

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
25 janvier 2007 (25.01.2007)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2007/010007 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 493/04 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/EP2006/064420

(22) Date de dépôt international : 19 juillet 2006 (19.07.2006)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
0507642 19 juillet 2005 (19.07.2005) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : PIERRE
FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, Place Abel Gance,
F-92100 Boulogne-Billancourt (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GUMIN-
SKI, Yves [FR/FR]; 17, rue Jacques Prévert, F-81090 La-
garrigue (FR). GROUSSEAUD, Martial [FR/FR]; 53, rue
Blaise Pascal, F-81100 Castres (FR). IMBERT, Thierry
[FR/FR]; 16, route de Saïx, F-81290 Viviers Les Mon-
tagnes (FR).

(74) Mandataires : SCHRIMPF, WARCOIN, AHNER, TEX-
IER, LE FORESTIER, CALLON DE LAMARCK,
COLLIN, TETAZ; Cabinet Regimbeau, 20, Rue De
Chazelles, F-75847 Paris Cedex 17 (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO,
CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU,
LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de
protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasién (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

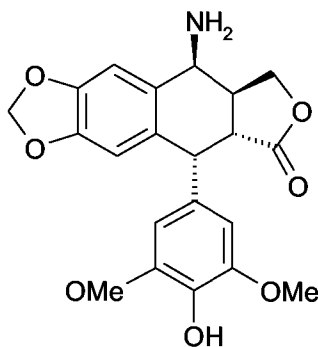
— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: METHOD FOR PREPARING 4 β -AMINO-4'-DEMETHYL-4-DESOXYPODOPHYLLOTOXIN

(54) Titre : PROCÉDE DE PREPARATION DE LA 4 β -AMINO-4'-DEMETHYL-4-DESOXYPODOPHYLLOTOXINE

(1)



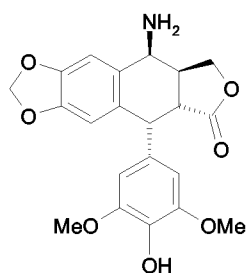
(57) Abstract: The invention relates to a method for synthesizing 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxin of formula (1), characterized by comprising the following successive steps: a) reacting, in a pure weak acid or in a mixture consisting of acid, water and of organic solvent, without another solvent, at a temperature higher than the ambient temperature, thiourea with 4 β -halogenoacetamido-4'-demethyl-4-desoxypodophyllotoxin, and; b) recovering the 4 β -amino-4'-demethyl-4-desoxypodophyllotoxin.

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé de synthèse de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule (1), caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes : a) réaction, dans un acide faible pur ou dans un mélange d'acide, d'eau et de solvant organique, sans autre solvant, à une température supérieure à la température ambiante, de la thiourée avec la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine ; b) récupération de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine.

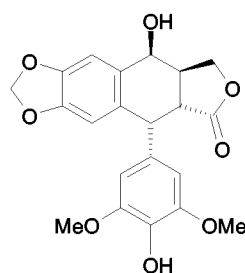
WO 2007/010007 A1

Procédé de préparation de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine

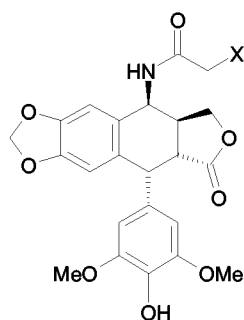
La présente invention concerne un procédé de préparation de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 1, à partir la 4 β -halogenoacetamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 3 (X = Cl, Br ou I), par clivage en présence de thiourée et d'un acide. En particulier, la présente invention concerne un procédé de préparation de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 1, à partir de la 4'-déméthylepipodophyllotoxine de formule 2, via la 4 β -halogenoacetamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 3 (X = Cl, Br ou I).



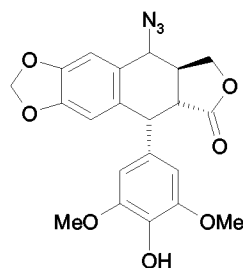
Formule 1



Formule 2



Formule 3



Formule 4

La 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine est un intermédiaire de synthèse utile dans la préparation de composés anticancéreux (demande de brevet français n° 0404053).

