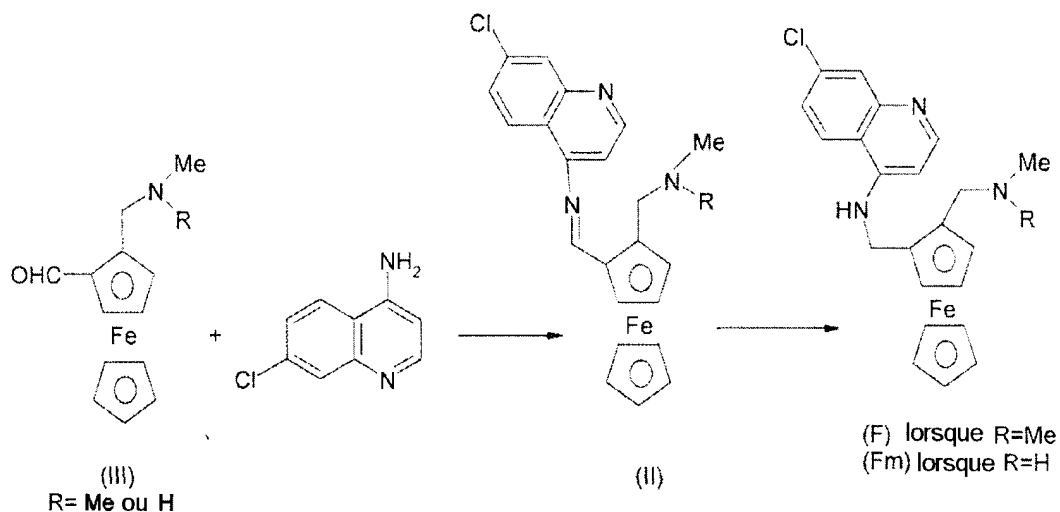
Une fois que le diaminoferrocène sous forme de base libre, ou son sel de dichlorhydrate est obtenu, ce dernier peut réagir en présence de (i) une base, telle que, par exemple, la soude ou la triéthylamine et (ii) la 4,7-dichloroquinoléine afin de synthétiser la ferroquine, par substitution nucléophile aromatique. Cette étape de la synthèse de ferroquine, connue et décrite, est transposable à une diaminoferrocène sous la forme de base libre. La ferroquine ainsi obtenue peut ensuite subir une purification afin d'obtenir de la ferroquine pure.

Cependant, il existe de nombreux inconvénients associés à ce procédé. En fait, les risques associés à l'utilisation de réactifs tels que l'hydroxylamine (instable et explosif) et LiAlH_4 (inflammable et très réactif dans des conditions humides), ainsi que l'utilisation d'un intermédiaire tel que l'oxime, (thermiquement instable) ne permettent pas d'envisager la production de ferroquine dans des conditions adéquates d'hygiène et sécurité d'un point de vue industriel.

De plus, l'utilisation de réactifs particulièrement coûteux, tels que, par exemple, LiAlH_4 , et la faible productivité de ce procédé (nombre élevé d'étapes, dilutions) contribue de façon significative au coût de fabrication de ferroquine. Désormais, dans le but de permettre l'accès à la ferroquine pour le plus grand nombre dans les pays pauvres, qui, de plus, en ont le plus grand besoin, il est essentiel de réduire au minimum le coût de fabrication d'un principe actif tel que celui-ci afin de réduire significativement le prix coûteux d'un traitement antipaludéen.

Le demandeur a désormais découvert un nouveau procédé de synthèse de ferroquine de formule (F) ou de son métabolite de formule (Fm) permettant de former ladite ferroquine ou ledit métabolite directement à partir d'aldéhyde-aminoferrocène de formule (III), dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle (Me), et de 7-chloroquinoléin-4-amine.

Le procédé selon l'invention est donc constitué du couplage de l'aldéhyde-aminoferrocène de formule (III) avec la 7-chloroquinoléin-4-amine selon une réaction d'amination réductrice, dite convergente, représentée dans le schéma 3.

Schéma 3

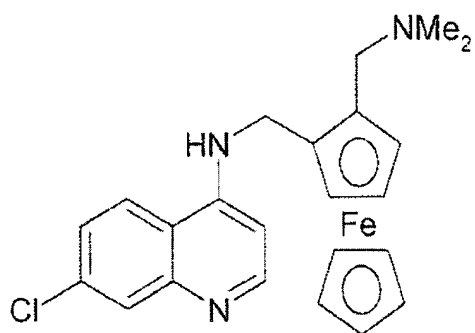
La réaction d'amination réductrice est par conséquent conduite en une seule
5 étape mais en plusieurs opérations :

- Premièrement, la 7-chloroquinoléine-4-amine réagit avec la fonction carbonyle de l'aldéhyde-aminoférocène de formule (III), pour former une fonction imine (qui peut être protonée en iminium si le mélange de réaction est acide) selon une réaction de condensation, , avec libération d'une molécule d'eau ;
- 10 • Deuxièmement, la fonction imine de l'intermédiaire iminoférocène de formule (II), ou le cas échéant de l'iminium, est ensuite réduite par un donneur d'hydrure.
- Troisièmement, le mélange de réaction est hydrolysé en présence d'une solution aqueuse d'ammoniaque ou sinon d'acide citrique, afin de détruire l'excès d'hydrure utilisé et permettre l'isolement de ferroquine (F) ou de son métabolite (Fm).

