

(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
21 août 2014 (21.08.2014)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2014/125233 A2

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 211/22 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2014/050314

(22) Date de dépôt international :
14 février 2014 (14.02.2014)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1351253 14 février 2013 (14.02.2013) FR
61/764,636 14 février 2013 (14.02.2013) US

(71) Déposant : GALDERMA RESEARCH & DEVELOPMENT [FR/FR]; 2400 Route des Colles, Les Templiers, F-06410 Biot (FR).

(72) Inventeurs : BOITEAU, Jean-Guy; 136 B chemin du Ribas, F-06560 Valbonne (FR). MUSICKI, Branislav; 15, rue Verdi, bâtiment B, F-06000 Nice (FR).

(74) Mandataires : TEZIER HERMAN, Béatrice et al.; Becker & Associates, 25, rue Louis le Grand, F-75002 Paris (FR).

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

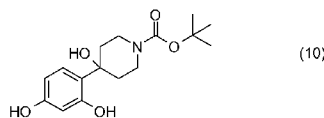
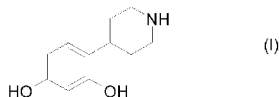
(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport (règle 48.2.g))

(54) Title : METHOD FOR SYNTHESISING 4-PIPERIDIN-4-YL-BENZENE-1,3-DIOL AND THE SALTS OF SAME AND NOVEL COMPOUND TERT-BUTYL 4-(2,4-DIHYDROXY-PHENYL)-4-HYDROXY-PIPERIDINE-1-CARBOXYLATE

(54) Titre : PROCÉDÉ DE SYNTHÈSE DE 4-PIPERIDIN-4-YL-BENZÈNE-1,3-DIOL ET DE SES SELS ET NOUVEAU COMPOSÉ 4-(2,4-DIHYDROXY-PHÉNYL)-4-HYDROXY-PIPERIDINE-1-CARBOXYLATE DE TERT-BUTYLE



(57) Abstract : The present invention relates to a method for synthesising 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol of the following formula (I); and the pharmaceutically acceptable salts thereof, as well as to tert-butyl 4-(2,4-dihydroxy-phenyl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylate as a novel intermediate compound.

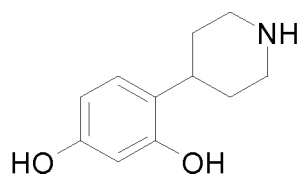
(57) Abrégé : La présente invention se rapporte à un procédé de synthèse du 4-piperidin-4-yl-benzène-1,3-diol de formule (I) suivante; et de ses sels pharmaceutiquement acceptable ainsi qu'au 4-(2,4-dihydroxy-phényl)-4-hydroxy-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle comme nouveau composé intermédiaire



WO 2014/125233 A2

Procédé de synthèse de 4-piperidin-4-yl-benzène-1,3-diol et de ses sels et nouveau composé 4-(2,4-dihydroxy-phényl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylate de tert-butyle

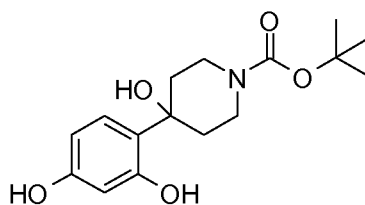
La présente invention se rapporte à un procédé de synthèse du 4-piperidin-4-yl-benzène-1,3-diol de formule (I) suivante:



(I)

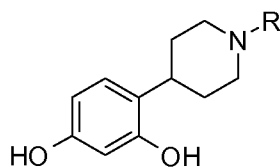
et de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

La présente invention concerne également le composé 4-(2,4-dihydroxy-phényl)-4-hydroxy-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle de formule (10)



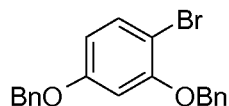
(10)

La synthèse de composés analogues à ceux du composé (I) ci-dessus, et répondant à la formule générale suivante :



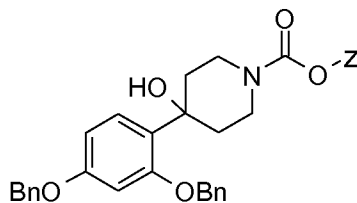
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un radical $-COR^1$ a été décrite dans la demande de brevet WO 2010/063774. Cette synthèse est réalisée en six étapes (figure 1).

