



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2001/11/30

(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2002/06/06

(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2003/05/28

(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2001/003796

(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2002/044146

(30) Priorité/Priority: 2000/12/01 (00/15626) FR

(51) Cl.Int.⁷/Int.Cl.⁷ C07D 207/12

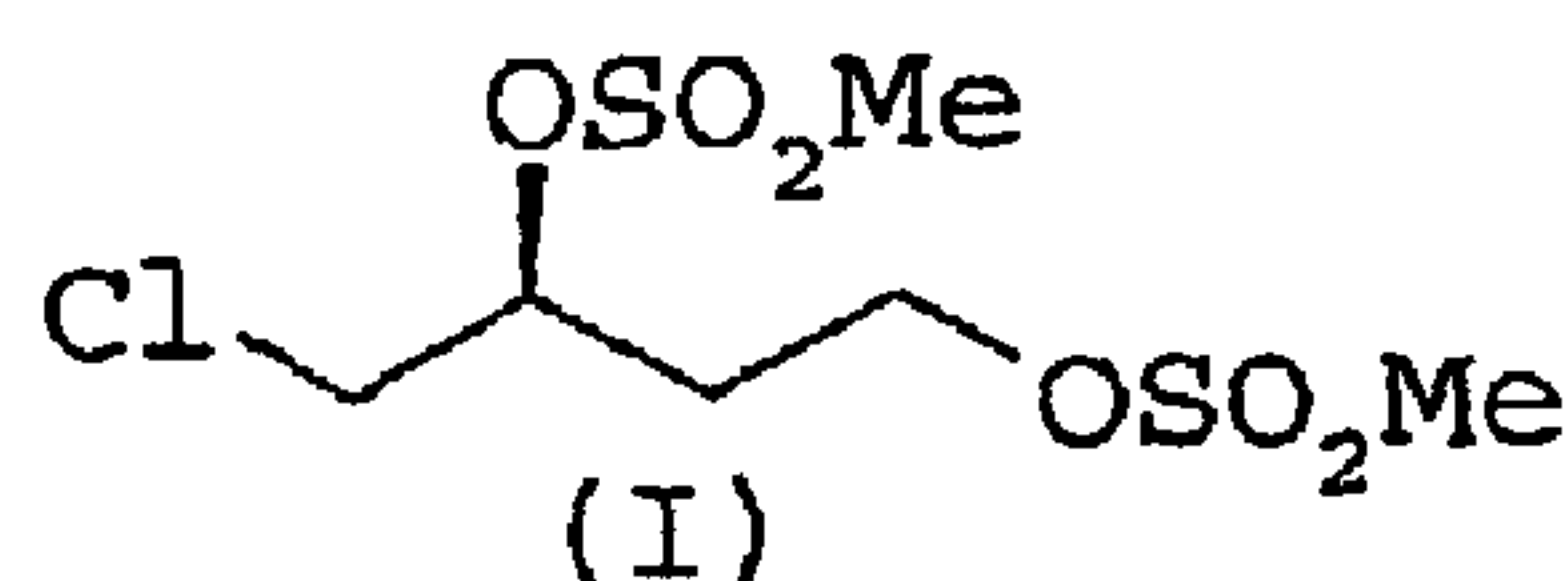
(71) Demandeur/Applicant:
PPG-SIPSY, FR

(72) Inventeurs/Inventors:
BULLIARD, MICHEL, FR;
LABOUE, BLANDINE, FR;
PLUVIE, JEAN-FRANCOIS, FR;
ROUSSIASSE, SONIA, FR;
PINTUS, TONY, FR