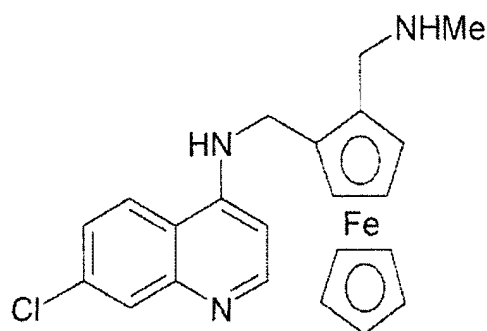
15

L'intermédiaire iminoférocène de formule (II) ou l'iminium correspondant, non décrit, n'est pas nécessairement isolé contrairement à l'oxime-aminoférocène de l'art antérieur représenté ci-dessus. La réaction d'amination réductrice convergente selon la présente invention peut donc être conduite sous la forme d'un procédé dit *monopote*. De
20 plus, l'intermédiaire iminoférocène de formule (II) n'étant pas stable dans des conditions d'analyse par chromatographie en phase liquide, sa formation peut être suivie qualitativement par chromatographie sur couche mince ou *in situ* par analyse infrarouge.

Par conséquent, l'invention concerne un procédé de synthèse de ferroquine de formule (F) ou de son métabolite de formule (Fm) :



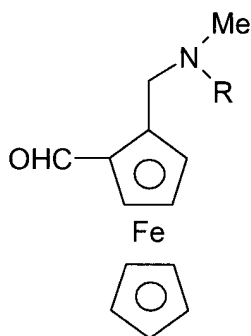
Ferroquine (F)



Métabolite de ferroquine (Fm)

comprenant une réaction d'amination réductrice, réaction dans laquelle :

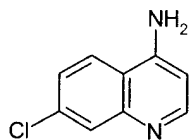
(i) l'aldéhyde-aminoferrocène de formule (III),



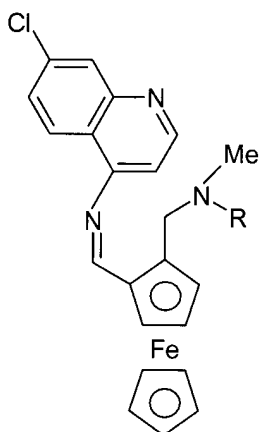
(III)

5

dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, est condensé avec la 7-chloroquinoléin-4-amine



(ii) le produit de condensation ainsi obtenu de formule (II),



(II)

10

R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, est réduit,

(iii) le mélange de réaction est hydrolysé.

Après hydrolyse, la ferroquine de formule (F) et son métabolite de formule (Fm)

sont isolés.

Selon la présente invention, lesdits composés 7-chloroquinoléin-4-amine et
5 aldéhyde-aminoférocène de formule (III) sont avantageusement présents en proportion
stœchiométrique.

La réaction d'amination réductrice selon l'invention est conduite en présence d'au
moins un solvant de réaction adapté à la fois pour ladite étape de condensation et pour
ladite étape de réduction. Ce solvant de réaction est choisi parmi les solvants protiques et
10 aprotiques, tels que, par exemple, l'éthanol, l'isopropanol, le toluène, THF, le
dichlorométhane et des mélanges de ceux-ci. Les solvants protiques sont
particulièrement avantageux. Nous pouvons donc mentionner l'éthanol et/ou
l'isopropanol, avantageusement l'isopropanol, en tant que solvant de réaction permettant
que des rendements d'amination réductrice particulièrement avantageux soient obtenus.

15

Étape de condensation

L'étape de condensation de la 7-chloroquinoléin-4-amine avec l'aldéhyde-
aminoférocène de formule (III) est conduite en présence de :

- au moins un acide de Lewis, ou
- 20 • au moins une base de Brønsted ou un acide de Brønsted.

Cette étape peut, de préférence, être conduite sous distillation azéotrope du
solvant de réaction de ladite étape de condensation ou en présence d'au moins un agent
déshydratant.

25 L'étape de condensation de la 7-chloroquinoléin-4-amine avec l'aldéhyde-
aminoférocène de formule (III) peut être conduite en présence d'au moins un acide de
Lewis tel que $Ti(OiPr)_4$, $TiCl_4$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$, $AlCl_3$ et BF_3 . L'acide de Lewis BF_3 peut être
sous la forme d'un complexe tel que, par exemple, $BF_3 \cdot OEt_2$ et $BF_3 \cdot S(Me)_2$.

Par conséquent, dans le procédé selon l'invention, l'acide de Lewis est choisi
30 parmi $Ti(OiPr)_4$, $TiCl_4$, $FeCl_3$, $ZnCl_2$, $AlCl_3$, BF_3 , $BF_3 \cdot OEt_2$ et $BF_3 \cdot S(Me)_2$.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux, l'acide de Lewis est
 $Ti(OiPr)_4$.

L'acide de Lewis peut être utilisé en quantité stœchiométrique ou en excès.

Avantageusement, l'acide de Lewis est utilisé en une quantité entre 1 et 2
35 équivalents, encore plus avantageusement l'acide de Lewis est présent au niveau de 1
équivalent.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux de l'étape de
condensation en présence de l'acide de Lewis $Ti(OiPr)_4$, la 7-chloroquinoléin-4-amine,
l'aldéhyde-aminoférocène de formule (III) et ledit acide de Lewis sont présents à un
40 niveau de 1 équivalent chacun. Dans ce cas, le solvant de réaction est de préférence

l'isopropanol.