Dans la première étape de ce procédé (figure 1), le 2,4-dibenzyloxy bromobenzène (1) [X=Br ; Y=H],



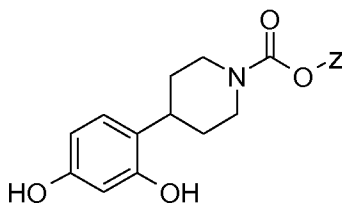
(1)

réagit en présence de butyllithium avec des azacycloalkanones de formule générale (2) pour fournir des alcools benzyliques correspondants de formule générale (3)



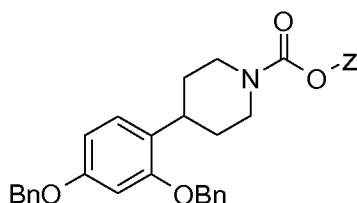
(3)

- 5 La fonction alcool du composé (3) est ensuite éliminée par une étape de réduction mais ces conditions réductrices provoquent également la déprotection des fonctions phénol (élimination du groupement protecteur benzyle) et donnent le composé (4).



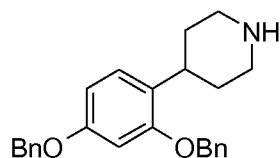
(4)

- 10 Cette étape de réduction représente un inconvénient dans cette synthèse, car les fonctions phénols du composé 4 doivent à nouveau être protégées dans l'étape suivante pour conduire au composé (5)



(5)

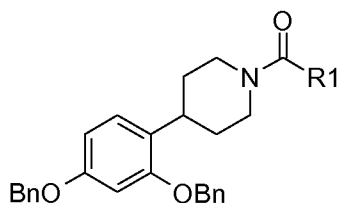
avant de pouvoir éliminer spécifiquement le groupement protecteur carbamate sur l'azote du composé (5) et obtenir le composé (6).



(6)

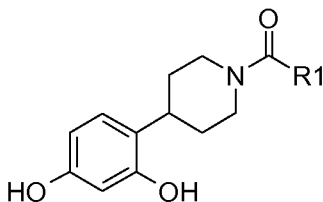
- 15 A partir de ce composé (6), un groupement acyle -COR¹ est introduit sur l'azote libre pour conduire au composé (7).

3



(7)

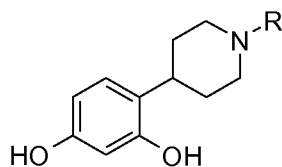
Enfin, une dernière étape de déprotection (débenzylation) des fonctions phénols permet de fournir les composés de formule (II).



(II)

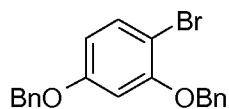
5 Au total, cette synthèse nécessite deux étapes de déprotection des fonctions phénols (étapes 2 et 6), une étape de déprotection de la fonction azotée (étape 4) et une étape de protection des fonctions phénols (étape 3) pour obtenir les composés de formule (I). Cette succession d'étapes de protection et de déprotection constitue donc un inconvénient majeur de la synthèse telle que décrite dans la demande WO 2010/063774, ledit inconvénient ne
10 permettant pas de transposer cette synthèse à un stade industriel.

La demande de brevet WO 2011/070080 décrit également une synthèse de composés analogues au composé (I) ci-dessus, composés répondant à la formule générale suivante :



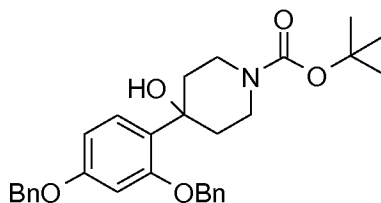
15 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, ou un radical $-SO_2R^1$. Cette synthèse est réalisée en quatre étapes (figure 2).

Dans la première étape du procédé tel que décrit dans la demande de brevet WO
20 2011/070080 (figure 2), le 2,4-dibenzoyloxy bromobenzène (1) [$X=Br$; $Y=H$],



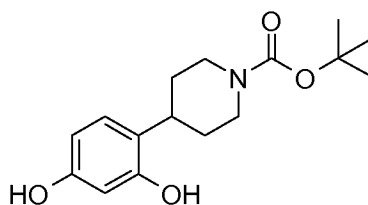
(1)

réagit en présence de butyllithium avec des azacycloalkanones de formule générale (2) pour fournir les alcools benzyliques correspondants de formule générale (3)



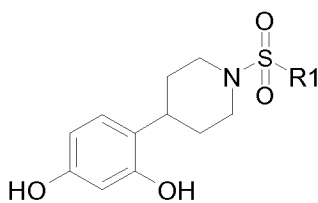
(3)

5 Lors de l'étape suivante, les conditions réductrices utilisées réduisent à la fois, la fonction alcool, et déprotègent les fonctions phénols pour conduire au composé (4).



