

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 58104 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 305/06**

(43) Date de publication :
31.05.2024

(21) N° Dépôt :
58104

(22) Date de Dépôt :
07.12.2020

(30) Données de Priorité :
10.12.2019 US 201962946146 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2020/063546 07.12.2020

(71) Demandeur(s) :
Eli Lilly and Company, Lilly Corporate Center Indianapolis, IN 46285 (US)

(72) Inventeur(s) :
COLE, Kevin Paul

(74) Mandataire :
H&H IP LAW

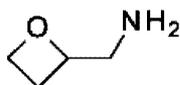
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation : EP 20829133.6

(54) Titre : **PROCÉDÉ ET INTERMÉDIAIRE POUR LA PRÉPARATION D'OXÉTANE-2-YLMÉTHANAMINE**

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé et un intermédiaire pour la préparation d'un composé de formule I, ou d'un sel de celui-ci.

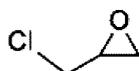
REVENDEICATIONS

1. Procédé pour préparer un composé répondant à la formule :

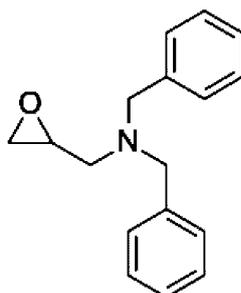


ou un de ses sels, comprenant les étapes dans lesquelles :

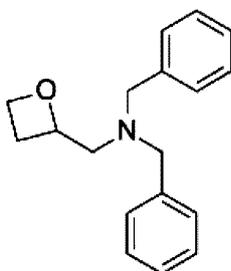
- 5 i. on combine de la dibenzylamine et un composé répondant à la formule :



ensuite on ajoute une base pour obtenir un composé répondant à la formule :



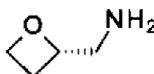
- 10 ii. on prend de l'halogénure de triméthylsulfoxonium en présence d'une base et on combine avec une solution du composé résultant de l'étape (i) et on chauffe jusqu'à une température supérieure à 40 °C pour obtenir un composé répondant à la formule :



et

- 15 iii. on soumet à une déprotection le composé résultant de l'étape (ii).

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé préparé est un composé répondant à la formule :



ou un de ses sels.

5

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel l'halogénure de triméthylsulfoxonium est l'iodure de triméthylsulfoxonium.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel la base à l'étape (ii) est choisie parmi : le *tert*-butoxyde de potassium, le *tert*-butoxyde de lithium, le *tert*-butoxyde de sodium, le *tert*-amylate de potassium, le *tert*-amylate de lithium, le *tert*-amylate de sodium, l'hydrure de potassium lithium, l'hydrure de sodium, l'hydrure de potassium, le n-butyl lithium dans un solvant alcoolique, l'hexaméthylidisilazide de lithium, l'hexaméthylidisilazide de sodium, ou l'hexaméthylidisilazide de potassium.

5. Procédé selon la revendication 4, dans lequel la base est le *tert*-butoxyde de potassium.

6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, dans lequel la solution à l'étape (ii) comprend un solvant choisi parmi : le *tert*-butanol, le diméthyl sulfoxyde, le diméthylformamide, le diméthylacétamide, la N-méthyl-2-pyrrolidone, ou l'alcool *tert*-amylique.

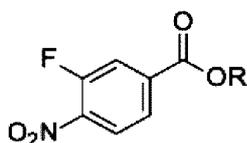
7. Procédé selon la revendication 6, dans lequel le solvant est le *tert*-butanol.

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, lequel l'étape (ii) est mise en œuvre à une température supérieure à 70 °C.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, lequel l'étape (iii) est mise en œuvre en utilisant un catalyseur à base de palladium.

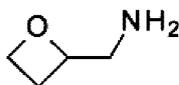
10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel le catalyseur à base de palladium est du palladium sur charbon actif.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10, comprenant en outre l'étape dans laquelle on combine une base et un composé répondant à la formule :

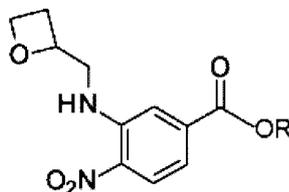


10

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur d'un groupe acide, avec une solution d'un composé répondant à la formule :



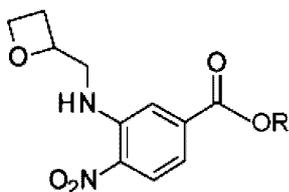
pour obtenir un composé répondant à la formule :



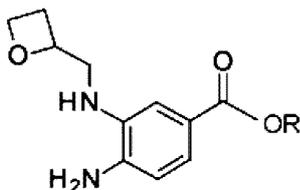
15

12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₄.