L'étape de condensation de la 7-chloroquinoléin-4-amine avec l'aldéhyde-aminoférocène de formule (III) peut être conduite en présence d'au moins un acide de Brønsted ou une base de Brønsted choisis parmi l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide méthanesulfonique, l'acide para-toluènesulfonique, H₂SO₄, H₃PO₄, HNO₃, la pipéridine et la proline.

Avantageusement, c'est l'acide para-toluènesulfonique ou la pipéridine, encore plus avantageusement, c'est l'acide para-toluènesulfonique.

Selon un mode de réalisation concernant particulièrement l'étape de condensation en présence d'un acide de Brønsted, avantageusement l'acide para-toluènesulfonique, ladite étape de condensation étant conduite sous distillation azéotrope du solvant de réaction. Dans ce cas, le solvant de réaction est de préférence le toluène.

Étant donné que l'étape de condensation d'un équivalent de 7-chloroquinoléin-4-amine avec un équivalent d'aldéhyde-aminoférocène de formule (III) est accompagnée par la libération d'un équivalent d'eau, il est concevable de piéger l'eau ainsi formée au moyen d'un agent déshydratant ou d'évacuer cette eau du mélange de réaction en conduisant une distillation azéotrope avec un solvant de réaction adapté tel que, par exemple, les solvants protiques et aprotiques énumérés ci-dessus. Cette distillation azéotrope peut être effectuée, par exemple au moyen d'un Dean-Stark, pendant ladite étape de condensation, dans le but de déplacer l'équilibre vers la formation de l'intermédiaire iminoférocène (II), ou iminium le cas échéant. Ladite distillation azéotrope peut facultativement être conduite à pression réduite, par exemple, à une pression dans la plage de 100 à 300 mbars.

L'étape de condensation de la 7-chloroquinoléin-4-amine avec l'aldéhyde-aminoférocène de formule (III) peut donc être conduite en présence d'au moins un agent déshydratant ou peut être conduite sous distillation azéotrope du solvant de réaction depuis ladite réaction de condensation.

En tant qu'agent déshydratant, il peut être mentionné l'alumine, un tamis moléculaire de 3 Å, MgSO₄ et Na₂SO₄.

Avantageusement, c'est un tamis moléculaire de 3 Å.

35 Étape de réduction

L'étape de réduction de l'intermédiaire obtenu à la fin de l'étape de condensation entre la 7-chloroquinoléin-4-amine et l'aldéhyde-aminoférocène de formule (III), est conduite en présence d'au moins un donneur d'hydrure.

Les donneurs d'hydrure connus dans l'état de l'art, particulièrement avantageux pour ladite réaction de réduction, sont l'hydrogène en présence d'un catalyseur (métal de

transition, facultativement sous forme de complexe) et des hydrures de métal. Les hydrures de métal sont choisis parmi des borohydrures de sodium, de potassium, de lithium ou de zinc et sont facultativement couplés à au moins un additif choisi parmi LiCl, CaCl₂, MgCl₂, ZnCl₂ et NEt₃. Lesdits borohydrures de sodium, de potassium, de lithium
5 ou de zinc sont choisis parmi NaBH(OAc)₃, NaBH₃CN, NaBH₄, KBH₄, LiBH₄ et Zn(BH₄)₂ couplés ou non audit additif.

NaBH₄, KBH₄ et LiBH₄, couplés ou non audit additif s'avèrent particulièrement avantageux pour conduire la réaction de réduction de l'intermédiaire iminoferrrocène de formule (II), si nécessaire de l'iminium correspondant, non décrit.

10

Hydrolyse

L'étape d'hydrolyse est conduite en présence d'une solution aqueuse d'ammoniaque ou d'acide citrique.

Lorsque Ti(OiPr)₄ est utilisé en tant qu'acide de Lewis pendant l'étape de
15 condensation, l'hydrolyse du mélange de réaction en présence d'une solution aqueuse d'acide citrique est un mode de réalisation particulièrement avantageux étant donné qu'il permet d'éliminer les sels de titane au niveau des phases aqueuses et permet ainsi d'éviter la filtration très difficile de ces sels.

20 Selon un mode de réalisation du procédé de l'invention, l'étape de condensation est conduite en présence de toluène en tant que solvant de réaction, facultativement sous distillation azéotrope, par exemple au moyen d'un Dean-Stark. Dans ce mode de réalisation, l'étape de réduction est conduite de préférence en présence de NaBH₄.

25 Selon un mode de réalisation du procédé de l'invention, l'étape de condensation est conduite en présence de tamis moléculaire de 3 Å en tant qu'agent déshydratant. Dans ce mode de réalisation, l'étape de réduction est conduite de préférence en présence de NaBH₄.

30 Selon un mode de réalisation de l'invention concernant l'étape de condensation en présence d'un acide de Brønsted, avantageusement l'acide para-toluènesulfonique, ladite étape de condensation est conduite sous distillation azéotrope du solvant de réaction. Ce solvant est avantageusement le toluène. Dans ce mode de réalisation, la réaction de réduction est conduite de préférence en présence de NaBH₄.