(4)

10 Cette synthèse nécessite encore deux étapes à partir du composé (4) pour fournir les composés de formule (III)

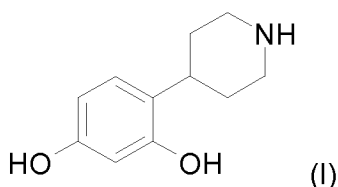


(III)

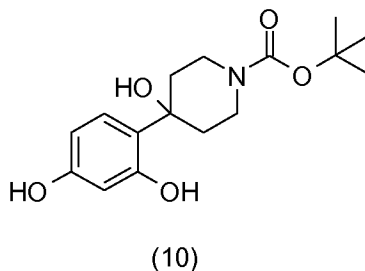
15 Dans le cadre du développement de composés de formule (II) ou (III), il existe un besoin de disposer d'une méthode simple et économique, permettant de préparer en peu d'étapes, et dans des conditions de sécurité le 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol de formule (I) tout en évitant les inconvénients mentionnés ci-dessus.

20 La présente invention vise donc à résoudre les problèmes cités ci-dessus en proposant un procédé de synthèse en deux étapes du 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol de formule (I) ou de ses sels, facilement transposable à l'échelle industrielle.

L'objet de la présente invention est relatif à un procédé de synthèse du 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol répondant à la formule générale (I) et de ses sels



caractérisé en ce que le composé répondant à la formule générale (10)



5

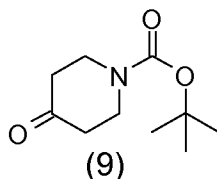
réagit d'abord avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur à base de palladium dans un solvant polaire, et qu'il réagit ensuite avec un acide minéral ou organique.

De préférence, le solvant polaire est choisi dans le groupe comprenant les alcools comme le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol par exemple, les acides carboxyliques comme l'acide acétique par exemple, les esters comme l'acétate d'éthyle par exemple, les éthers comme le tetrahydrofuranne par exemple, l'eau et un mélange de ces solvants. Avantageusement, le solvant polaire est un alcool choisi parmi le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol.

De préférence, le catalyseur à base de palladium est choisi dans le groupe constitué par le palladium sur charbon, l'hydroxyde de palladium et l'acétate de palladium.

De préférence, la pression d'hydrogène utilisée dans le procédé de l'invention est comprise entre 1 et 10 bars.

Dans un mode de réalisation particulier, le composé répondant à la formule générale (10) est obtenu en faisant réagir du résorcinol avec l'azacycloalkone de formule (9)



en présence d'une base et dans un solvant polaire.

De préférence, le solvant polaire est choisi dans le groupe comprenant l'eau et les alcools, de préférence le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le n-butanol et le tert-butanol.

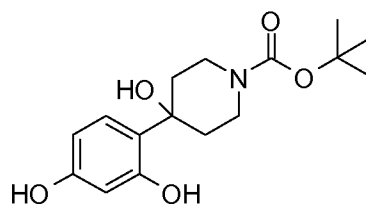
De préférence la base est choisie dans le groupe comprenant l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, les alcoolates de métaux, de préférence le

méthanolate de sodium, le tertio-butylate de sodium, le tertio-butylate de potassium ou le tertio-butylate de lithium.

De préférence, le résorcinol et l'azacycloalkanone (9) sont utilisés dans un rapport molaire résorcinol/azacycloalkanone compris entre 1 et 8.

5

Un autre objet de l'invention concerne le 4-(2,4-dihydroxy-phényl)-4-hydroxy-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle de formule (10)



(10)

10 Tel qu'illustré à la figure 3, le nouveau procédé de synthèse du 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol (I), objet de la présente invention, est une synthèse courte comprenant 2 étapes.

Cette nouvelle voie de synthèse utilise le résorcinol (8) comme produit de départ, ce
15 qui, économiquement, est très avantageux comparé au prix du 2,4-dihydroxy bromobenzene (1) utilisé dans les synthèses décrites dans les demandes WO 2010/063774 et WO 2011/070080.