La stratégie de la préparation de cet intermédiaire repose sur la transformation de la 4'-déméthylepipodophyllotoxine (formule 2) en 4 β -azido-4'-déméthyl-4-

desoxypodophyllotoxine de formule 4, puis par réduction catalytique de ce dérivé azide en dérivé amino de formule 1. Le problème de cette transformation est le manque de stéréosélectivité de la transformation du dérivé activé en position 4 (position benzylique), fournissant le mélange des azides α et β de formule 4. Ce

5 problème a été en partie résolu dans *J.Med.Chem.* **1991**, *34*, 3346, en utilisant l'azoture de sodium et l'acide trifluoroacétique. Il était nécessaire cependant de purifier l'intermédiaire azido de formule 4, par chromatographie, ainsi que le produit de réduction catalytique, c'est à dire l'amino de formule 1. Un autre procédé a été décrit dans *Chinese Chemical Letters* **1993**, *4* (4) 289. Ces auteurs

10 utilisent la méthode à l'azide, mais en faisant réagir l'acide azohydrique HN_3 (préparé in situ), en présence d'éthérate de BF_3 à $-10 \sim -15^\circ\text{C}$. Les résultats de ces auteurs indiquent une bonne stéréosélectivité de la transformation, avec un rendement au moins égal à 80%. Un procédé de transformation de l'azido de formule 4 en amino de formule 1 est également décrit dans *Tet.Let.* **1999**, *40*, 1967

15 et *Tet.Let.* **2000**, *41*, 7743. Ces auteurs utilisent l'iodure de Samarium dans le t-BuOH et le THF, ou bien le couple $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NH}_3$. Récemment, *Bioorg.Med.Chem.* **2003**, *11*, 5135 confirme la nécessaire purification chromatographique. Ils obtiennent l'amino de formule 1 avec un rendement de 70%.

20 Ces méthodes posent malgré tout deux problèmes. 1) l'utilisation d'un dérivé azide dangereux, potentiellement explosif, surtout lors d'une utilisation à grande échelle pour la préparation industrielle d'un médicament et 2) le nécessaire passage par une ou même 2 étapes de chromatographie pour fournir un composé amino de formule 1 de bonne qualité pour préparer ultérieurement le produit fini,

25 médicament anticancéreux, qui représentent des étapes onéreuses sur le plan industriel.

L'objet de la présente invention est la résolution de ces deux problèmes, en n'utilisant pas de composés dangereux ou explosifs, et en n'ayant pas besoin d'étapes de purification chromatographique.

30 La 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine, intermédiaire de formule 3, est un composé déjà connu (demande de brevet français n° 0404053,

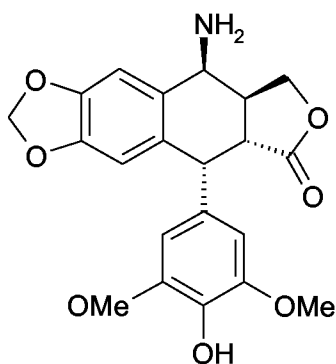
WO2004/073375). De même, le passage du composé de formule 2 au composé de formule 3 est déjà connu (demande de brevet français n° 0404053). L'objet de l'invention est donc un procédé de synthèse du composé de formule 1 à partir du composé de formule 3.

- 5 En synthèse organique classique, le clivage des chloracétamides pour obtenir des amines est réalisé par traitement d'un dérivé chloracétamido d'amide tertiaire par la thiourée dans l'éthanol en présence d'acide acétique, dans une proportion optimale de 5 :1 (A. Jirgensons et al., *Synthesis* **2000**, 1709). Dans cette réaction, l'éthanol et l'acide acétique utilisés ne contiennent pas d'eau. Cette méthode n'a
- 10 jamais été appliquée en série podophyllotoxine et elle ne convient pas. En effet, appliquée au cas du composé de formule 3, la méthode enseignée conduit après 10 heures sous reflux à une transformation de moins de 10% de la matière première engagée (composé de formule 3), et l'intermédiaire réactionnel (X = S-
- 15 isothiouronium sous forme de chlorure) ne réagit plus (cf exemple comparatif). Un temps plus long de réaction est défavorable en terme de pureté, avec l'apparition de produits secondaires.

Il a fallu adapter et améliorer le mode opératoire pour obtenir la transformation voulue. D'une manière surprenante, les inventeurs ont déterminé un procédé de synthèse du composé de formule 1, à partir du composé de formule 3, qui permet

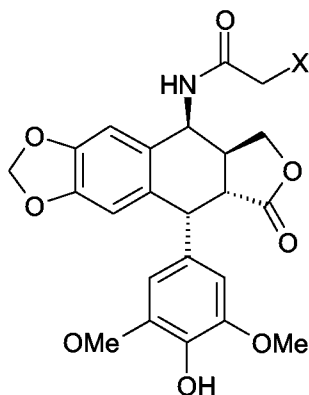
20 l'obtention du composé de formule 1 avec une bonne pureté, sans étape supplémentaire de purification (chromatographie en particulier).

La présente invention a donc pour objet un procédé de synthèse de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 1



caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

a) réaction, dans un acide faible pur, sans autre solvant, à une température supérieure à la température ambiante, de la thiourée avec la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 3



5

formule 3

dans laquelle X représente un atome d'halogène choisi dans le groupe constitué par le chlore, le brome et l'iode, avantageusement le chlore ;

b) récupération de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine.

Par rapport au procédé de clivage des chloracétamides décrit dans l'art antérieur (A. Jirgensons et al., *Synthesis* **2000**, 1709), il a été trouvé que l'opération peut se conduire dans un acide faible pur, c'est-à-dire sans eau ou autre solvant organique.