35 Selon un mode de réalisation du procédé de l'invention concernant l'étape de condensation en présence de toluène en tant que solvant de réaction, ladite étape de condensation est conduite sous distillation azéotrope. Dans ce mode de réalisation, l'étape de réduction est conduite de préférence en présence de NaBH₄.

40 Selon un mode de réalisation du procédé de l'invention concernant l'étape de condensation en présence d'un acide de Lewis, avantageusement le tétra-isopropylate

de titane, le solvant de réaction est de préférence l'isopropanol.

Selon un mode de réalisation du procédé de l'invention, l'étape de condensation est conduite en présence de 1 à 2 équivalents de $Ti(OiPr)_4$ dans de l'éthanol et/ou de l'isopropanol en tant que solvant de réaction. Dans ce mode de réalisation, l'étape de
5 réduction est conduite de préférence en présence de $LiBH_4$ et/ou de $NaBH_4$ et/ou de KBH_4 et l'étape d'hydrolyse est conduite de préférence en présence d'une solution aqueuse d'acide citrique.

Selon un mode de réalisation, l'étape de condensation est conduite en présence de 1 équivalent de $Ti(OiPr)_4$ dans de l'éthanol et/ou de l'isopropanol en tant que solvant
10 de réaction et l'étape de réduction est conduite de préférence en présence de $LiBH_4$ et/ou de KBH_4 .

À la fin de cette réaction d'amination réductrice, la ferroquine (F) ou son métabolite (Fm) est formée sous la forme de base libre ou de sel, par exemple de sel de
15 dichlorhydrate.

La ferroquine sous la forme brute peut être isolée et purifiée selon des techniques connues de l'homme du métier. L'isolement de ferroquine brute à la fin du procédé de synthèse selon l'invention, peut être effectué par cristallisation dans un solvant adapté. L'acétone, le toluène, l'isopropanol ou la méthyléthylcétone peuvent être mentionnés.
20 Avantageusement, c'est l'acétone ou le toluène, encore plus avantageusement c'est le toluène.

Le procédé de synthèse selon l'invention présente l'avantage par rapport à l'art antérieur d'être plus court si on considère le nombre d'étapes de réaction et d'avoir de
25 meilleures performances en termes de rendement et de productivité. En conséquence, il devient possible de diminuer le prix de revient final de la ferroquine par l'utilisation de réactifs peu coûteux, une réduction du nombre d'étapes de réaction par rapport à la voie de synthèse actuellement utilisée et représentée dans le schéma 1 ci-dessus et d'obtenir des rendements de réaction particulièrement avantageux : le rendement isolé de
30 ferroquine brute est d'environ 70 à 75 % en moles par rapport à l'aldéhyde-aminoferrocène de formule (III) de départ.

De plus, il présente l'avantage d'être plus sûr avec l'absence de réactifs ou d'intermédiaires qui peuvent s'avérer être dangereux à manipuler.

Selon un mode de réalisation de l'invention concernant l'étape de condensation en présence d'un acide de Brønsted, avantageusement l'acide para-toluènesulfonique, ladite étape de condensation est conduite sous distillation azéotrope du solvant de réaction. Ce solvant est avantageusement le toluène. Dans ce mode de réalisation, la
5 réaction de réduction est conduite de préférence en présence de NaBH_4 .

Selon un mode de réalisation du procédé de l'invention concernant l'étape de condensation en présence de toluène en tant que solvant de réaction, ladite étape de condensation est conduite sous distillation azéotrope. Dans ce mode de réalisation, l'étape de réduction est conduite de préférence en présence de NaBH_4 .

10 Selon un mode de réalisation du procédé de l'invention concernant l'étape de condensation en présence d'un acide de Lewis, avantageusement le tétra-isopropylate de titane, le solvant de réaction est de préférence l'isopropanol.

Selon un mode de réalisation du procédé de l'invention, l'étape de condensation est conduite en présence de 1 à 2 équivalents de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ dans de l'éthanol et/ou de
15 l'isopropanol en tant que solvant de réaction. Dans ce mode de réalisation, l'étape de réduction est conduite de préférence en présence de LiBH_4 et/ou de NaBH_4 et/ou de KBH_4 et l'étape d'hydrolyse est conduite de préférence en présence d'une solution aqueuse d'acide citrique.

Selon un mode de réalisation, l'étape de condensation est conduite en présence
20 de 1 équivalent de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ dans de l'éthanol et/ou de l'isopropanol en tant que solvant de réaction et l'étape de réduction est conduite de préférence en présence de LiBH_4 et/ou de KBH_4 .

À la fin de cette réaction d'amination réductrice, la ferroquine (F) ou son
25 métabolite (Fm) est formée sous la forme de base libre ou de sel, par exemple de sel de dichlorhydrate.

La ferroquine sous la forme brute peut être isolée et purifiée selon des techniques connues de l'homme du métier. L'isolement de ferroquine brute à la fin du procédé de synthèse selon l'invention, peut être effectué par cristallisation dans un solvant adapté.
30 L'acétone, le toluène, l'isopropanol ou la méthyléthylcétone peuvent être mentionnés. Avantageusement, c'est l'acétone ou le toluène, encore plus avantageusement c'est le toluène.