20 13. Procédé selon la revendication 11 ou la revendication 12, comprenant en outre l'étape dans laquelle on soumet à une réduction le groupe nitro du composé répondant à la formule :

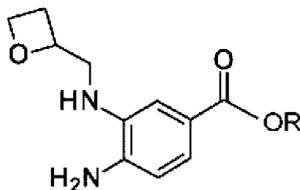


pour obtenir un composé répondant à la formule :

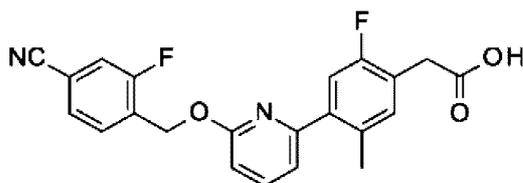


- 5 14. Procédé selon la revendication 13, comprenant en outre les étapes dans lesquelles :

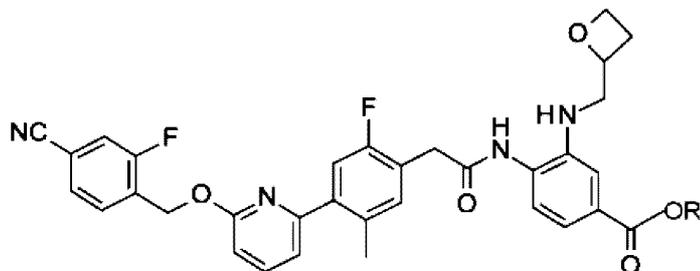
a. on met en œuvre une réaction de couplage d'amide avec un composé répondant à la formule :



- 10 et un composé répondant à la formule :

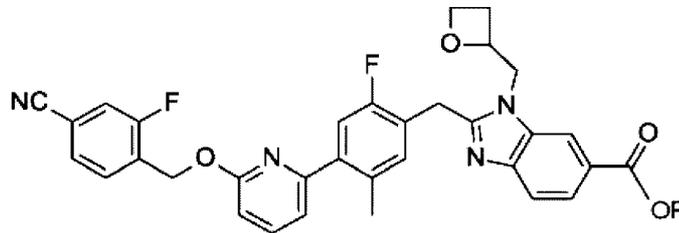


pour obtenir un composé répondant à la formule :



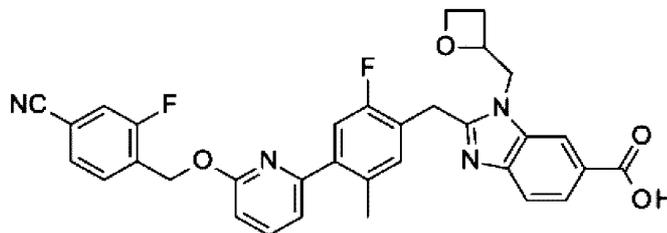
ou un de ses sels ;

b. on soumet à une réaction de cyclisation le composé résultant de l'étape (a) pour obtenir un composé répondant à la formule :



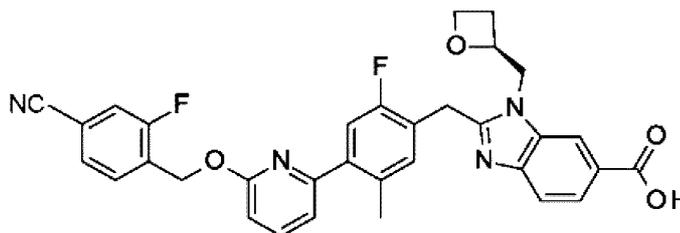
5 et, de manière facultative, on fait réagir afin obtenir un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

15. Procédé selon la revendication 14, dans lequel R représente un groupe protecteur d'un groupe acide et le procédé comprend en outre l'étape dans laquelle on soumet à une hydrolyse le composé ester afin d'obtenir le composé
10 acide répondant à la formule :

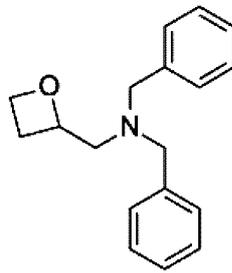


15 et, de manière facultative, on fait réagir afin obtenir un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

16. Procédé selon la revendication 14 ou la revendication 15, dans lequel le composé préparé est le sel de *tert*-butylamine de :

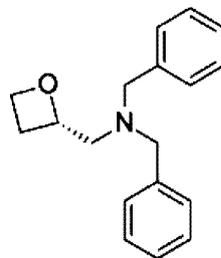


17. Composé répondant à la formule :



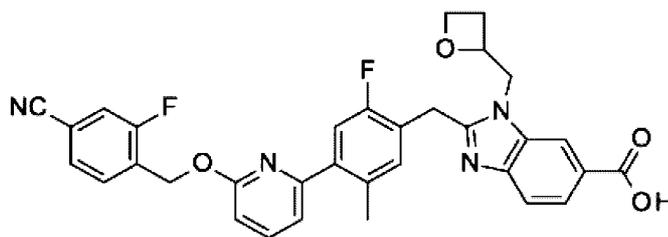
ou son sel.

5 18. Composé selon la revendication 17, à savoir :



ou son sel.

19. Utilisation du composé selon la revendication 17 ou 18 dans la préparation
10 d'un composé répondant à la formule :



ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.