

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 40895 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 487/04; C07D 233/24**

(43) Date de publication :
31.07.2019

(21) N° Dépôt :
40895

(22) Date de Dépôt :
05.11.2015

(30) Données de Priorité :
07.11.2014 EP 14192203

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/EP2015/075789 05.11.2015

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15790150.5

(71) Demandeur(s) :
Bayer Pharma Aktiengesellschaft, Müllerstrasse 178 13353 Berlin (DE)

(72) Inventeur(s) :
MAIS, Franz-Josef ; PETERS, Jan-Georg ; RUBENBAUER, Philipp ; GÖTZ, Daniel ; GROßBACH, Danja ; SCHIRMER, Heiko ; STIEHL, Juergen ; LOVIS, Kai ; LENDER, Andreas ; SEYFRIED, Martin ; ZWEIFEL, Theodor ; MARTY, Maurus ; WEINGÄRTNER, Günter

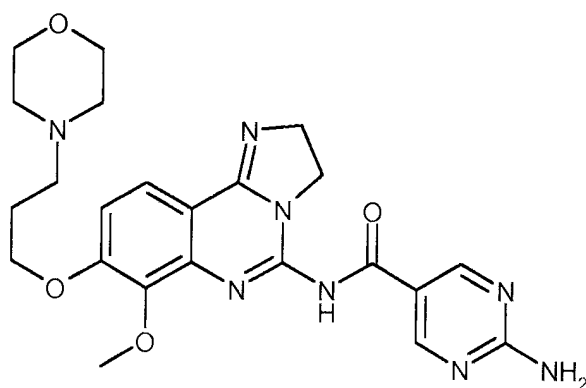
(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

(54) Titre : **SYNTHÈSE DE COPANLISIB ET SON SEL DE DICHLORHYDRATE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation du copanlisib, du dihydrochlorure de copanlisib ou d'hydrates de dihydrochlorure de copanlisib et de nouveaux composés intermédiaires, ainsi que l'utilisation de ces nouveaux composés intermédiaires pour la préparation dudit copanlisib, dudit dihydrochlorure de copanlisib ou desdits hydrates de dihydrochlorure de copanlisib. La présente invention concerne également des hydrates de dihydrochlorure de copanlisib en tant que composés chimiques.

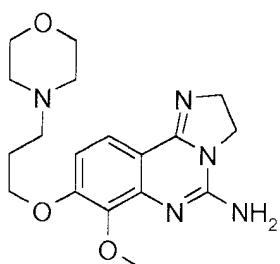
Revendications

1. Procédé de synthèse de copanlisib (10) :



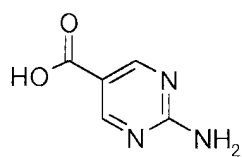
(10),

- 5 comprenant l'étape A9 suivante :
où un composé de formule (9) :



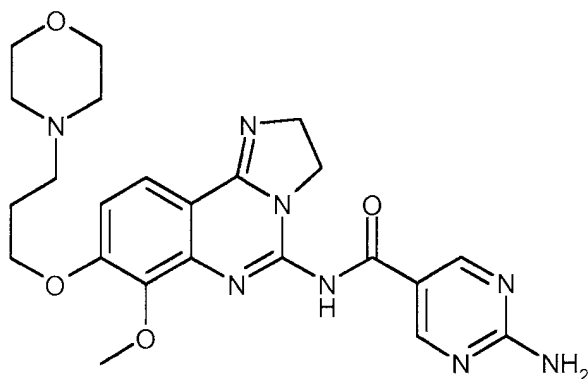
(9)

réagit avec un composé de formule générale (9b) :



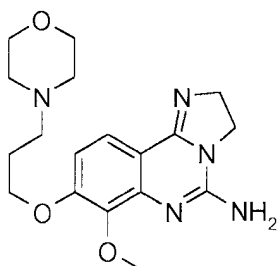
(9b)

ce qui permet d'obtenir le copanlisib (10) :



(10);

ledit composé de formule (9) :

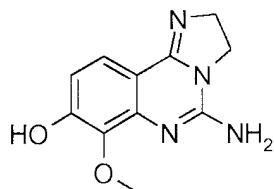


(9)