La première étape de cette nouvelle voie de synthèse est une étape originale de
20 couplage du résorcinol (8) avec l'azacycloalkanone (9) en présence d'une base. La base utilisée est choisie de préférence dans le groupe comprenant l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, les alcoolates de métaux comme le méthanolate de sodium, le tertio-butylate de sodium ou encore le tertio-butylate de potassium ou encore le tertio-butylate de lithium par exemple. Cette étape est réalisée dans
25 un solvant polaire, de préférence dans l'eau ou dans des alcools ou encore dans un mélange de ces solvants et permet d'obtenir directement le composé (10). Les alcools sont choisis de préférence dans le groupe comprenant le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le n-butanol et encore le tert-butanol.

Lors de cette première étape, un excès de résorcinol (8) est de préférence utilisé
30 pour réagir sur l'azacycloalkanone (9). Plus spécifiquement, le rapport molaire résorcinol (8) / azacycloalkanone (9) est compris entre 1 et 8 et, de préférence, entre 2 et 4.

La température à laquelle est effectuée cette étape de couplage représente un autre avantage de cette nouvelle voie de synthèse. En effet, cette première étape est réalisée à température ambiante, dans l'eau ou dans les alcools, ce qui permet d'éviter l'étape cryogénique (-78°C) des procédés divulgués dans WO 2010/063774 et dans WO 2011/070080. D'autre part, l'intermédiaire réactionnel (10) de cette première étape, est obtenu sous forme cristalline et permet de s'affranchir des étapes de purification. Ainsi, les techniques de séparation sur colonne de chromatographie pour isoler l'intermédiaire (10) ne sont pas nécessaires, ce qui constitue un autre avantage pour la transposition de ce procédé à une échelle industrielle.

La seconde étape de cette nouvelle voie de synthèse est une réaction d'hydrogénation de l'intermédiaire (10) pour obtenir le 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol (I).

L'hydrogénation de l'intermédiaire (10) est réalisée dans un solvant polaire. Les solvants polaires préférés sont choisis dans le groupe comprenant les alcools comme le méthanol par exemple, les acides carboxyliques comme l'acide acétique par exemple, les esters comme l'acétate d'éthyle par exemple, les éthers comme le tétrahydrofurane par exemple, l'eau et un mélange de ces solvants. Les alcools sont choisis de préférence dans le groupe comprenant le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol. L'hydrogénation est réalisée en présence d'un catalyseur à base de palladium. Les catalyseurs préférés sont choisis dans le groupe constitué par le palladium sur charbon, l'hydroxyde de palladium, l'acétate de palladium, ou encore tout autre catalyseur de réduction connu de l'homme du métier. La pression d'hydrogène utilisée est comprise entre 1 et 10 bars et de préférence entre 3 et 7 bars.

Cette étape présente l'avantage de pouvoir générer le 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol (I) sous forme de sel après addition d'un acide minéral ou organique dans le milieu réactionnel. Le groupement carbamate de tertbutyle protégeant l'azote du composé (10) est alors clivé *in situ* par l'acide minéral ou organique pour fournir le 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol (I) sous forme de sel.

Les acides minéraux utilisés pour obtenir une forme saline du 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol (I) sont choisis dans le groupe comprenant l'acide chlorhydrique, et l'acide sulfurique par exemple.

Les acides organiques utilisés pour obtenir une forme saline du 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol (I) sont choisis dans le groupe comprenant l'acide trifluorométhane sulfonique, et l'acide trifluoroacétique.

Ce procédé présente donc l'avantage de fournir le 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol (I) ou un de ses sels en un maximum de 2 étapes réactionnelles et est donc beaucoup plus facilement transposable à l'échelle industrielle que les procédés de l'art antérieur.

5 **Description des Figures**

Figure 1 : Préparation des composés de formule (II) décrite dans WO 2010/063774

Figure 2 : Préparation des composés de formule (III) décrite dans WO 2011/070080

Figure 3: Procédé de préparation du composé de l'invention de formule (I) et de ses sels.

10 **Exemples**

Les exemples suivants sont maintenant présentés en vue d'illustrer le procédé tel que décrit précédemment. Ces exemples qui illustrent le procédé de l'invention ne sont pas limitatifs.