Au sens de la présente invention, l'emploi du terme « acide » fait référence à la définition de Bronsted, à savoir une espèce chimique capable de céder un proton H⁺. Un acide faible est un acide qui ne se dissocie pas totalement dans l'eau, contrairement à un acide fort.

L'acide faible a avantageusement une valeur de pKa comprise entre 4 et 6 à 25°C. En particulier, l'acide faible est avantageusement un acide carboxylique de formule 5 R-COOH, dans laquelle R représente un hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₂. Les acides plus lourds ne sont plus utilisables comme solvant, ou n'ont pas les caractéristiques olfactives convenables (l'acide butyrique en particulier). Plus particulièrement, l'acide faible est choisi dans le groupe constitué par l'acide formique, l'acide acétique ou l'acide propionique, de préférence l'acide acétique.

20

Dans ce qui suit, les proportions données entre les différents composés correspondent aux proportions de quantités engagées pour ces composés, sauf indication contraire.

Dans le cadre de la présente invention, l'expression « acide faible pur » signifie
5 que cet acide est glacial, c'est-à-dire exempt d'eau. L'expression « sans autre solvant » signifie que le milieu réactionnel de l'étape a) ne comprend que l'acide faible pur, le composé de formule 3 et la thiourée, ainsi il ne comprend pas d'eau ou un autre solvant, tel qu'un alcool ou un solvant organique.

Lors de l'étape a), le milieu réactionnel est avantageusement chauffé à une
10 température supérieure à 60°C, plus avantageusement comprise entre 60 et 100°C.

Une autre caractéristique de l'invention tient en ce que l'acide faible pur utilisé sert de solvant à la réaction. Le rapport molaire entre la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine et l'acide faible est au moins de 0,5.

Le rapport molaire entre la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-
15 desoxypodophyllotoxine et la thiourée est avantageusement compris entre 0,5 et 1.

Selon une variante avantageuse de l'invention, lors de l'étape a), la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine est mise en contact avec l'acide faible pur avant ajout de la thiourée. Selon une variante encore plus
20 avantageuse, la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine et l'acide faible pur sont mis en contact, la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine étant avantageusement en suspension dans l'acide faible pur, et le milieu réactionnel est chauffé jusqu'à la température désirée avant ajout de la thiourée à cette température.

Le temps de réaction de l'étape a) est avantageusement compris entre 1 et 3
25 heures. Dans le cas de l'acide acétique pur, le temps de réaction de l'étape a) est d'environ 2 heures.

Suite à l'étape a), le produit final de formule 1 précipite dans le milieu réactionnel. Il est récupéré lors de l'étape b) par toute technique connue de l'homme du métier, en particulier une simple filtration et un séchage selon les méthodes usuelles
30 suffisent.

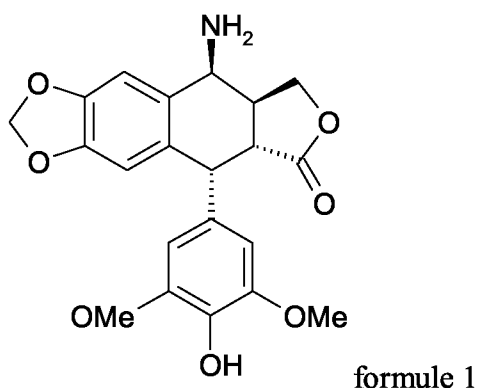
Une fois filtré et séché selon les méthodes usuelles, le composé de formule 1, sous forme de chlorhydrate, bromhydrate ou iodhydrate, est obtenu avec un rendement molaire moyen supérieur à 85%, avantageusement supérieur à 90% basé sur la quantité molaire de composé de formule 3 engagé. Dans le cas de l'acide acétique pur, le composé de formule 1, sous forme de chlorhydrate, bromhydrate ou iodhydrate, est obtenu avec un rendement molaire moyen de 93% basé sur la quantité molaire de composé de formule 3 engagé.

Le composé de formule 1 est avantageusement obtenu avec un degré de pureté supérieur à 90%, plus avantageusement supérieur ou égal à 95%.

Le composé de formule 1, obtenu sous forme de chlorhydrate, bromhydrate ou iodhydrate, est pur et ne nécessite aucune étape supplémentaire de purification chromatographique. Il peut être utilisé directement pour des étapes ultérieures de synthèse, ce qui représente un avantage important au point de vue préparatif sur le plan économique et industriel.