5

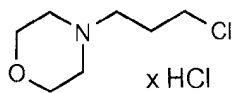
étant synthétisé par l'étape A8 suivante :

où un composé de formule (8) :



(8),

réagit avec un composé de formule générale (8a) :

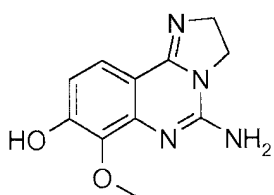


(8a)

dans un solvant,

ce qui permet d'obtenir un composé de formule (9) ;

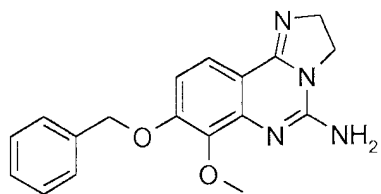
5 ledit composé de formule (8) :



(8)

étant synthétisé par l'étape A7 suivante :

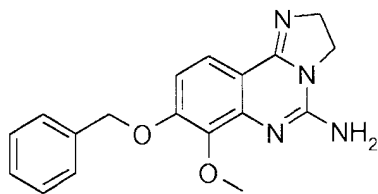
où un composé de formule (7) :



(7),

10 réagit avec un agent réducteur, ce qui permet d'obtenir un composé de formule (8) ;

ledit composé de formule (7) :

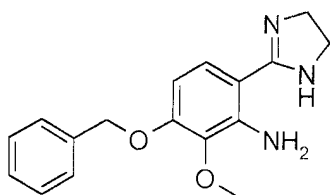


(7)

étant synthétisé par l'étape A6 suivante :

- 4 -

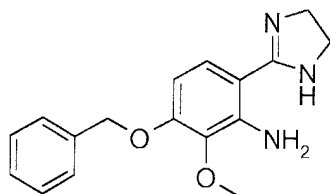
où un composé de formule (6) :



(6)

réagit avec un agent d'annélation, ce qui permet d'obtenir un composé de formule (7) ;

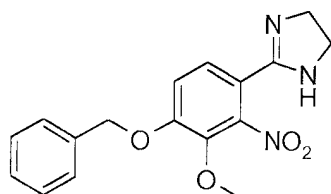
5 ledit composé de formule (6) :



(6)

étant synthétisé par l'étape A5 suivante :

où un composé de formule (5) :



(5)

10 réagit avec un agent réducteur, ce qui permet d'obtenir un composé de formule (6).

2. Procédé selon la revendication 1, où l'étape A9 se déroule en présence d'un catalyseur, tel que, par
15 exemple, la N,N-diméthyl-4-aminopyridine.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, où l'étape A9 se déroule en présence d'un agent de couplage, tel que, par exemple, le chlorhydrate de N-[3-(diméthylamino)propyl]-N'-éthylcarbodiimide.

5

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, où l'étape A9 se déroule dans un solvant, tel que, par exemple, le N,N-diméthylformamide.

10

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, où l'étape A8 se déroule en présence d'une base, tel que, par exemple, le carbonate de potassium.

15

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, où dans ladite étape A8, ledit solvant est le n-butanol.

20

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, où ladite étape A8 se déroule en présence de chauffage, tel que, par exemple, sous reflux.

25

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, où dans ladite étape A7, ledit agent réducteur est l'hydrogène.

30

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, où ladite étape A7 se déroule en présence d'un catalyseur, tel qu'un catalyseur métallique tel que, par exemple, le palladium sur charbon, particulièrement le palladium à 5 % sur charbon qui est humidifié à l'eau, éventuellement

35

dissous dans un solvant ou en suspension dans un

solvant, tel que, par exemple, le N,N-diméthylformamide.

10. Procédé selon l'une quelconque des
5 revendications 1 à 9, où l'étape A7 se déroule en présence d'un acide, tel que, par exemple, l'acide trifluoroacétique.

11. Procédé selon l'une quelconque des
10 revendications 1 à 10, où l'étape A6 se déroule en présence d'une base, comme, par exemple, la triéthylamine.