Exemple 1: Chlorhydrate de 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol

15

Etape 1:

Ester tert-butylique de l'acide 4-(2,4-dihydroxy-phenyl)-4-hydroxy-piperidine-1-carboxylique.

20 Dans un réacteur de 4 litres équipé d'un agitateur mécanique et d'un thermomètre, on place du résorcinol (371.25 g) dans du tert-butanol (2 L) à température ambiante. A ce mélange hétérogène, on ajoute ensuite du tert-butoxyde de potassium (378,0 g) pendant 5 min. La température s'élève à 55°C et le mélange réactionnel devient noir. La réaction est agitée pendant 30 min permettant au mélange de refroidir à 38°C. Ensuite, on ajoute de la 4-oxo-
25 pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle (167,9 g) pendant 2 à 3 minutes dans le mélange réactionnel. L'ajout est endothermique, abaissant la température à 35°C. La réaction est ensuite agitée pendant 1h jusqu'à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite ajouté à une solution de NaH₂PO₄ (700 g) dans l'eau (5 L) et la phase aqueuse est ensuite extraite avec 4 litres d'un mélange Acétate d'éthyle/heptane (1/1). La phase organique est
30 séparée et lavée avec de l'eau (10 x 5 L). Cette opération est réalisée jusqu'à disparition complète du résorcinol de la phase aqueuse (Contrôle par CCM). La phase organique est ensuite séchée sur Na₂SO₄ et les solvants sont évaporés pour donner 263 g de résidu. Le résidu est dissout dans un minimum de dichlorométhane et est filtré sur un patch de gel silice en utilisant avec d'un mélange Acétate d'éthyle/heptane (1/1). Après évaporation du solvant
35 (concentration), un solide commence à cristalliser lentement. Au bout de 30 minutes, 117 g de 4-(2,4-dihydroxy-phényl)-4-hydroxy-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle sont obtenus. (Rdt = 45%).

RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1.40 (s, 9H); 1.52 (d, J = 12.8 Hz, 2 H); 2.10 (m, 1H); 3.08 (sl, 2H); 3.79 (sl, 2H); 5.35 (sl, 1H); 6.17 (dd, J = 2.4 Hz, 8.3 Hz, 1H); 6.21 (d, J = 2.4Hz, 1H); 7.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 9.09 (sl, 1H); 9.47 (sl, 1H).

Etape 2:

Chlorhydrate de 4-Piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol

Dans un réacteur d'hydrogénation de 1L, on dissout 70 g de 4-(2,4-dihydroxy-phényl)-4-hydroxy-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle (0,226 mol) dans 500 ml d'acide acétique glacial avec 4 g de palladium/C (Pd/C) à 10% et le mélange est hydrogéné à 5 bars et à 35°C pendant 3 heures. Au cours de l'hydrogénation, la température s'élève à 65°C. Après 3 h, 500 ml d'acétate éthylique sont ajoutés au mélange réactionnel et la solution est filtrée sur célite. Sur ce filtrat, on ajoute ensuite, goutte à goutte, 150 ml d'une solution 4M HCl dissouts dans l'acétate d'éthyle et, après 2 heures d'agitation, le précipité formé est filtré, permettant d'obtenir 36 g de chlorhydrate de 4-pipéridin-4-yl-benzène-1,3-diol sous forme de cristaux blancs.

Rdt = 69%

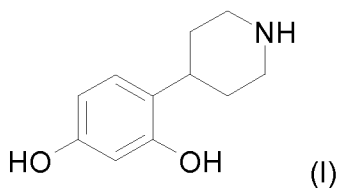
RMN ¹H (DMSO D6, 400 MHz): 1.80 (m, 4H); 2.92 (m, 3H); 3.28 (d, J = 12 Hz, 2H); 6.18 (dd, J = 2.4 Hz, 8.3 Hz, 1H); 6.34 (d, J = 2.4Hz, 1H); 6.77 (d, J = 8.2 Hz, 1H); 8.93 (sl, 1H); 9.10 (sl, 1H); 9.36 (s, 1H).

RMN ¹³C (DMSO D6, 100 MHz) : 28.3; 32.4; 43.8; 102.5; 106.1; 121.1; 126.5; 155.3; 156.5.