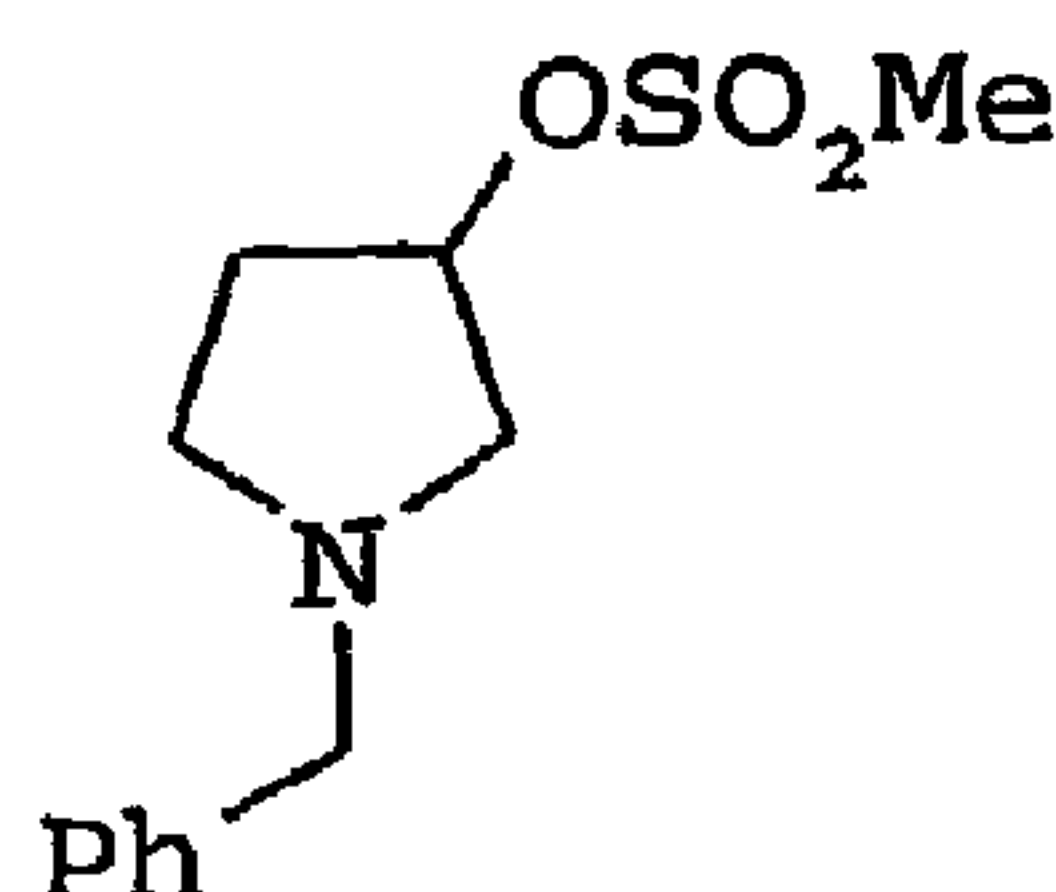
(74) Agent: GOWLING LAFLEUR HENDERSON LLP

(54) Titre : PROCEDE DE CYCLISATION POUR LA SYNTHESE DE COMPOSES DERIVES DE PYRROLIDINE

(54) Title: CYCLIZING METHOD FOR SYNTHESIS OF COMPOUNDS DERIVED FROM PYRROLIDINE



7 H 30
Rdt : 75



(57) Abrégé/Abstract:

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de dérivés de pyrrolidine substituée comprenant une réaction de cyclisation d'un composé de formule (I) en présence d'un catalyseur, d'une amine primaire et d'une base.



(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
6 juin 2002 (06.06.2002)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 02/44146 A1(51) Classification internationale des brevets⁷ :**C07D 207/12**

(21) Numéro de la demande internationale :

PCT/FR01/03796

(22) Date de dépôt international :

30 novembre 2001 (30.11.2001)

(25) Langue de dépôt :

français

(26) Langue de publication :

français

(30) Données relatives à la priorité :

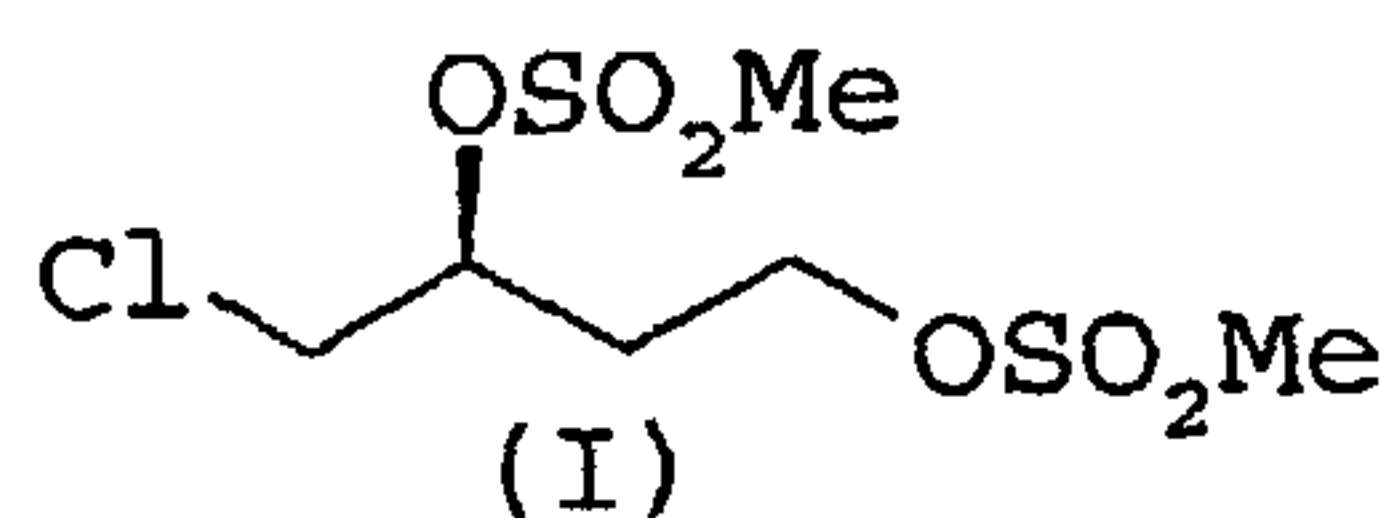
00/15626 1 décembre 2000 (01.12.2000) FR