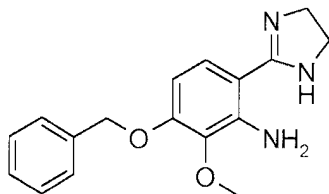
12. Procédé selon l'une quelconque des
15 revendications 1 à 11, où dans l'étape A6, ledit agent d'annélation est le bromure de cyanogène (également appelé bromocyanure).

13. Procédé selon l'une quelconque des
20 revendications 1 à 12, où l'étape A6 se déroule dans un solvant, tel que, par exemple, l'acétonitrile ou le dichlorométhane.

14. Procédé selon l'une quelconque des
25 revendications 1 à 13, où dans l'étape A5, ledit agent réducteur est l'hydrogène.

15. Procédé selon l'une quelconque des
30 revendications 1 à 14, où ladite étape A5 se déroule en présence d'un catalyseur, tel qu'un catalyseur bimétallique tel que le platine/fer sur charbon par exemple, particulièrement Pt 1 %/Fe 0,2 %/C qui est humidifié à l'eau, éventuellement dissous dans un solvant ou en suspension dans un solvant, tel que, par
35 exemple, le tétrahydrofurane.

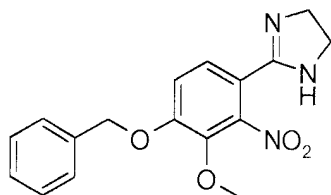
16. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, où ledit composé de formule (6) :



5 (6)

est synthétisé par l'étape A5 suivante :
où un composé de formule (5) :

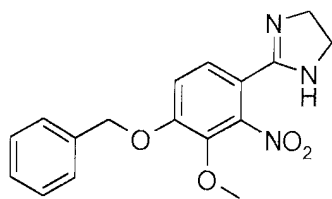
10



(5)

réagit avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur bimétallique, qui est Pt 1 %/Fe 0,2 %/C humidifié par de l'eau en suspension dans le tétrahydrofurane, ce qui
15 permet d'obtenir un composé de formule (6).

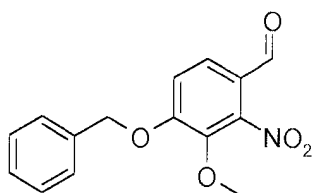
17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, où ledit composé de formule (5) :



(5)

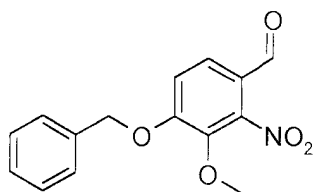
est synthétisé par l'étape A4 suivante :

où un composé de formule (4) :



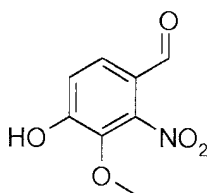
(4)

- 5 réagit avec l'éthylènediamine,
ce qui permet d'obtenir un composé de formule (5).
18. Procédé selon la revendication 17, où l'étape A4 se déroule en présence de N-bromosuccinimide.
- 10
19. Procédé selon la revendication 17 ou 18, où l'étape A4 se déroule dans un mélange de solvants, tel que, par exemple, le méthanol et l'acétonitrile.
- 15 20. Procédé selon l'une quelconque des revendications 17 à 19, où ledit composé de formule (4) :



(4),

est synthétisé par l'étape A3 suivante,
où un composé de formule (3) :



(3),

5 réagit avec le bromure de benzyle,
ce qui permet d'obtenir un composé de formule (4).

21. Procédé selon la revendication 20, où l'étape
A3 se déroule dans un solvant, tel que, par exemple, le
10 N,N-diméthylformamide.

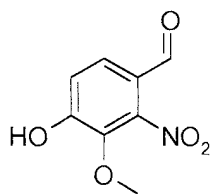
22. Procédé selon la revendication 20 ou 21, où
ladite étape A3 se déroule en présence d'une base,
telle que, par exemple, le carbonate de potassium.

15

23. Procédé selon l'une quelconque des
revendications 20 à 22, où ladite étape A3 se déroule
en présence de chauffage, tel que, par exemple, sous
reflux.