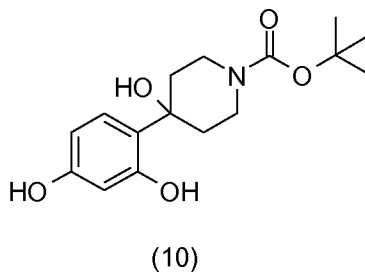
REVENDEICATIONS

1. Procédé de synthèse du 4-piperidin-4-yl-benzene-1,3-diol répondant à la formule générale (I) et de ses sels

5

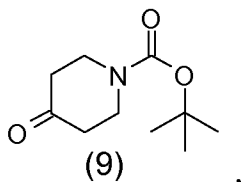


caractérisé en ce que le composé répondant à la formule générale (10)



10 réagit d'abord avec de l'hydrogène en présence d'un catalyseur à base de palladium dans un solvant polaire, et qu'il réagit ensuite avec un acide minéral ou organique.

2. Procédé de synthèse selon la revendication 1 caractérisé en ce que le composé répondant à la formule générale (10) est obtenu en faisant réagir du résorcinol avec
15 l'azacycloalkanone de formule (9)



en présence d'une base et dans un solvant polaire.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant polaire est choisi dans
20 le groupe comprenant les alcools, de préférence le méthanol, les acides carboxyliques, de préférence l'acide acétique,, les esters, de préférence l'acétate d'éthyle, les éthers de préférence le tétrahydrofurane, l'eau et un mélange de ces solvants.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que les alcools sont choisis dans le
25 groupe comprenant le méthanol, l'éthanol et l'isopropanol.

5. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le solvant polaire est choisi dans le groupe comprenant l'eau et les alcools, de préférence le méthanol, l'éthanol, l'isopropanol, le n-butanol et le tert-butanol.

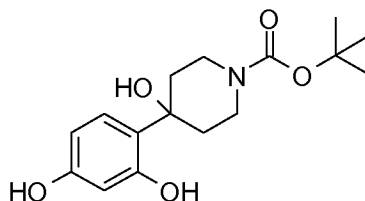
6. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que la base est choisie dans le groupe comprenant l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de lithium, les alcoolates de métaux, de préférence le méthanolate de sodium, le tertio-butylate de sodium, le tertio-butylate de potassium, ou le tertio-butylate de lithium.

7. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que le catalyseur à base de palladium est choisi dans le groupe constitué par le palladium sur charbon, l'hydroxyde de palladium et l'acétate de palladium.

8. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que la pression d'hydrogène utilisée est comprise entre 1 et 10 bars.

9. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le résorcinol et l'azacycloalkanone (9) sont utilisés dans un rapport molaire résorcinol/azacycloalkanone compris entre 1 et 8.

10. 4-(2,4-dihydroxy-phényl)-4-hydroxy-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle de formule (10)



(10)