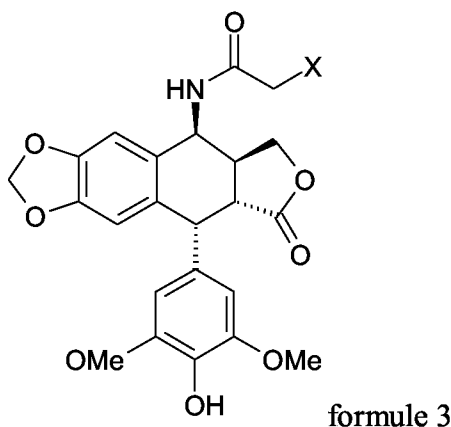
15

La présente invention a également pour objet un procédé de synthèse de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxydopodophyllotoxine de formule 1



caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

20 i) réaction, dans un mélange d'acide, d'eau et de solvant organique, à une température supérieure à la température ambiante, de la thiourée avec la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxydopodophyllotoxine de formule 3



dans laquelle X représente un atome d'halogène choisi dans le groupe constitué par le chlore, le brome et l'iode, avantageusement le chlore ;

ii) récupération de la 4β-amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine.

- 5 Par rapport au procédé de clivage des chloracétamides décrit dans l'art antérieur (A. Jirgensons et al., *Synthesis* **2000**, 1709), il a été trouvé que l'addition d'eau au milieu réactionnel favorisait la réaction en consommant complètement la matière première, sans apparition de produits de dégradation.
- Le milieu réactionnel ne contient avantageusement pas d'autre solvant ou réactif.
- 10 Lors de l'étape i), le milieu réactionnel est avantageusement chauffé à une température supérieure à 60°C, plus avantageusement comprise entre 60 et 100°C. Le rapport molaire entre la 4β-halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine et la thiourée est avantageusement compris entre 0,5 et 1.
- Lors de l'étape i), la 4β-halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-
- 15 desoxypodophyllotoxine est avantageusement mise en contact avec le mélange d'acide, d'eau et de solvant organique avant ajout de la thiourée. D'une manière encore plus avantageuse, la 4β-halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine et le mélange d'acide, d'eau et de solvant organique sont mis en contact, la 4β-halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine
- 20 étant avantageusement en suspension dans ledit mélange, et le milieu réactionnel est chauffé jusqu'à la température désirée avant ajout de la thiourée à cette température.

Le solvant organique utilisé dans le deuxième procédé selon l'invention est avantageusement un solvant organique hydrosoluble, plus avantageusement choisi

dans le groupe constitué par les éthers cycliques, en particulier le dioxane, les alcools, en particulier le méthanol, l'éthanol, le propanol et l'isopropanol, et le N,N-diméthylacétamide (DMA), le diméthylformamide (DMF) et la N-méthylpyrrolidone (NMP).

- 5 Ainsi, par rapport au procédé de clivage des chloracétamides décrit dans l'art antérieur 1 (A. Jirgensons et al., *Synthesis* **2000**, 1709), il a également été trouvé que l'opération peut se conduire en présence d'un solvant organique, comme le dioxane ou le DMA, en lieu et place de l'éthanol, en présence d'eau.

Selon une première variante avantageuse du deuxième procédé selon l'invention,
10 le solvant organique est un alcool, avantageusement l'éthanol.

Dans le cadre de cette première variante, l'acide est avantageusement un acide fort, en particulier choisi dans le groupe constitué par l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique. Le rapport volumétrique alcool / (eau + acide fort) est avantageusement de 2 à 5 / 0,5 à 2, plus avantageusement de 2,5 / 1,
15 l'acide fort étant une à deux fois normal (normalité comprise entre 1 et 2). Le composé de formule 1 est alors avantageusement obtenu avec un rendement molaire supérieur à 80%, plus avantageusement supérieur à 85%, avantageusement égal à 90%. Le temps de réaction est avantageusement supérieur à 8 heures, mais inférieur à 10 heures, encore plus avantageusement d'environ 9 heures.

20 Le composé de formule 1 est également avantageusement obtenu avec un degré de pureté supérieur à 90%, avantageusement de 95%.

Alternativement, dans le cadre de cette première variante, l'acide est avantageusement un acide faible, en particulier un acide carboxylique de formule 5 R-COOH, dans laquelle R représente un hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₂.

25 Les acides plus lourds ne sont plus utilisables comme solvant, ou n'ont pas les caractéristiques olfactives convenables (l'acide butyrique en particulier). Plus particulièrement, l'acide faible est choisi dans le groupe constitué par l'acide formique, l'acide acétique ou l'acide propionique, de préférence l'acide acétique. Le rapport volumétrique alcool / eau / acide faible est avantageusement de 2 à 10 /
30 0,5 à 2 / 0,5 à 2, plus particulièrement de 5/1/1. Plus particulièrement, le rapport volumétrique éthanol / eau / acide acétique est avantageusement de 5/1/1.

Le composé de formule 1 est alors avantageusement obtenu avec un rendement molaire supérieur à 55%, avantageusement égal à 60%. Le temps de réaction est avantageusement supérieur à 8 heures, mais inférieur à 11 heures, encore plus avantageusement d'environ 10 heures.