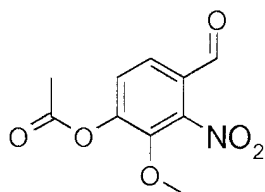
20

24. Procédé selon l'une quelconque des
revendications 20 à 23, où ledit composé de
formule (3) :



(3),

est synthétisé par l'étape A2 suivante,
où un composé de formule (2) :



(2),

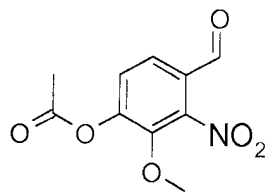
5 réagit avec une base,
ce qui permet d'obtenir un composé de formule (3).

25. Procédé selon la revendication 24, où dans
ladite étape A2, ladite base est le carbonate de
10 potassium.

26. Procédé selon la revendication 24 ou 25, où
ladite étape A2 se déroule dans un solvant, tel que,
par exemple, le méthanol.

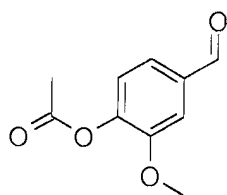
15

27. Procédé selon l'une quelconque des
revendications 24 à 26, où ledit composé de
formule (2) :



(2),

est synthétisé par l'étape A1 suivante,
où un composé de formule (1) :

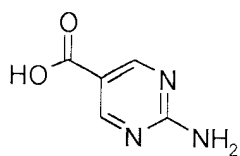


(1)

5 réagit en solution dans un solvant avec l'acide
nitrique et l'acide sulfurique, ce qui permet d'obtenir
un composé de formule (2).

28. Procédé selon la revendication 27, où dans
10 l'étape A1, ledit solvant est le dichlorométhane.

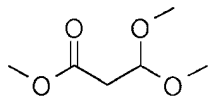
29. Procédé selon l'une quelconque des
revendications 1 à 28, où ledit composé de
formule (9b) :



(9b)

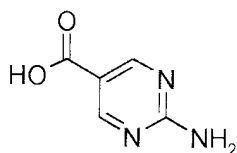
15

est synthétisé entre autres par l'étape A10 suivante :
où un composé de formule (9a) :



(9a)

- a) réagit avec une base, sous chauffage, puis
b) après refroidissement, se voit ajouter du formiate de méthyle, puis
5 c) se voit ajouter du chlorhydrate de guanidine, suivi d'un chauffage, puis
d) se voit ajouter de l'eau et une solution aqueuse d'une base, suivis d'un chauffage, puis
e) se voit ajouter une solution aqueuse d'un acide
10 minéral,
f) se voit ajouter une amine et un filtre, puis
g) se voit ajouter une solution aqueuse d'une base forte, puis
h) se voit ajouter une solution aqueuse d'un acide
15 minéral,
ce qui permet d'obtenir un composé de formule (9b) :



(9b).

30. Procédé selon la revendication 29, où dans
20 ladite étape A10, a), ladite base est le méthoxyde de sodium.

31. Procédé selon la revendication 29 ou 30, où
ladite étape A10, a) se déroule dans un solvant, tel
25 que, par exemple, le 1,4-dioxane.

32. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 31, où dans l'étape A10, a), ledit chauffage se déroule au reflux.

5 33. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 32, où dans l'étape A10, b), ledit refroidissement se déroule jusqu'à la température ambiante.

10 34. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 33, où dans ladite étape A10, c), ledit chauffage se déroule au reflux.

15 35. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 34, où dans ladite étape A10, d), ladite base est l'hydroxyde de sodium.

20 36. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 35, où dans ladite étape A10, e), ledit acide minéral est l'acide chlorhydrique.

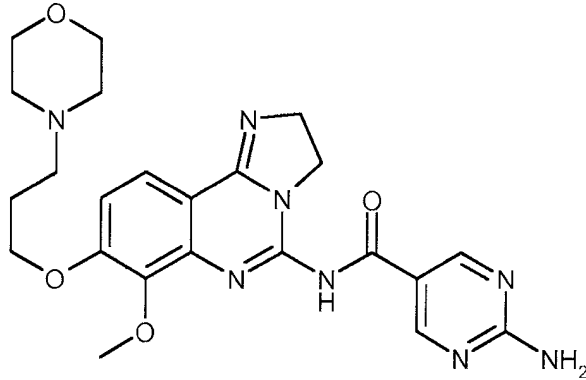
25 37. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 36, où dans l'étape A10, f), ladite amine est la dicyclohexylamine.

38. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 37, où dans ladite étape A10, g), ladite base forte est l'hydroxyde de sodium.

30 39. Procédé selon l'une quelconque des revendications 29 à 38, où dans ladite étape A10, h), ledit acide minéral est l'acide chlorhydrique.

40. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 39, qui comprend en outre l'étape A11 suivante :

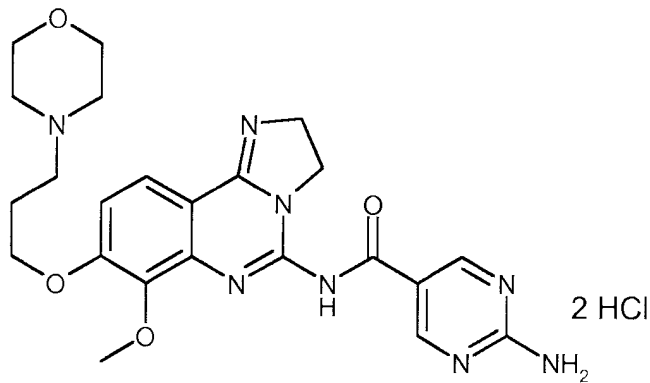
où le copanlisib de formule (10) :



(10)

5

réagit avec du chlorure d'hydrogène pour obtenir du dichlorhydrate de copanlisib (11) :



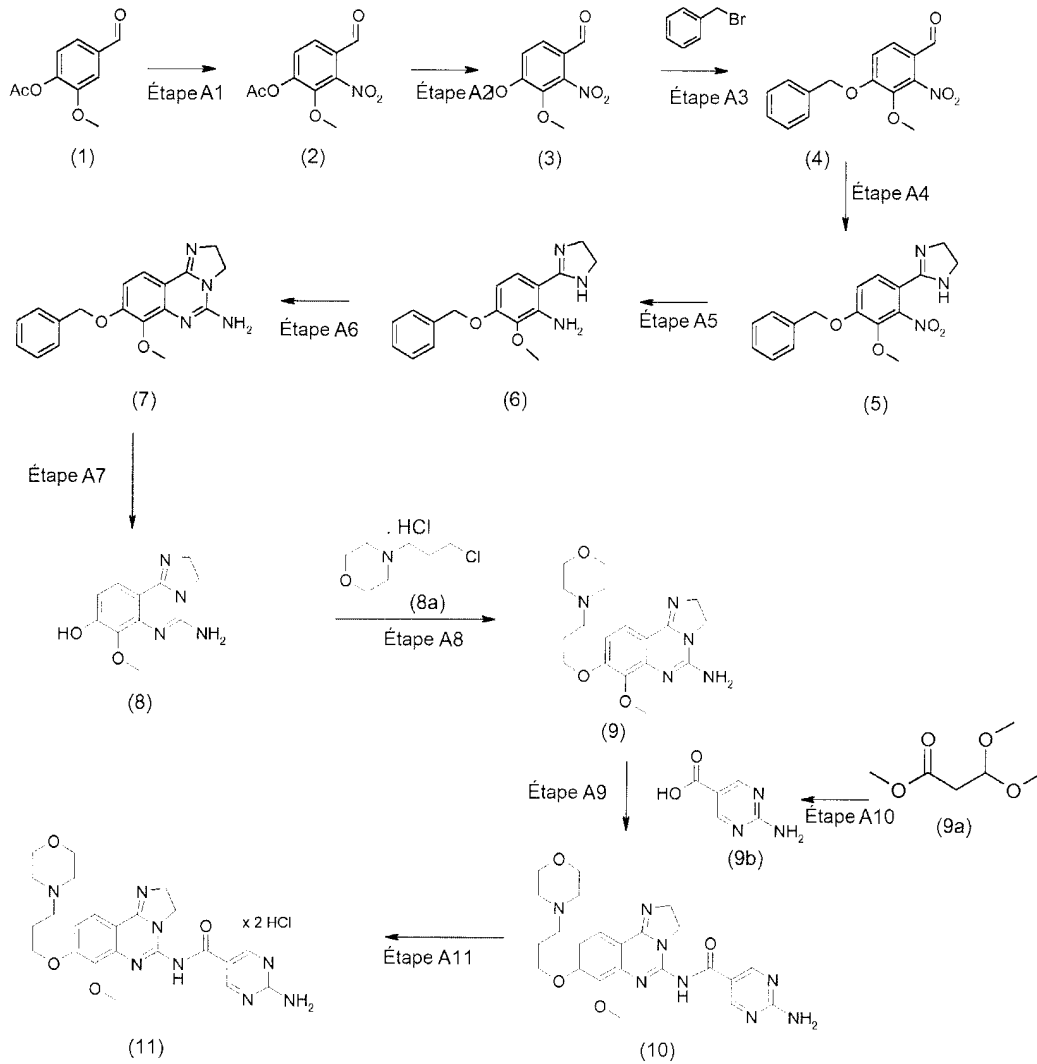
(11).