1/2

Figure 1

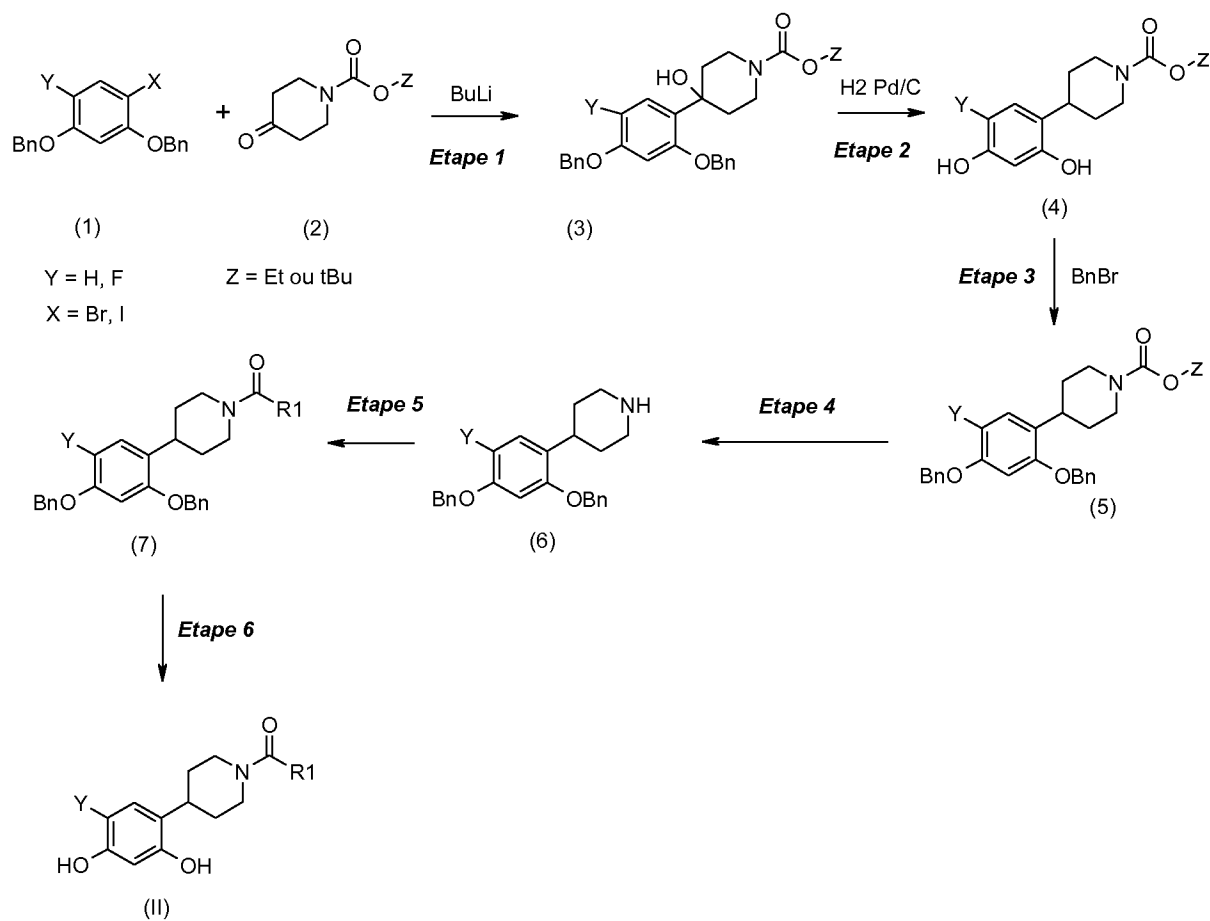
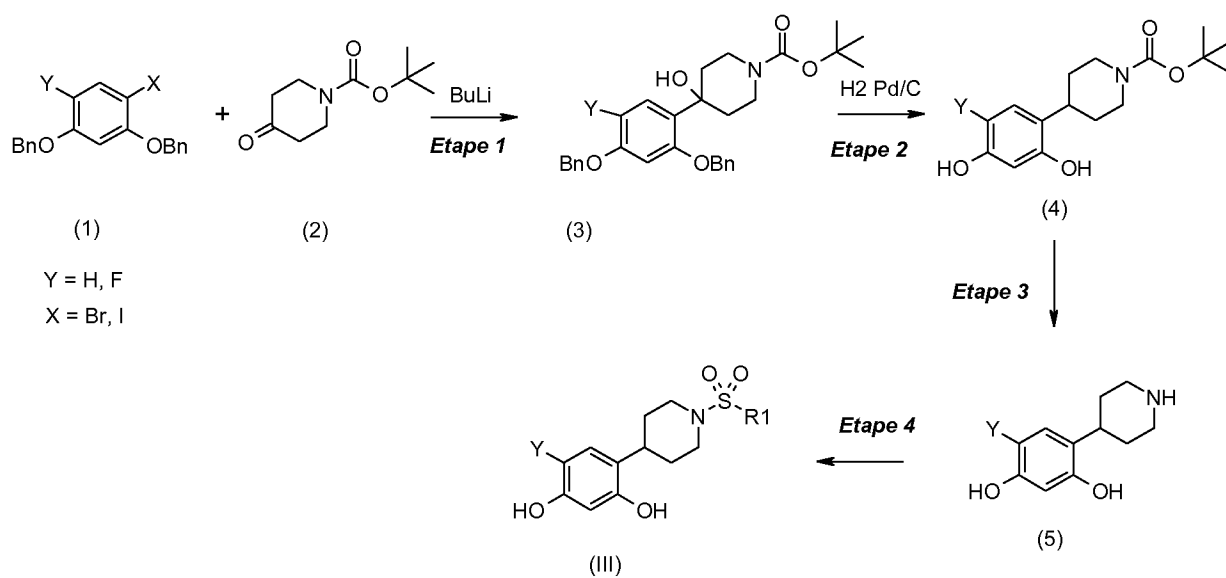


Figure 2



2/2

Figure 3