- 5 Le composé de formule 1 est avantageusement obtenu avec un degré de pureté supérieur à 90%, avantageusement de 95%.

Selon une deuxième variante avantageuse du deuxième procédé selon l'invention, le solvant organique est un éther cyclique, en particulier le dioxane, et le DMA, le DMF ou la NMP.

- 10 Le rapport volumétrique éther cyclique (dioxane) ou DMA, DMF, NMP / eau / acide faible (acide acétique) est avantageusement de 2 à 10 / 0,5 à 2 / 0,5 à 2, plus particulièrement de 5/1/1. Le rapport volumétrique dioxane ou DMA, DMF, NMP / eau / acide acétique est avantageusement de 5/1/1. Le composé de formule 1 est alors avantageusement obtenu avec un rendement molaire supérieur à 60%, plus
- 15 avantageusement supérieur à 65%, avantageusement égal à 70%. Le temps de réaction est avantageusement supérieur à 4 heures, mais inférieur à 10 heures, encore plus avantageusement d'environ 5-6 heures.

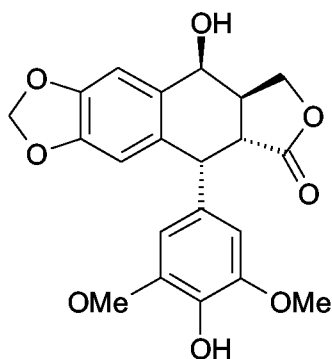
Le composé de formule 1 est alors avantageusement obtenu avec un degré de pureté supérieur à 90%, avantageusement de 95%.

- 20 Dans les cas étudiés, le produit final précipite dans le milieu réactionnel. Il est récupéré lors de l'étape b) par toute technique connue de l'homme du métier, en particulier une simple filtration et un séchage selon les méthodes usuelles suffisent.

- Le composé de formule 1 obtenu, sous forme de chlorhydrate, bromhydrate ou
- 25 iodhydrate, est pur et ne nécessite aucune étape supplémentaire de purification chromatographique. Il peut être utilisé directement pour des étapes ultérieures de synthèse, ce qui représente un avantage important au point de vue préparatif sur le plan économique et industriel.

- 30 Dans le cadre du premier ou du second procédé selon l'invention, la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 3 est

avantageusement obtenue par réaction de la 4'-déméthylepipodophyllotoxine de formule 2



formule 2

- avec un halogénoacétonitrile de formule 6 $X-CH_2-C\equiv N$, dans laquelle X représente un atome d'halogène choisi dans le groupe constitué par le chlore, le brome et l'iode, en milieu acide. Il s'ensuit une réaction de Ritter pour fournir directement par cristallisation en fin de réaction le 4 β -chloroacétamido-4'-déméthyl-4-desoxydopodophyllotoxine avec un rendement avantageusement supérieur à 80%, encore plus avantageusement supérieur à 90%.
- 10 Cet intermédiaire possède exclusivement la stéréochimie β sur le carbone en position 4. Le problème de la stéréochimie est résolu à ce stade. La pureté de cet intermédiaire est telle qu'il peut être utilisé sans purification ultérieure dans l'étape de clivage pour fournir la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxydopodophyllotoxine de formule 1.
- 15 La 4'-déméthylepipodophyllotoxine de formule 2 (préparée selon le procédé décrit dans le brevet FR 2 742 439) est avantageusement traitée par le chloroacétonitrile, réactif usuel et bon marché, avec l'acide sulfurique. Le 4 β -chloroacétamido-4'-déméthyl-4-desoxydopodophyllotoxine est alors avantageusement obtenu avec un rendement de 93%.
- 20 Une fois filtré et séché selon les méthodes usuelles, le composé de formule 1, sous forme de chlorhydrate, bromhydrate ou iodhydrate, est obtenu, dans le cadre de l'utilisation de l'acétique acétique glacial pur (ni eau ni autre solvant organique, premier procédé selon l'invention) avec un rendement molaire moyen de 86% basé
- 25 sur la quantité molaire de 4'-déméthylepipodophyllotoxine (formule 2) engagée,

c'est à dire sur 2 étapes (du composé de formule 2 au composé de formule 3 puis du composé de formule 3 au composé de formule 1).

Les exemples suivant montrent les techniques opératoires utilisées.

5

Exemple 1 : Préparation du 4 β -chloroacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine (formule 3).

A la suspension de 30g (0,075 mole) de 4'-déméthylépipodophyllotoxine dans
10 47,5 mL (0,75 mole) de chloroacétonitrile, on ajoute goutte à goutte 0,5 mL
d'acide sulfurique concentré à température ambiante. On laisse agiter à cette
température pendant 1 heure durant laquelle on observe une dissolution puis une
reprécipitation. On additionne 300 mL de 2-propanol. Le précipité est filtré, rincé
avec 200 mL de propanol-2 et de l'eau jusqu'à retour à pH 7. Le solide blanc
15 obtenu est séché sous vide à 40°C pour donner 32,9 g du composé
chloroacétamido de formule 3, soit un rendement molaire de 93%.