Le procédé de synthèse selon l'invention présente l'avantage par rapport à l'art
35 antérieur d'être plus court si on considère le nombre d'étapes de réaction et d'avoir de meilleures performances en termes de rendement et de productivité. En conséquence, il

devient possible de diminuer le prix de revient final de la ferroquine par l'utilisation de (i) réactifs peu coûteux, (ii) une réduction du nombre d'étapes de réaction par rapport à la voie de synthèse actuellement utilisée et représentée dans le schéma 1 ci-dessus et (iii) d'obtenir des rendements de réaction particulièrement avantageux : le rendement isolé 5 de ferroquine brute est d'environ 70 à 75 % en moles par rapport à l'aldéhyde-aminoférocène de formule (III) de départ.

De plus, il présente l'avantage d'être plus sûr avec l'absence de réactifs ou d'intermédiaires qui peuvent s'avérer être dangereux à manipuler.

10 L'invention est décrite ci-après de manière plus détaillée.

Les procédures et exemples suivants décrivent la préparation d'intermédiaires de ferroquine et de ferroquine selon l'invention. Ces procédures et exemples ne sont pas limitatifs et leur seule fonction est d'illustrer la présente invention.

Dans les procédures et exemples ci-dessous :

15 - Les spectres RMN (résonance magnétique nucléaire) sont obtenus avec un spectromètre à transformée de Fourier (BRUKER), à une température de 300 °K (protons échangeables non enregistrés) ;

- s = singulet,

- d = doublet,

20 - m = multiplet,

- br = signal large,

- t = triplet,

- q = quadruplet,

- DMSO-d₆ = diméthylsulfoxyde deutéré,

25 - CDCl₃ = chloroforme deutéré ;

Les spectres RMN confirment les structures des composés obtenus selon les exemples ci-dessous.

Dans les exemples décrits ci-dessous, les abréviations suivantes sont utilisées :

30 MTBE : éther tert-butyl-méthylque

LiBH₄ : borohydrure de lithium

NaBH₄ : borohydrure de sodium

KBH₄ : borohydrure de potassium

Ti(OiPr)₄ : tétra-isopropoxy-titane

35 DMF : N,N-diméthylformamide

4,7-DCQ : 7-chloroquinoléin-4-amine

MeOH : méthanol

EtOH : éthanol

MEK : méthyléthylcétone

tBuLi : t-butyllithium

5 DCM : dichlorométhane

RT : température ambiante

pTSA : acide para-toluènesulfonique

PF : point de fusion en °C

10 Les mélanges de solvants sont quantifiés en rapports de volume, ml signifiant millilitre.

Dans les procédures suivantes, les composés de départ et les réactifs, lorsque leur procédé de préparation n'est pas décrit, sont commercialisés ou sont décrits dans la littérature, ou sinon peuvent être préparés selon des procédés décrits ou connus par
15 l'homme du métier.

PRÉPARATIONS

1. Préparation des composés de formule (III)

Préparation de 1-[(diméthylamino)méthyl]-2-formyl-ferrocène.

20 Charger un réacteur rendu inerte avec 39,6 g de 1-[(diméthylamino)méthyl]-ferrocène et 360 ml de MTBE. Distiller environ 160 ml de MTBE (4V) à pression atmosphérique. Refroidir la solution à -10 °C et ajouter lentement 98,2 ml d'une solution de t-BuLi dans de l'heptane (titre 16 %). Agiter le mélange de réaction à -10 °C pendant 2 heures et ensuite à 0 °C, ajouter lentement 25,2 ml de DMF. Continuer l'agitation du
25 mélange de réaction à 20 °C pendant 2 heures puis à 5 °C, ajouter lentement 135 ml de HCl aqueux 1,5 N. Continuer l'agitation du mélange de réaction à 5 °C pendant 30 min, puis à 20 °C pendant 30 min. Laisser le mélange de réaction décanter et prélever la phase aqueuse puis la phase de MTBE. Réextraire la phase aqueuse avec 125 ml de MTBE. Filtrer les phases MTBE combinées sur du charbon actif puis concentrer à 120 ml
30 sous vide. Ajouter 80 ml d'isopropanol puis distiller 420 ml de solvant à volume constant, sous vide, par ajout régulier d'isopropanol. À la fin de la distillation, diluer le mélange de réaction à 280 ml avec de l'isopropanol. 39,9 g du composé prévu sont obtenus en solution dans de l'isopropanol.

35 2. Préparation de 7-chloroquinoléin-4-amine

2.1 Préparation de 7-chloroquinoléin-4-amine

Agiter un mélange de 100 g de 4,7-DCQ et 1 litre de solution à 5 % d'ammoniaque dans du méthanol à 160 °C pendant au moins 15 heures. Après conversion totale du 4,7-DCQ, concentrer le mélange de réaction à 300 ml, puis ajouter lentement 400 ml d'une solution aqueuse diluée (3,2 %) de soude. Filtrer la suspension sur un Büchner et rincer le gâteau avec 100 ml d'un mélange d'eau / MeOH (70/30, v/v), puis avec 100 ml d'eau. Sécher le solide beige dans une étuve à 100 °C sous vide. 85,5 g du composé prévu sont obtenus.

PF = 187 °C (avec décomposition).

10 2.2 Purification de la 7-chloroquinoléin-4-amine.