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) : **PPG-SIPSY** [FR/FR]; Z.I. La Croix-Cadeau, F-49242 Avrille Cedex (FR).Angers (FR). **LABOUE, Blandine** [FR/FR]; Basclot, F-49440 Angrie (FR). **PLUVIE, Jean-François** [FR/FR]; 16, rue Lamarck, F-49000 Angers (FR). **ROUSSIASSE, Sonia** [FR/FR]; Chemin de la Petite Armoire, F-49000 Ecouflant (FR). **PINTUS, Tony** [FR/FR]; 10, rue du Prieuré, F-49080 Bouchemaine (FR).(74) Mandataires : **BREESE, Pierre** etc.; Breese-Majerowicz, 3, avenue de l'Opéra, F-75001 Paris (FR).(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet

[Suite sur la page suivante]

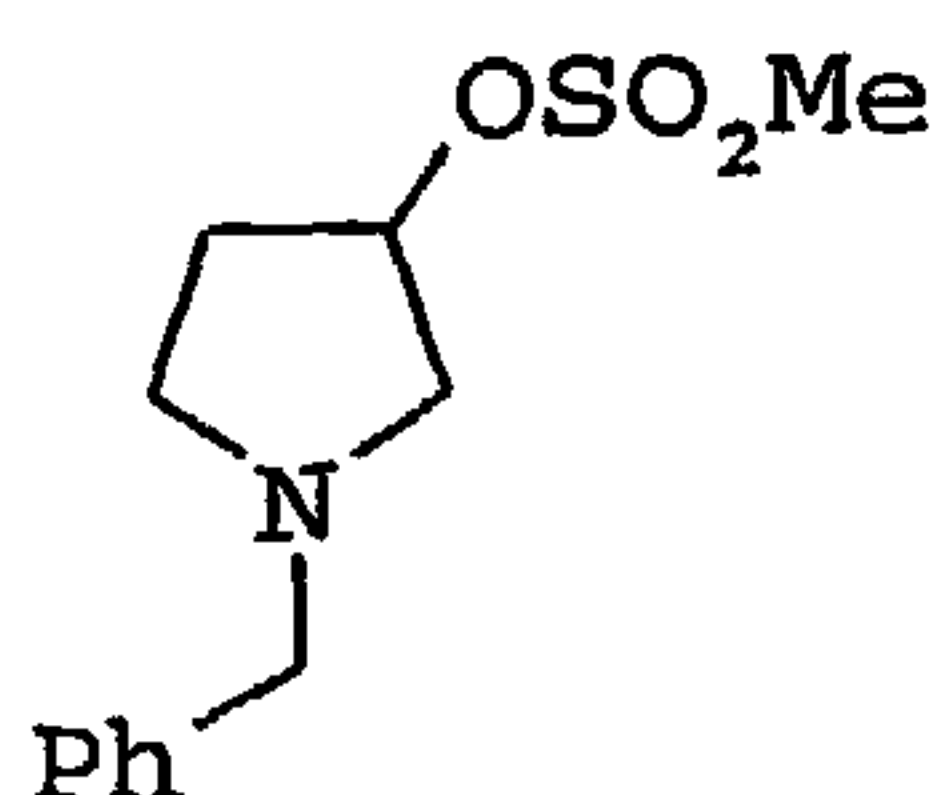
(54) Title: CYCLIZING METHOD FOR SYNTHESIS OF COMPOUNDS DERIVED FROM PYRROLIDINE

(54) Titre : PROCEDE DE CYCLISATION POUR LA SYNTHÈSE DE COMPOSÉS DÉRIVÉS DE PYRROLIDINE



(57) Abstract: The invention concerns a method for preparing substituted pyrrolidine derivatives which consists in a cyclization reaction of a compound of formula (I) in the presence of a catalyst, a primary amine and a base.