Point de fusion F = 240°C.

Analyse RMN du proton : ^1H RMN (DMSO) δ 8,65(d, 1H, J = 7 Hz, NH), 8,26(s,
1H, 4'-OH), 6,78(s, 1H, H₅), 6,54(s, 1H, H₈), 6,24(s, 2H, H₂, H₆), 5,99 (d, 2H, J =
20 11.3 Hz, OCH₂O), 5,17(dd, 1H, J = 4,56 et 7 Hz, H₄), 4,51(d, 1H, J = 5,2 Hz, H₁),
4,29(t, 1H, J = 8 Hz, H_{11a}), 4,10(s, 2H, CH₂Cl), 3,97(m, 1H, H₃), 3,78(dd, 1H, J =
8 Hz et 10 Hz, H_{11b}), 3,63(s, 6H, 2xOCH₃), 3,15(dd, 1H, J = 5,2 et 14 Hz, H₂).

Les autres halogénoacétamides (X = Br, I) s'obtiennent de façon analogue en
utilisant le bromoacétonitrile ou le iodoacétonitrile.

25

Exemple comparatif : Préparation de la 4-amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine (formule 1) - Méthode avec éthanol : acide acétique 5 : 1
(selon *Synthesis* **2000**, 1709)

30 Tableau 1 : Entrée 1.

Une suspension de 0,5g (1,05 mmoles) de 4 β -chloroacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine obtenu à l'exemple 1, dans un mélange de 2,5 mL d'éthanol et de 0,5 mL d'acide acétique glacial est porté à 80°C sous agitation. On ajoute en une fois 0,12 g (1,57 mmoles) de thiourée. On laisse agiter à cette

5 température pendant 10 heures. L'analyse du milieu réactionnel, estimé par chromatographie en couche mince, ne révèle que moins de 10% du produit 4 β -amino-4'-déméthylépipodophyllotoxine recherché (formule 1), de la présence de l'intermédiaire isothiouronium (X = S-isothiouronium) qui ne réagit plus ainsi que des produits de dégradation.

10

Exemple 2 : Préparation de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine (formule 1) – Méthode avec acide acétique glacial pur – premier procédé selon l'invention.

15 Tableau 1 : Entrée 2.

Une suspension de 17g (0,0358 mole) de 4 β -chloroacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine obtenu à l'exemple 1, dans 75 mL d'acide acétique glacial est porté à 80°C sous agitation. On ajoute en une fois 4,2 g (0,0537 mole) de thiourée. On laisse agiter à cette température pendant 1 h 30, durant laquelle on

20 observe une dissolution puis une reprecipitation. Le milieu réactionnel est filtré à chaud, rincé avec 75 mL d'acide acétique glacial et de l'éther diisopropylique. Le solide blanc obtenu est séché sous vide à 40°C pour donner 14,6g du composé de formule 1 sous sa forme chlorhydrate correspondant à un rendement molaire de 93%.

25 Point de fusion : F >260°C.

Analyse RMN du proton : ^1H RMN (DMSO) δ 8,63(m, 2H), 8,32(m, 1H), 7,23(s, 1H, H₅), 6,60 (s, 1H, H₈), 6,18 (s, 2H, H₂, H₆), 6,05 (d, 2H, J = 2,1 Hz, OCH₂O), 4,73 (d, 1H, J = 4,5 Hz, H₄), 4,56 (d, 1H, J = 5,2 Hz, H₁), 4,34 (m, 2H, H_{11a} et H_{11b}), 3,65 (dd, 1H, J = 5,2 Hz, H₂), 3,62 (s, 6H, 2xOCH₃), 3,06 (m, 1H, H₃).

30

Exemple 3 : Préparation de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine (formule 1) – Méthode avec éthanol et acide chlorhydrique 1N– second procédé selon l'invention, 1^{ère} variante, première alternative.

5 Tableau 1 : Entrée 3.

Une suspension de 0,5g (1,05 mmoles) de 4 β -chloroacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine obtenu à l'exemple 1, dans un mélange de 2,5 mL d'éthanol et de 1 mL d'acide chlorhydrique 1N est porté à 80°C sous agitation. On ajoute en une fois 0,12 g (1,57 mmoles) de thiourée. On laisse agiter à cette
10 température pendant 9 heures durant laquelle on observe une dissolution puis une reprecipitation. Le milieu réactionnel refroidi est filtré, rincé avec de l'éthanol et de l'éther diisopropylique. Le solide blanc obtenu est séché sous vide à 40°C pour donner 0,4 g du composé de formule 1 sous sa forme chlorhydrate correspondant à un rendement molaire de 90%.