Chauffer un mélange de 85 g du composé obtenu dans l'étape précédente et 550 ml de toluène à reflux jusqu'à dissolution totale, puis refroidi lentement à 20 °C. Filtrer la suspension sur un Büchner. Rincer le gâteau avec 85 ml de toluène puis sécher dans une étuve à 100 °C sous vide. 76,8 g du composé prévu sont obtenus.

15

EXEMPLES

Les procédures et exemples suivants décrivent la préparation de ferroquine brute à partir de 7-chloroquinoléin-4-amine et de 1-[(diméthylamino)méthyl]-2-formyl-ferrocène (exemples 1 à 6) ainsi que la purification de ladite ferroquine brute (exemple 7).

20

Exemple 1 :

Chauffer un mélange de 0,5 g du composé de la préparation 2.2, 0,76 g du composé de la préparation 1, 25 mg d'ApTS et 5 ml de toluène à reflux et éliminer l'eau par distillation azéotrope pendant 16 h. Concentrer le mélange de réaction sous vide et reprendre dans 10 ml de EtOH absolu. Ajouter 0,21 g de NaBH₄ et agiter le mélange de réaction pendant 16 h. Concentrer le mélange de réaction sous vide puis reprendre dans 40 ml de DCM et un mélange de 20 ml d'eau et 2 ml d'ammoniac à 25 %. Laisser le mélange décanter puis extraire la phase aqueuse 4 fois dans 20 ml de DCM. Combiner et concentrer les phases organiques sous vide, et cristalliser le résidu dans 20 ml d'acétone. Filtrer le solide froid sur un Büchner, rincer avec 2 fois 5 ml d'acétone froide puis sécher dans une étuve sous vide. 0,37 g du composé prévu est obtenu. Un deuxième lot de cristallisation est récupéré à partir de la liqueur mère et la liqueur de lavage, à partir desquelles un lot de cristallisation de 0,11 g du composé prévu est obtenu.

35 *PF = 197 °C.*

RMN ¹H (DMSO_{d6}, 500 MHz) : 2,15 (s, CH₃, 6H), 2,92 (d, NCH₂, 1H), 3,82 (d, NCH₂,

1H), 4,05 (t, CH, 1H), 4,17 (s, CH, 5H), 4,19 (dd, CH, 1H), 4,28 (dd, NCH₂, 1H), 4,31 (dd, CH, 1H), 4,38 (dd, NCH₂, 1H), 6,67 (d, CH, 1H) 7,48 (dd, CH, 1H), 7,75 (dd, NH, 1H), 7,78 (d, CH, 1H), 7,85 (d, CH, 1H), 8,42 (d, CH, 1H).

5 **Exemple 2 :**

Placer 3,3 g du composé de la préparation 2.2, 5 g du composé de la préparation 1 et 50 ml d'isopropanol dans une fiole. Ajouter 10,9 ml de Ti(OiPr)₄. Agiter le mélange de réaction à RT pendant 24 h. Refroidir le mélange de réaction à 0 °C et ajouter 0,4 g de LiBH₄ par portions à 0 °C. Agiter le mélange de réaction en laissant la température
10 augmenter à RT pendant 16 h, puis diluer avec 50 ml de DCM. Verser cette solution sur 40 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 12,5 %. Après 30 minutes d'agitation, filtrer la suspension sur Clarcel[®]. Ensuite, rincer le gâteau avec 6 fois 20 ml de DCM. Laver la phase organique avec 30 ml de soude 1 N, puis concentrer sous vide à 40 ml. Effectuer un changement de solvant DCM/acétone par distillation à volume constant.
15 Refroidir la suspension à reflux de la cétone à 5 °C. Filtrer le solide sur un Büchner, rincer avec 2 fois 9 ml d'acétone froide et sécher dans une étuve sous vide. 4,2 g du composé prévu sont obtenus.

Exemple 3 :

20 Placer 13,4 g du composé de la préparation 2.2 et 152,2 g du composé de la préparation 1 à 13,5 % dans de l'isopropanol dans un réacteur. Ajouter 42,8 g de Ti(OiPr)₄. Agiter le mélange de réaction à 25 °C pendant au moins 20 h. Placer ensuite 5,7 g de NaBH₄ finement divisé et 60 ml d'isopropanol dans un deuxième réacteur et refroidir à 0 °C. Verser lentement la solution d'intermédiaire imine sur cette suspension
25 de NaBH₄ à 0 °C. Agiter le mélange de réaction à 25 °C pendant au moins 20 h, concentrer sous vide puis diluer avec 150 ml de DCM. Refroidir la solution obtenue à 0 °C puis hydrolyser à 0 °C avec 60 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 25 %. Ramener la suspension à 20 °C puis filtrer sur Clartex. Rincer le gâteau avec 5 fois 20 ml de DCM. Concentrer la phase organique sous vide à 200 ml. Effectuer un changement
30 de solvant DCM/acétone par distillation à volume constant. Refroidir la suspension à reflux de la cétone à 5 °C. Filtrer le solide sur un Büchner, rincer avec 2 fois 20 ml d'acétone froide et sécher dans une étuve sous vide. 23,1 g du composé prévu sont obtenus.