10 41. Procédé selon la revendication 40, où ledit chlorure d'hydrogène est l'acide chlorhydrique.

42. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 41, où le copanlisib (10) ou le
15 dichlorhydrate de copanlisib (11) est synthétisé via

les étapes suivantes illustrées sur le Schéma réactionnel 3 ci-après :

Schéma réactionnel 3 :

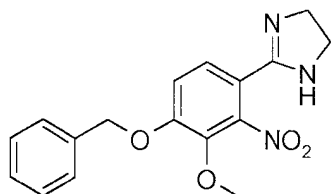


5

43. Procédé selon l'une quelconque des revendications 40 à 42, où ledit dichlorhydrate de copanlisib (11) se présente sous la forme de dichlorhydrate de copanlisib hydraté I.

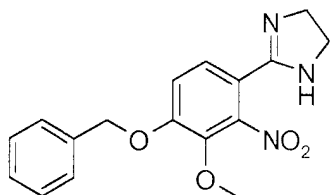
44. Procédé selon l'une quelconque des revendications 40 à 42, où ledit dichlorhydrate de copanlisib (11) se présente sous la forme de dichlorhydrate de copanlisib hydraté II.

45. Composé :



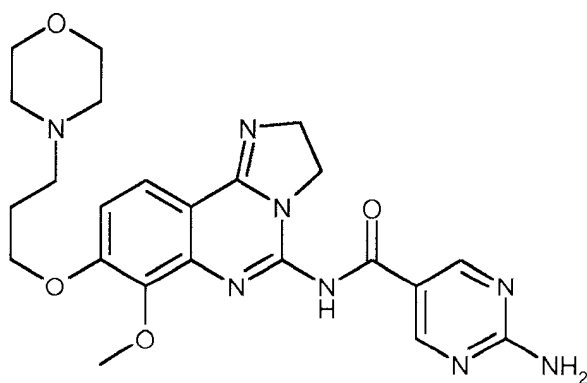
(5).

5 46. Utilisation d'un composé :



(5),

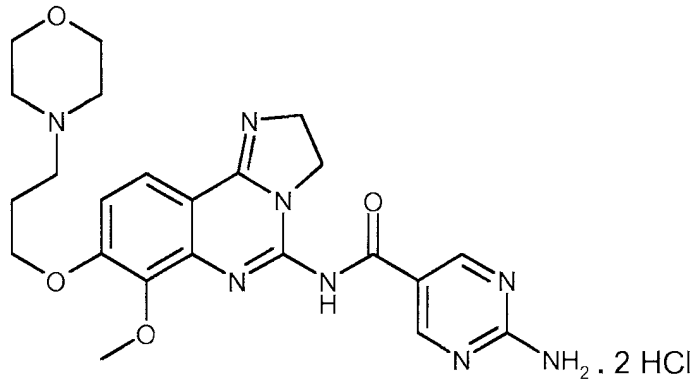
pour synthétiser le copanlisib (10) :



(10),

ou

10 le dichlorhydrate de copanlisib (11) :



(11),

ou le dichlorhydrate de copanlisib hydraté I,

ou le dichlorhydrate de copanlisib hydraté II.