(57) Abrégé : La présente invention a pour objet un procédé de préparation de dérivés de pyrrolidine substituée comprenant une réaction de cyclisation d'un composé de formule (I) en présence d'un catalyseur, d'une amine primaire et d'une base.

7 H 30
Rdt : 75

WO 02/44146 A1

WO 02/44146 A1



européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

— avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues

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

PROCEDE DE CYCLISATION POUR LA SYNTHESE DE COMPOSES DERIVES DE PYRROLIDINE

La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés de pyrrolidine substituée, optiquement actifs ou non.

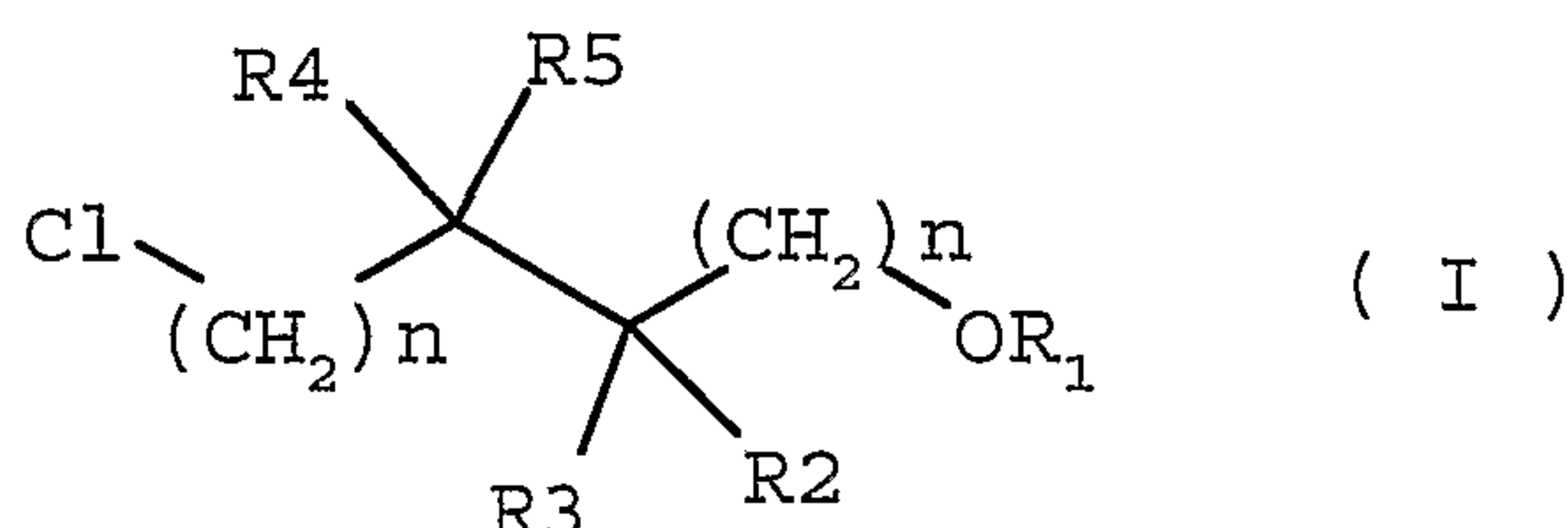
Les composés de pyrrolidine substituée optiquement actifs ou non, sont des intermédiaires essentiels pour la synthèse de principes actifs pharmaceutiques.

La préparation de composés de pyrrolidine substituée optiquement actifs ou non, nécessite au moins quatre étapes de synthèse.

Un procédé de préparation de ces composés, est envisagé par exemple par le brevet européen EP 452143 au nom de TAKASAGO. Ce procédé divulgue la préparation d'un composé 1-benzyl-3-hydroxypyrrolidine via une réaction de cyclisation d'un composé intermédiaire, le 4-chloro.3-hydroxy-1-méthylsulfonyloxy-butane avec le composé benzylamine, en présence de carbonate de sodium dans de l'éthanol.

