

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 41203 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 401/04**

(43) Date de publication :
31.05.2019

(21) N° Dépôt :
41203

(22) Date de Dépôt :
17.12.2015

(30) Données de Priorité :
19.12.2014 US 201462094425 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2015/066345 17.12.2015

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15828426.5

(71) Demandeur(s) :
Aragon Pharmaceuticals, Inc., 12780 El Camino Real, Suite 301 San Diego, CA 92130 (US)

(72) Inventeur(s) :
HAIM, Cyril Ben ; HORVATH, Andras ; WEERTS, Johan Erwin Edmond ; ALBANEZE-WALKER, Jennifer

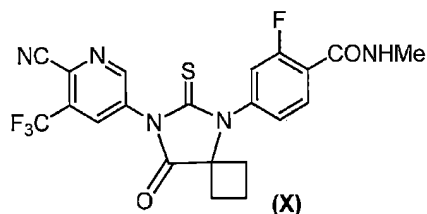
(74) Mandataire :
SABA & CO.,TMP

(54) Titre : **PROCÉDÉS POUR LA PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ DIARYL-THIOHYDANTOÏNE**

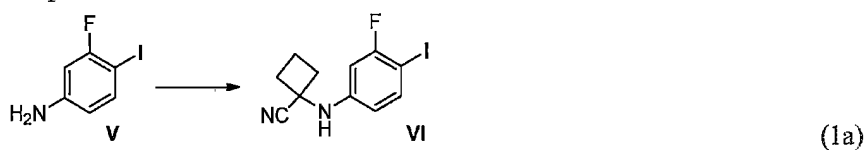
(57) Abrégé : L'invention concerne des procédés et des intermédiaires pour la préparation d'un composé (X), qui est actuellement à l'étude pour le traitement du cancer de la prostate.

Revendications

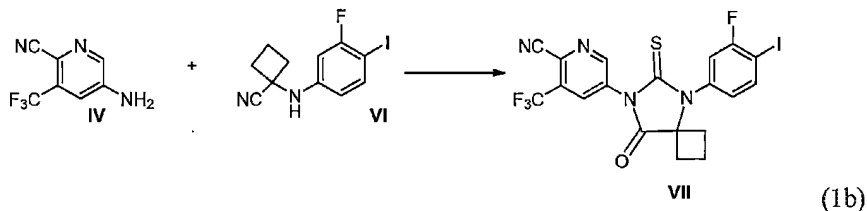
1. Procédé de synthèse du composé (X)



5 comprenant

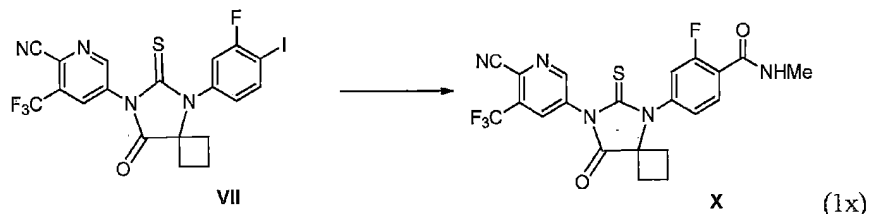


la réaction du composé (V) avec la cyclobutanone en présence de cyanure de sodium ; dans l'acide acétique, ou un système de solvant constitué d'un solvant alcoolique et d'un solvant protique ; à une température d'environ 0 °C à environ 20 °C ; pour obtenir le composé (VI) correspondant ;



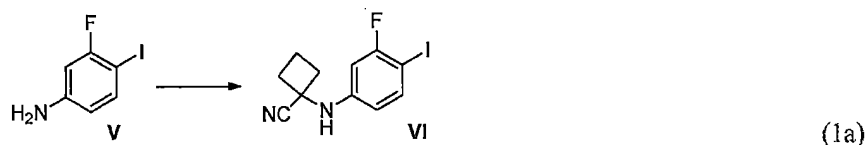
la réaction du composé (IV) et du composé (VI) en présence d'un agent de thiocarbonylation ; dans un solvant organique ; à une température d'environ 0 °C à environ 100 °C ; pour obtenir le composé (VII) correspondant ;