15 Point de fusion : F >260°C

Exemple 4 : Préparation de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine (formule 1) – Méthode avec éthanol : eau : acide acétique (5:1:1) – second procédé selon l'invention, 1^{ère} variante, deuxième alternative.

20

Tableau 1 : Entrée 4.

Une suspension de 0,5g (1,05 mmoles) de 4 β -chloroacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine obtenu à l'exemple 1, dans un mélange de 2,5 mL d'éthanol, 0,5 mL d'eau et de 0,5 mL d'acide acétique glacial est porté à 80°C
25 sous agitation. On ajoute en une fois 0,12 g (1,57 mmoles) de thiourée. On laisse agiter à cette température pendant 10 heures durant laquelle on observe une dissolution puis une reprecipitation. Le milieu réactionnel refroidi est filtré, rincé avec de l'éthanol et de l'éther diisopropylique. Le solide blanc obtenu est séché sous vide à 40°C pour donner 0,27 g du composé de formule 1 sous sa forme
30 chlorhydrate correspondant à un rendement molaire de 60%.

Point de fusion : F >260°C.

Exemple 5 : Préparation de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine (formule 1) – Méthode avec solvant (DMA, dioxane) / eau / acide acétique – second procédé selon l'invention, 2^{ème} variante.

5

Tableau 1 : Entrée 5.

Une suspension de 0,5g (1,05 mmoles) de 4 β -chloroacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine obtenu à l'exemple 1, dans un mélange de 2,5 mL de dioxane ou de DMA, 0,5 mL d'eau et de 0,5 mL d'acide acétique glacial est porté
10 à 80°C sous agitation. On ajoute en une fois 0,12 g (1,57 mmoles) de thiourée. On laisse agiter à cette température pendant 5 à 6 heures durant laquelle on observe une dissolution puis une reprecipitation. Le milieu réactionnel refroidi est filtré, rincé avec du 2-propanol et de l'éther diisopropylique. Le solide blanc obtenu est
15 séché sous vide à 40°C pour donner 0,31 g du composé de formule 1 sous sa forme chlorhydrate correspondant à un rendement molaire de 70%.

Point de fusion : F >260°C

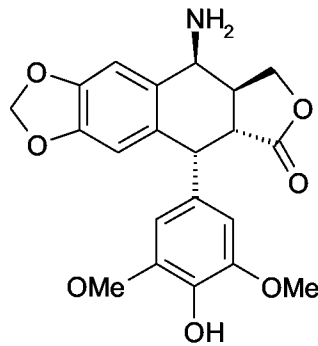
Les résultats des essais de l'exemple comparatif et des exemples 2 à 5 sont rassemblés dans le tableau 1 suivant :

Entrée	Conditions	Temps de réaction	Rendement en composé 1	Pureté
1	Ethanol/acide acétique (5/1)	10h	<10% non isolé évaluation CCM	Présence de matière 1 ^{ère} , d'intermédiaire réactionnel, de produits de dégradation
2	Acide acétique glacial pur à 80°C	2h	93%	> 95%
3	Ethanol/acide chlorhydrique 1N	9h	90%	95%
4	Ethanol/eau/acide acétique (5/1/1)	10h	60%	95%
5	Solvant : dioxane ou DMA/acide acétique/eau (5/1/1)	5-6h	70%	95%

Le tableau 1 montre l'avantage important de l'utilisation de l'acide acétique glacial pur à 80°C avec un temps de réaction court de 2h pour fournir le produit recherché avec un excellent rendement dans un état de pureté très satisfaisant pour une utilisation ultérieure en synthèse de composés anticancéreux.

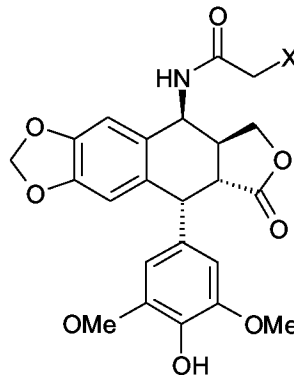
Revendications

1. Procédé de synthèse de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de
5 formule 1



caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :

- a) réaction, dans un acide faible pur, sans autre solvant, à une température
supérieure à la température ambiante, de la thiourée avec la 4 β -
10 halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 3



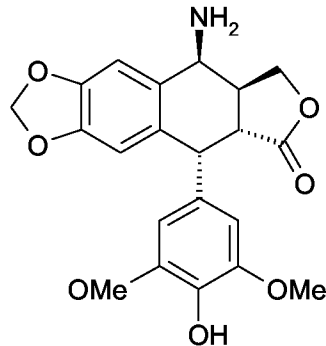
dans laquelle X représente un atome d'halogène choisi dans le groupe constitué
par le chlore, le brome et l'iode, avantageusement le chlore ;

- b) récupération de la 4 β -amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine.