Les inventeurs ont conçu un nouveau procédé de préparation de dérivés de la pyrrolidine substituée, optiquement actifs ou non, comportant une réaction de cyclisation qui met en œuvre un catalyseur et ne nécessite pas l'utilisation classique des composés intermédiaires dérivés de pyrrolidine hydroxylée. Le nombre d'étapes du procédé de préparation est ainsi réduit. En outre, le procédé de l'invention permet d'obtenir lesdits dérivés avec des rendements élevés, et de diminuer ainsi les coûts financiers de fabrication.

La présente invention a donc pour objet, un procédé de préparation de dérivés de pyrrolidine caractérisé en ce qu'il comprend une réaction de cyclisation d'un composé de formule (I) suivante :



dans laquelle :

R_1 représente un groupe mésyle, un groupe tosyle, un groupe nosyle, un groupe trityle,

R_2 et R_4 identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un groupe alkyloxy, un groupe aryloxy, un groupe mésyle, un groupe tosyle, un groupe nosyle, un groupe trityle, un groupe alkyle ou ensemble ils représentent une double liaison,

R_3 et R_5 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un groupe alkyloxy, un groupe aryloxy, un groupe mésyle, un groupe tosyle, un groupe nosyle, un groupe trityle, un groupe alkyle ou ensemble représentent un groupe cycloalkyle en C_{3-9} , saturé ou non ou un groupe aryle en C_{5-10} , lesdits groupes, cycloalkyle ou aryle, sont éventuellement substitués par un groupe alkyle en C_{1-5} , un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe alkoxy en C_{1-5} , et comportent éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tel que O, N, S, Si, et