- 2 -



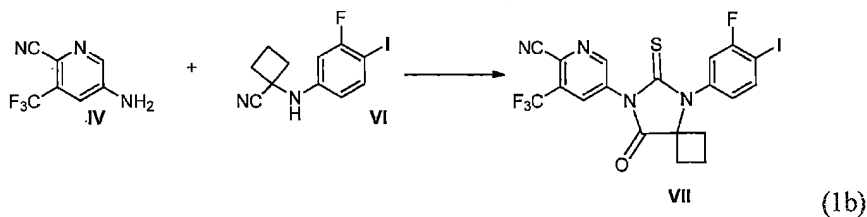
la conversion du composé (VII) en composé (X).

2. Procédé selon la revendication 1, où l'étape 5 (1a) comprend en outre



la réaction du composé (V) avec la cyclobutanone en présence d'au moins un équivalent molaire de cyanure de sodium ; dans l'acide acétique, ou un système de solvant constitué d'au moins un équivalent molaire d'acide acétique ou d'acide chlorhydrique et un solvant alcoolique en C₁₋₄ choisi dans le groupe constitué par le méthanol, l'éthanol, le propanol et le butanol ; à une température d'environ 0 °C à environ 20 °C ; pour obtenir le composé (VI) correspondant.

3. Procédé selon la revendication 2, où le système de solvant est l'acide acétique.
- 20 4. Procédé selon la revendication 2, où le système de solvant est constitué de 90 % d'acide acétique et de 10 % d'éthanol.
5. Procédé selon la revendication 1, où l'étape 25 (1b) comprend en outre

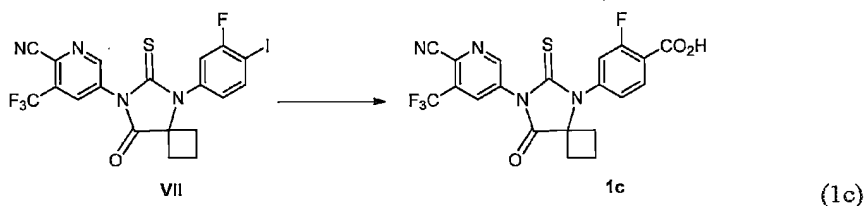


la réaction du composé (IV) et du composé (VI) en présence d'un agent de thiocarbonylation choisi dans le groupe constitué par les suivants : 1-(2-oxopyridine-1-carbothioyl)pyridin-2-one, 1,1'-thiocarbonyldiimidazole, thionochloroformiate de phényle, thionochloroformiate de bêta-naphtyle, 1,1'-thiocarbonylbis(pyridin-2(1H)-one), carbonothioate de O,O-di(pyridin-2-yle), 1,1'-thiocarbonylbis(1H-benzotriazole) et thiophosgène ; dans un solvant organique choisi dans le groupe constitué par THF, 2-méthyl-THF, acétonitrile, DMA, toluène, DMF, NMP et DMSO ; à une température d'environ 0 °C à environ 100 °C ; pour obtenir le composé (VII) correspondant.

6. Procédé selon la revendication 5, où l'agent de thiocarbonylation est la 1-(2-oxopyridine-1-carbothioyl)pyridin-2-one.

7. Procédé selon la revendication 6, où le solvant organique est le DMA.

8. Procédé selon la revendication 1, où l'étape (1x) comprend en outre la conversion du composé (VII) en le composé (X) via l'acide carboxylique (1c), par



réaction du composé (VII) avec un halogénure d'organomagnésium ; en présence ou en l'absence d'un halogénure de lithium ; suivie de l'addition de dioxyde de carbone gazeux ; dans un solvant organique aprotique ; à une température d'environ 0 °C ; pour obtenir l'acide carboxylique (1c) correspondant.

9. Procédé selon la revendication 8, comprenant la réaction du composé (VII) avec un halogénure d'organomagnésium choisi dans le groupe constitué par

un halogénure de (alkyle en C₁₋₈)-magnésium et un halogénure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium ; en présence ou en l'absence d'un halogénure de lithium choisi dans le groupe constitué par le chlorure de lithium, le bromure de lithium et l'iodure de lithium ;
5 suivie de l'ajout de dioxyde de carbone gazeux ; dans un solvant organique aprotique choisi dans le groupe constitué par THF, 2-MeTHF, MTBE, CPME et toluène ; à une température d'environ 0 °C ; pour obtenir l'acide
10 carboxylique (1c) correspondant.