35 **Exemple 4 :**

Placer 13,2 g du composé de la préparation 2.2 et 125 g d'une solution à 16 % du

composé de la préparation 1 dans de l'isopropanol dans un réacteur. Ajouter 42,0 g de $Ti(OiPr)_4$. Agiter le mélange de réaction à 25 °C pendant au moins 20 heures. Placer 8,0 g de KBH_4 et 60 ml d'isopropanol dans un deuxième réacteur et refroidir à 0 °C. Verser lentement la solution d'intermédiaire imine sur cette suspension de KBH_4 à 0 °C. Agiter le mélange de réaction à 25 °C pendant au moins 20 h, concentrer sous vide puis diluer avec 130 ml de DCM. Refroidir la solution obtenue à 0 °C puis hydrolyser à 0 °C avec 60 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 25 %. Laisser la température de la suspension augmenter à 20 °C puis filtrer sur fibre textile ; rincer le gâteau avec 5 fois 20 ml de DCM. Concentrer la phase organique sous vide à 100 ml. Effectuer un changement de solvant DCM/acétone par distillation à volume constant. Refroidir la suspension à reflux de la cétone à 5 °C. Filtrer le solide sur un Büchner, rincer avec 2 fois 20 ml d'acétone froide et sécher dans une étuve sous vide. 23,1 g du composé prévu sont obtenus.

15 **Exemple 5 :**

Placer 26,3 g du composé de la préparation 2.2 et 227 g du composé de la préparation 1 à 17,4 % dans de l'isopropanol dans un réacteur. Ajouter 83,8 g de $Ti(OiPr)_4$. Agiter le mélange de réaction à 40 °C pendant au moins 5 heures. Placer 15,9 g de KBH_4 et 120 ml d'isopropanol dans un deuxième réacteur et refroidir à 0 °C. Verser lentement la solution d'intermédiaire imine sur cette suspension de KBH_4 à 0 °C. Ensuite, agiter le mélange de réaction à 25 °C pendant au moins 20 h, puis chauffer à 50 °C pendant au moins 3 h. Hydrolyser le mélange de réaction à 20 °C en ajoutant lentement 500 g d'une solution aqueuse d'acide citrique à 11,3 %, puis 75 g d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 20 %. Ajouter 400 ml de toluène, agiter le mélange de réaction à 50 °C pendant 30 min. Laisser la phase organique décanter à 50 °C, laver à 50 °C avec 3 fois 120 ml d'eau puis filtrer sur charbon actif. Concentrer la phase organique sous vide à 400 ml, puis distiller sous vide à volume constant par ajout de 1 litre de toluène. Chauffer la phase de toluène à 90 °C jusqu'à dissolution totale puis refroidir à 5 °C. Filtrer le solide sur un Büchner, rincer avec 40 ml de MEK froid et sécher dans une étuve sous vide. 47,5 g du composé prévu sont obtenus.

Exemple 6 :

Placer 26,3 g du composé de la préparation 2.2 et 217 g du composé de la préparation 1 à 18,4% dans de l'isopropanol dans un réacteur. Ajouter 41,9 g de $Ti(OiPr)_4$. Agiter le mélange de réaction à 40 °C pendant au moins 8 h. Placer 15,9 g de KBH_4 et 120 ml d'isopropanol dans un deuxième réacteur et refroidir à 0 °C. Verser

lentement la solution d'intermédiaire imine sur cette suspension de KBH_4 à 0 °C. Agiter le mélange de réaction à 20 °C pendant au moins 20 h, puis chauffer à 50 °C pendant au moins 3 h. Hydrolyser le mélange de réaction à 20 °C en ajoutant lentement 320 g d'une solution aqueuse d'acide citrique à 13,2 %, puis 56 g d'une solution aqueuse d'ammoniaque à 20 %. Ajouter 400 ml de toluène, puis agiter le mélange de réaction à 50 °C pendant 30 min. Laisser la phase organique décanter à 50 °C, laver à 50 °C avec 3 fois 120 ml d'eau puis filtrer sur charbon actif. Concentrer la phase organique sous vide à 400 ml, puis distiller sous vide à volume constant par ajout de 1 litre de toluène. Chauffer la phase de toluène à 90 °C jusqu'à dissolution totale puis refroidir à 5 °C.

10 Filtrer le solide sur un Büchner, rincer avec 2 fois 40 ml de MEK froid et sécher dans une étuve sous vide. 50,7 g du composé prévu sont obtenus.

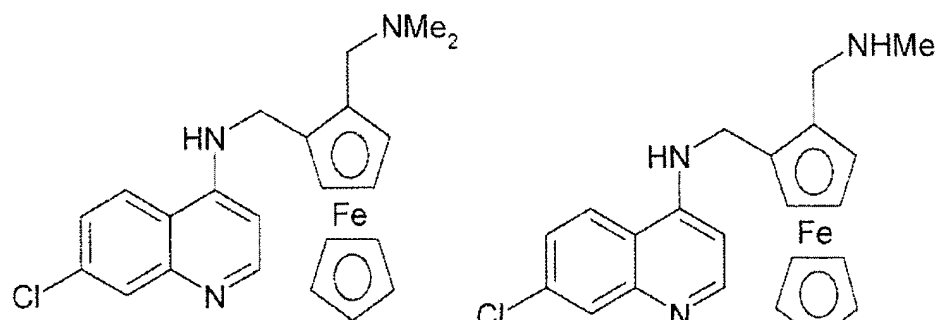
Exemple 7 :

Placer 24,0 g de ferroquine brute et 345 ml de MEK dans un réacteur et chauffer à 78 °C. Refroidir la solution à 67 °C et initier par ajout de 0,24 g de ferroquine en suspension dans 1,2 ml de MEK. Agiter le mélange pendant 1 heure à 67 °C puis refroidir à 10 °C. Filtrer la suspension à 10 °C sur un Büchner puis laver le gâteau avec 48 ml de MEK. Sécher le solide dans une étuve sous vide. 20,2 g du composé prévu sont obtenus.