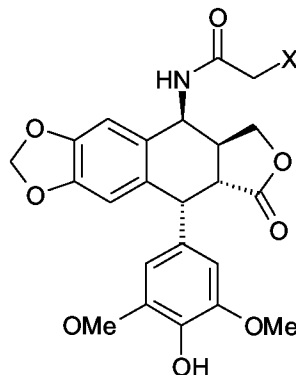
15

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'acide faible pur est un
acide carboxylique de formule 5 R-COOH, dans laquelle R représente un
hydrogène ou un radical alkyle en C₁-C₂, en particulier l'acide acétique.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que, lors de l'étape a), le milieu réactionnel est chauffé à une température comprise entre 60 et 100°C.
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que, lors de l'étape a), la 4β-halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine est mise en contact avec l'acide faible pur avant ajout de la thiourée.
5. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le temps de réaction de l'étape a) est compris entre 1 et 3 heures.
6. Procédé de synthèse de la 4β-amino-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 1



- 15 caractérisé en ce qu'il comprend les étapes successives suivantes :
- i) réaction, dans un mélange d'acide, d'eau et de solvant organique, à une température supérieure à la température ambiante, de la thiourée avec la 4β-halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine de formule 3



dans laquelle X représente un atome d'halogène choisi dans le groupe constitué par le chlore, le brome et l'iode, avantageusement le chlore ;

ii) récupération de la 4 β -amino-4'-déméthylépipodophyllotoxine.

- 5 7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que, lors de l'étape i), le milieu réactionnel est chauffé à une température comprise entre 60 et 100°C.
8. Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que, lors de l'étape i), la 4 β -halogénoacétamido-4'-déméthyl-4-desoxypodophyllotoxine est mise en contact
10 avec le mélange d'acide, d'eau et de solvant organique avant ajout de la thiourée.
9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisé en ce que le solvant organique est un solvant organique hydrosoluble, avantageusement choisi dans le groupe constitué par les éthers cycliques, en particulier le dioxane,
15 les alcools, en particulier l'éthanol, et le N,N-diméthylacétamide, le diméthylformamide, la N-méthylpyrrolidone.
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que le solvant est l'éthanol.
- 20 11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'acide est un acide fort, en particulier choisi dans le groupe constitué par l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique et l'acide phosphorique.
12. Procédé selon l'une quelconque des revendication 6 à 10, caractérisé en ce que
25 l'acide est un acide faible, en particulier un acide carboxylique de formule 5 R-COOH, dans laquelle R représente un hydrogène, un radical alkyle en C₁-C₂, de préférence l'acide acétique.
13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que le rapport
30 volumétrique éthanol ou dioxane ou N,N-diméthylacétamide, diméthylformamide, N-méthylpyrrolidone / eau / acide acétique est de 5/1/1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/064420A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D493/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KAMAL A ET AL: "Synthesis of 4-beta-Amido and 4-beta-Sulphonamido Analogues of Podophyllotoxin as Potential Antitumor Agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 11, no. 23, 17 November 2003 (2003-11-17), pages 5135-5142, XP002281030 ISSN: 0968-0896 cited in the application Scheme 1 ----- -/--	1-15

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- * & * document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 September 2006

Date of mailing of the international search report

14/09/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Uselli, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2006/064420

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	MASAKI M ET AL: "A new method for the removal of chloroacetyl groups" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 90, 31 July 1968 (1968-07-31), pages 4508-4509, XP002397159 the whole document -----	1-15
A	JIRGENSONS A ET AL: "A practical synthesis of tert-alkylamines via the ritter reaction with chloroacetonitrile" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 12, 2000, pages 1709-1712, XP002375279 ISSN: 0039-7881 cited in the application the whole document -----	1-15

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/EP2006/064420

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
 INV. C07D493/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

 Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
 C07D

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	KAMAL A ET AL: "Synthesis of 4-beta-Amido and 4-beta-Sulphonamido Analogues of Podophyllotoxin as Potential Antitumor Agents" BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY, ELSEVIER SCIENCE LTD, GB, vol. 11, no. 23, 17 novembre 2003 (2003-11-17), pages 5135-5142, XP002281030 ISSN: 0968-0896 cité dans la demande Scheme 1 ----- -/--	1-15

 Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

 Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

E document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

L document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

O document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

P document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

T document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

X document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

Y document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

& document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

1 septembre 2006

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/09/2006

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

 Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Usuelli, A

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	MASAKI M ET AL: "A new method for the removal of chloroacetyl groups" JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 90, 31 juillet 1968 (1968-07-31), pages 4508-4509, XP002397159 le document en entier -----	1-15
A	JIRGENSONS A ET AL: "A practical synthesis of tert-alkylamines via the ritter reaction with chloroacetonitrile" SYNTHESIS, GEORG THIEME VERLAG, STUTTGART, DE, no. 12, 2000, pages 1709-1712, XP002375279 ISSN: 0039-7881 cité dans la demande le document en entier -----	1-15