10. Procédé selon la revendication 9 où l'halogénure de (alkyle en C₁₋₈)-magnésium est un chlorure de (alkyle en C₁₋₈)-magnésium ou un bromure de
15 (alkyle en C₁₋₈)-magnésium.

11. Procédé selon la revendication 10, où l'halogénure de (alkyle en C₁₋₈)-magnésium est choisi dans le groupe constitué par les suivants : chlorure
20 d'isopropylmagnésium, chlorure de sec-butylmagnésium, chlorure de n-pentylmagnésium, chlorure d'hexylmagnésium, chlorure d'éthylmagnésium, bromure d'éthylmagnésium, chlorure de n-butylmagnésium et chlorure d'isopropylmagnésium.

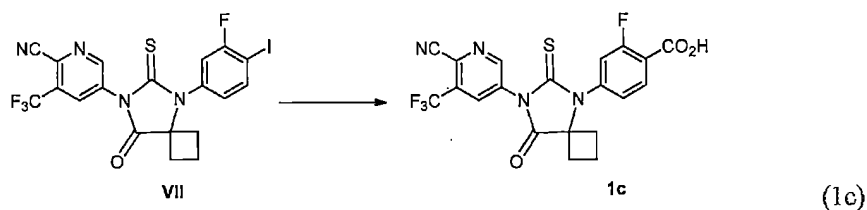
25
12. Procédé selon la revendication 11 comprenant en outre la réaction du composé (VII) avec le chlorure de n-pentylmagnésium ; en l'absence d'un halogénure de lithium ; suivie de l'ajout de dioxyde de carbone gazeux ; dans le THF ; à une température d'environ
30 0 °C ; pour obtenir l'acide carboxylique (1c) correspondant.

13. Procédé selon la revendication 9, où
35 l'halogénure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium est un chlorure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium ou un bromure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium.

- 5 -

14. Procédé selon la revendication 13, où l'halogénure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium est le chlorure de cyclohexylmagnésium.

5 15. Procédé selon la revendication 1, où l'étape (1x) comprend en outre la conversion du composé (VII) en le composé (X) via l'acide carboxylique (1c), par



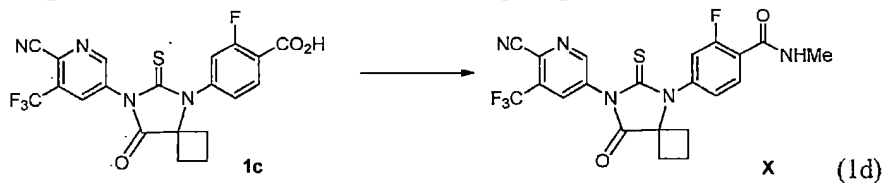
10 réaction du composé (VII) sous une atmosphère de monoxyde de carbone ; en présence d'un catalyseur au palladium ; en présence d'un ou de plusieurs ligands phosphorés ; avec une base organique ; en présence d'eau ; dans un solvant organique ; à une température d'environ 0 °C et environ 100 °C ; pour obtenir le

15 composé (1c) correspondant.

16. Procédé selon la revendication 15, où le catalyseur au palladium est constitué d'un ligand phosphoré qui est le dppf et d'un composé de palladium

20 métallique qui est l'acétate de palladium.

17. Procédé selon la revendication 1, où l'étape (1x) comprend en outre la conversion du composé (1c) en le composé (X) via l'acide carboxylique (1c), par



25 réaction du composé (1c) avec un agent de couplage ; dans un solvant aprotique ou protique ; à une température environ égale à l'ambiante ; suivie de l'ajout de méthylamine ; pour obtenir le composé (X)

30 correspondant.