REVENDICATIONS

5

1. Procédé de synthèse de ferroquine de formule (F) ou de son métabolite de formule (Fm) :

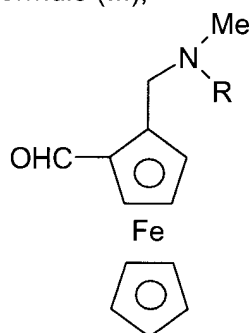


Ferroquine (F)

Métabolite de ferroquine (Fm)

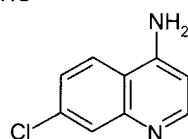
10

- comprenant une réaction d'amination réductrice, réaction dans laquelle :
- (i) l'aldéhyde-aminoferrocène de formule (III),



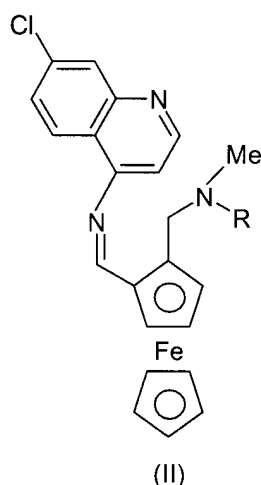
(III)

- dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, est condensé avec la 7-chloroquinoléin-4-amine



15

- (ii) le produit de condensation ainsi obtenu de formule (II),



R représentant un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle, est réduit,

(iii) le mélange de réaction est hydrolysé avant isolement de la ferroquine de formule (F) ou de son métabolite de formule (Fm).

5

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel lesdits composés 7-chloroquinoléin-4-amine et aldéhyde-aminoférocène de formule (III) sont en proportion stœchiométrique.

10

3. Procédé selon une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la réaction d'amination réductrice est conduite en présence d'au moins un solvant de réaction choisi parmi l'éthanol, l'isopropanol, le toluène, THF, le dichlorométhane et des mélanges de ceux-ci.

15

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'étape de condensation de la 7-chloroquinoléin-4-amine avec l'aldéhyde-aminoférocène de formule (III) est conduite en présence de :

- au moins un acide de Lewis, ou
- au moins une base ou un acide de Brønsted.

20

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'étape de condensation de la 7-chloroquinoléin-4-amine avec l'aldéhyde-aminoférocène de formule (III) est conduite sous distillation azéotrope du solvant de réaction de ladite étape de condensation ou en présence d'au moins un agent déshydratant.

25

6. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est choisi parmi $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$, TiCl_4 , FeCl_3 , ZnCl_2 , AlCl_3 , BF_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ et $\text{BF}_3 \cdot \text{S}(\text{Me})_2$.

30

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 7, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est utilisé en quantité stœchiométrique ou en excès.
- 5 9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 4 à 8, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est utilisé en une quantité entre 1 et 2 équivalents.
- 10 10. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'étape de condensation est conduite en présence d'au moins un acide de Brønsted ou une base de Brønsted choisis parmi l'acide acétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide méthanesulfonique, l'acide para-toluènesulfonique, H_2SO_4 , H_3PO_4 , HNO_3 , la pipéridine et la proline.
- 15 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'étape de condensation est conduite en présence d'acide para-toluènesulfonique ou de pipéridine.
- 20 12. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'agent déshydratant est choisi parmi l'alumine, un tamis moléculaire de 3 Å, $MgSO_4$ et Na_2SO_4 .
- 25 13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisé en ce que l'étape de réduction est conduite en présence d'hydrures de métal choisis parmi les borohydrures de sodium, de potassium, de lithium ou de zinc, couplés ou non à au moins un additif choisi parmi $LiCl$, $CaCl_2$, $MgCl_2$, $ZnCl_2$ et NEt_3 .
- 30 14. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que les borohydrures de sodium, de potassium, de lithium ou de zinc sont choisis parmi $NaBH(OAc)_3$, $NaBH_3CN$, $NaBH_4$, KBH_4 , $LiBH_4$ et $Zn(BH_4)_2$ couplés ou non audit additif.
- 35 15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que la réaction de réduction est conduite en présence de $NaBH_4$, KBH_4 et $LiBH_4$, couplés ou non audit additif.
16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 et caractérisé en ce que l'étape de condensation est conduite en présence d'acide para-toluènesulfonique, sous distillation azéotrope du solvant de réaction.
- 40 17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que l'étape de condensation est conduite en présence de toluène.
18. Procédé selon une des revendications 16 et 17 caractérisé en ce que l'étape de réduction est conduite en présence de $NaBH_4$.
19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que l'étape de condensation est conduite en présence de tétra-isopropylate de titane et

d'isopropanol en tant que solvant de réaction.

- 5
20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'étape de condensation est conduite en présence de 1 équivalent de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ dans de l'éthanol et/ou de l'isopropanol en tant que solvant de réaction et l'étape de réduction est conduite en présence de LiBH_4 et/ou de KBH_4 .
- 10
21. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que l'étape d'hydrolyse est conduite en présence d'une solution aqueuse d'acide citrique.