18. Procédé selon la revendication 17, comprenant en outre la réaction du composé (1c) avec un agent de couplage qui est le CDI ; où le solvant aprotique ou protique est le THF ou le toluène ; à une température environ égale à l'ambiante ; suivie de l'ajout de méthylamine ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

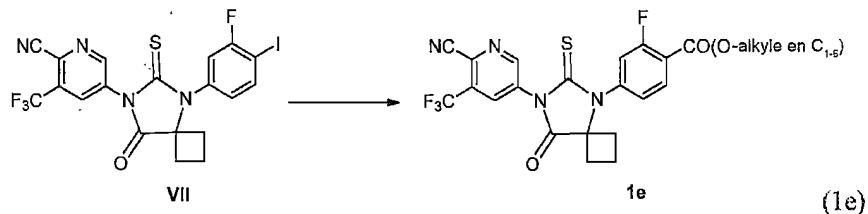
19. Procédé selon la revendication 18, où la méthylamine est ajoutée sous forme de solution dans le THF.

20. Procédé selon la revendication 18, où la méthylamine est ajoutée dans son état gazeux.

15

21. Procédé selon la revendication 18, où la méthylamine est ajoutée sous forme de son sel de méthylammonium.

20 22. Procédé selon la revendication 1, où l'étape (1x) comprend en outre la conversion du composé (VII) en le composé (X) via un ester de formule (1e), par



25 réaction du composé (VII) avec un halogénure d'organomagnésium ; en présence ou en l'absence d'un halogénure de lithium ; dans un solvant organique aprotique ; à une température d'environ -50 °C à environ la température ambiante ; suivie de l'ajout d'un chloformiate d'alkyle en C₁₋₆ ou d'un cyanoformiate d'alkyle en C₁₋₆ ; pour obtenir l'ester correspondant de

30 formule (1e).

23. Procédé selon la revendication 22, où l'étape (1e) comprend en outre la réaction du composé (VII)

- 7 -

avec un halogénure d'organomagnésium choisi dans le groupe constitué par un halogénure de (alkyle en C₁₋₈)-magnésium et un halogénure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium ; en présence ou en l'absence d'un halogénure
5 de lithium choisi dans le groupe constitué par le chlorure de lithium, le bromure de lithium et l'iodure de lithium ; dans un solvant organique aprotique choisi parmi THF, 2-MeTHF ou toluène ; à une température d'environ -50 °C à environ 22 °C ; suivie de l'ajout
10 d'un chloroformiate d'alkyle en C₁₋₆ ou d'un cyanoformiate d'alkyle en C₁₋₆ ; pour obtenir l'ester de formule (1e) correspondant.

24. Procédé selon la revendication 23 où
15 l'halogénure de (alkyle en C₁₋₈)-magnésium est un chlorure de (alkyle en C₁₋₈)-magnésium ou un bromure de (alkyle en C₁₋₈)-magnésium.

25. Procédé selon la revendication 24, où
20 l'halogénure de (alkyle en C₁₋₈)-magnésium est choisi dans le groupe constitué par les suivants : chlorure d'isopropylmagnésium, chlorure de *sec*-butylmagnésium, chlorure de cyclohexylmagnésium, chlorure de *n*-pentylmagnésium, chlorure d'hexylmagnésium, chlorure
25 d'éthylmagnésium, bromure d'éthylmagnésium, chlorure de *n*-butylmagnésium et chlorure d'isopropylmagnésium.

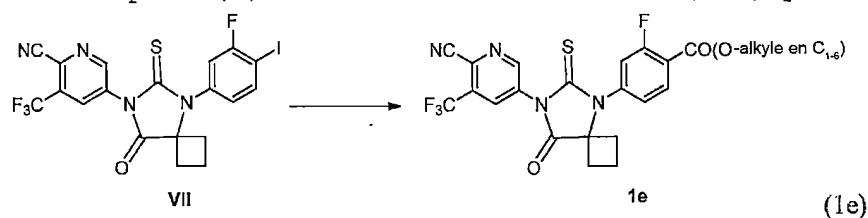
26. Procédé selon la revendication 25 comprenant en outre la réaction du composé (VII) en présence de
30 chlorure de *n*-pentylmagnésium ; en l'absence d'un halogénure de lithium ; dans un solvant organique aprotique qui est le THF ou le 2-MeTHF ; à une température d'environ -50 °C à environ 22 °C ; suivie de l'ajout d'un chloroformiate d'alkyle en C₁₋₆ ou d'un
35 cyanoformiate d'alkyle en C₁₋₆ ; pour obtenir l'ester correspondant de formule (1e).

27. Procédé selon la revendication 23, où l'halogénure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium est un

chlorure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium ou un bromure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium.

28. Procédé selon la revendication 27, où l'halogénure de (cycloalkyle en C₅₋₇)-magnésium est le chlorure de cyclohexylmagnésium.

29. Procédé selon la revendication 1, où l'étape (1x) comprend en outre la conversion du composé (VII) en le composé (X) via un ester de formule (1e), par

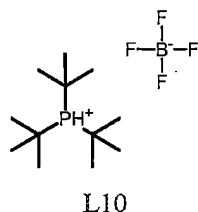


réaction du composé (VII) sous une atmosphère de monoxyde de carbone ; en présence d'un catalyseur au palladium ; en présence d'un ou de plusieurs ligands phosphorés ; avec une base ; dans un solvant alcoolique en C₁₋₆ ; à une température d'environ la température ambiante à environ 100 °C ; pour obtenir l'ester (1e) correspondant.

30. Procédé selon la revendication 29, où l'étape (1e) comprend en outre la réaction du composé (VII) sous une atmosphère de monoxyde de carbone ; en présence d'un catalyseur au palladium ; en présence d'un ou de plusieurs ligands phosphorés ; en présence d'une base choisie dans le groupe constitué par DIPEA, K₂CO₃, K₃PO₄ et Cy₂NMe ; dans un solvant alcoolique en C₁₋₄ choisi dans le groupe constitué par méthanol, éthanol, isopropanol, n-butanol et t-butanol ; à une température comprise entre environ la température ambiante et environ 100 °C ; pour obtenir l'ester de formule (1e) correspondant.

31. Procédé selon la revendication 30, où le catalyseur au palladium est Pd(P(tBu)₃)₂ et la base est 1,2 équivalent de DIPEA.

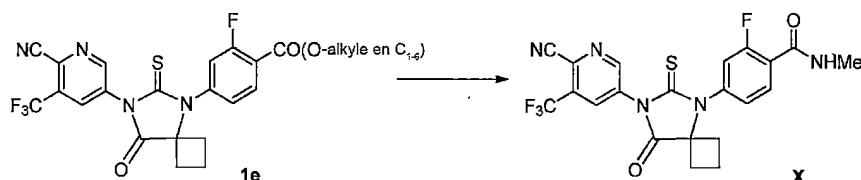
32. Procédé selon la revendication 30, où le catalyseur au palladium est constitué d'un ligand phosphoré L10 et d'un composé de palladium métallique qui est $[Pd(OMs)(BA)]_2$; en présence de Cy_2NMe .



33. Procédé selon la revendication 30, où le catalyseur au palladium est constitué d'un ligand phosphoré, de dppf et d'un composé de palladium métallique qui est l'acétate de palladium ; en présence de DIPEA.

34. Procédé selon la revendication 28, où le solvant alcoolique en C_{1-4} est le méthanol.

35. Procédé selon la revendication 1, où l'étape (1x) comprend en outre la conversion de l'ester de formule (1e) en le composé (X) par



20 traitement d'un ester de formule (1e) par la méthylamine ; dans un solvant protique ou aprotique ; à une température d'environ 0 °C à environ 60 °C ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

25 36. Procédé selon la revendication 35, où le solvant protique ou aprotique est choisi dans le groupe constitué par THF, DMF, DMA et éthanol, ou l'un de leurs mélanges.

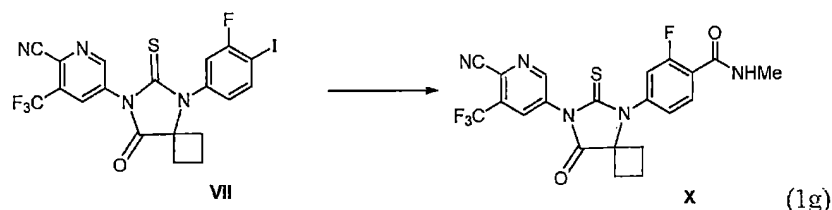
30

37. Procédé selon la revendication 36, où la méthylamine est ajoutée sous forme de solution dans le THF.

5 38. Procédé selon la revendication 36, où la méthylamine est ajoutée sous forme de solution dans le MeOH.

39. Procédé selon la revendication 36, où la
10 méthylamine est ajoutée dans son état gazeux.

40. Procédé selon la revendication 1, où l'étape (1x) comprend en outre la conversion directe du composé (VII) en le composé (X), par

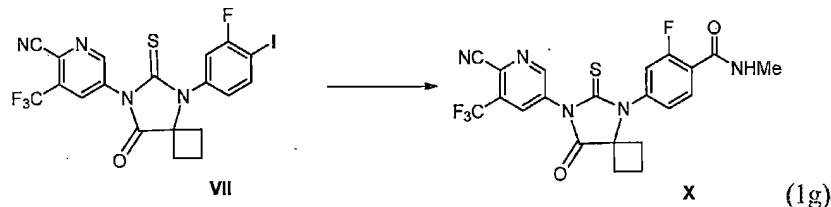


15 réaction du composé (VII) en présence de molybdène hexacarbonyle ; éventuellement en présence d'un ou de plusieurs réactifs choisis dans le groupe constitué par le norbornadiène, le bromure de tétrabutylammonium, et
20 une base choisie parmi la triéthylamine ou DABCO ; dans un solvant organique choisi dans le groupe constitué par diglyme, dioxane, butyronitrile et propionitrile ; suivie par l'ajout de méthylamine ; à une température d'environ 60 °C à environ 140 °C ; pour obtenir le
25 composé (X) correspondant.

41. Procédé selon la revendication 40, où le norbornadiène, le bromure de tétrabutylammonium et le DABCO sont présents.

30 42. Procédé selon la revendication 41, où le solvant organique est le butyronitrile ou le diglyme.

43. Procédé selon la revendication 1, où l'étape (1x) comprend en outre la conversion directe du composé (VII) en le composé (X), par

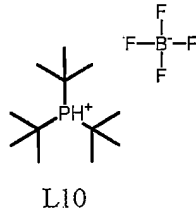


5 réaction du composé (VII) sous une atmosphère de
 monoxyde de carbone ; en présence d'un catalyseur au
 palladium ; en présence d'un ou de plusieurs ligands
 phosphorés ; en présence d'une base ; en présence de
 méthylamine ; dans un solvant organique ; à une
 10 température d'environ la température ambiante à environ
 100 °C ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

44. Procédé selon la revendication 43, où l'étape
 (1g) comprend en outre la réaction du composé (VII)
 15 sous une atmosphère de monoxyde de carbone ; en
 présence d'un catalyseur au palladium ; en présence
 d'un ou de plusieurs ligands phosphorés ; en présence
 d'une base choisie dans le groupe constitué par DIPEA,
 K_2CO_3 , K_3PO_4 , Cy_2NMe et la méthylamine en excès ; en
 20 présence de méthylamine ; dans un solvant organique ; à
 une température d'environ la température ambiante à
 environ 100 °C ; pour obtenir le composé (X)
 correspondant.

25 45. Procédé selon la revendication 44, où le
 catalyseur au palladium est $Pd(P(tBu)_3)_2$ et la base est
 la DIPEA.

46. Procédé selon la revendication 44, où le
 30 catalyseur au palladium est constitué du ligand
 phosphoré L10 et du composé de palladium métallique
 $Pd(OAc)_2$; en présence de Cy_2NMe .



47. Procédé selon la revendication 44, où la méthylamine est ajoutée sous forme de solution dans le THF.
5

48. Procédé selon la revendication 44, où la méthylamine est ajoutée sous forme de solution dans le MeOH.
10

49. Procédé selon la revendication 44, où la méthylamine est ajoutée dans son état gazeux.

50. Procédé selon la revendication 44, où la méthylamine est ajoutée sous forme de son sel de chlorhydrate de méthylammonium.
15