n est un nombre entier égal à 1, 2 ou 3,

en présence de

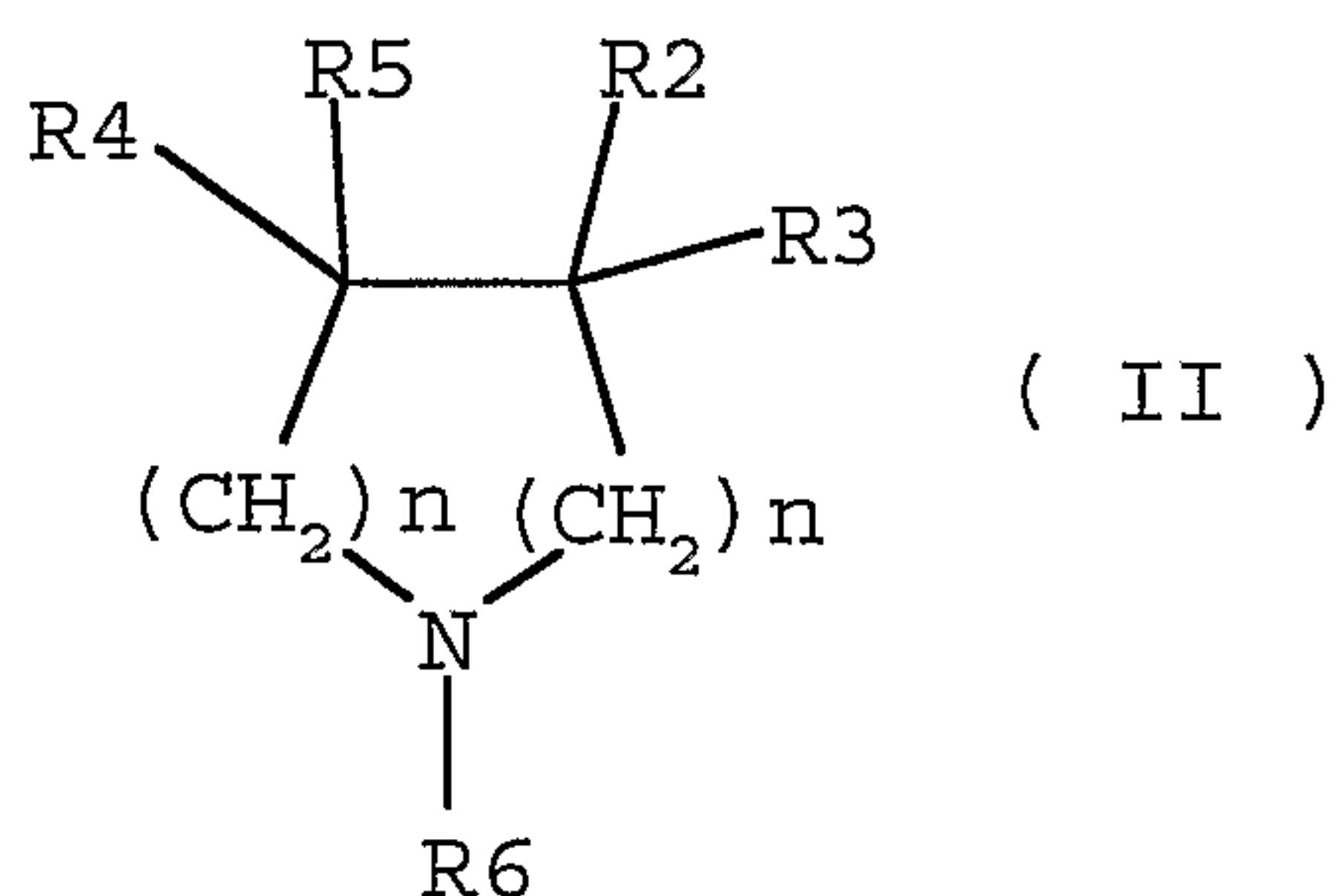
a) un catalyseur

b) une amine primaire de formule R_6NH_2

dans laquelle R_6 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle ou un groupe alkylaryle et

c) une base,

dans un solvant, pour obtenir le dérivé de pyrrolidine de formule (II) suivante :



dans laquelle :

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , et n ont les mêmes significations que dans la formule (I), et

R_6 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle ou un groupe alkylaryle.

Selon un mode préféré de mise en œuvre du procédé de l'invention, le catalyseur est choisi parmi un halogénure d'un métal alcalin, un halogénure d'ammonium ou un halogénure de phosphonium.

Tout préférentiellement le catalyseur est choisi parmi un iodure ou un bromure de sodium, un iodure ou un bromure de lithium, un iodure ou un bromure de potassium, un iodure ou un bromure de césium, un iodure ou un bromure de rubidium, un iodure ou un bromure d'ammonium ou de phosphonium, choisi parmi un iodure ou bromure d'ammonium, un iodure ou bromure de phenyltriméthylammonium, iodure ou bromure de tetrabutylammonium, iodure ou bromure de benzylammonium, iodure ou bromure de triméthylammonium, iodure ou bromure

de triphenylphosphine, un dibromure de triphenylphosphine, un dibromure de triphenylphosphite ou un fluorure de potassium.

Avantageusement, le procédé de l'invention comprend une réaction de cyclisation d'un composé de formule (I) dans lesquelles R_1 représente un groupe mésylate, R_2 représente un groupe mésylate et R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun un atome hydrogène pour obtenir un dérivé de pyrrolidine de formule (II), dans laquelle R_2 représente un groupe mésylate, R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène et R_6 représente un groupe benzyle.

Selon un mode de mise en œuvre particulier du procédé de l'invention, la base est choisie parmi la triéthylamine, la pyridine, la pipéridine, du NaOH, NaHCO_3 , KOH, KHCO_3 , ou un carbonate choisi parmi le carbonate de sodium, le carbonate de lithium, le carbonate de potassium, le carbonate de césium ou le carbonate de rubidium.

Le procédé de l'invention peut être effectué en présence de tout solvant approprié, isolé ou en mélange, capable de dissoudre le substrat et n'affectant pas la réaction.

De préférence le procédé de l'invention est effectué en présence de tout solvant choisi parmi l'eau, un hydrocarbure comme l'hexane, l'heptane, l'octane, le nonane, le décane, le benzène, le toluène et le xylène, un éther comme le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyethane, le diisopropyl éther et le diéthylène glycol diméthyl éther, un ester comme l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et le propionate d'éthyle, une cétone

comme l'acétone, le diisopropylcétone, le méthylisobutylcétone, le méthyléthylcétone et l'acétylacétone, un alcool comme le méthanol, l'éthanol, le n-propanol et l'iso-propanol, un nitrile comme l'acétonitrile, un halogénure d'alkyle comme le dichlorométhane, le chloroforme et le 1,2-dichloroethane, une amine comme la triéthylamine, le diisobutylamine, la N-methylpipéridine, l'ethyldiisopropylamine, la N-methylcyclohexylamine et la pyridine, un acide organique comme l'acide acétique, l'acide propionique et l'acide formique, un amide comme le formamide, le N,N-dimethylformamide, un sulfoxide comme le dimethylsulfoxide seul ou en mélange.

Tout préférentiellement, le procédé de l'invention met en œuvre comme solvant, l'eau, l'acétonitrile, le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'iso-propanol, l'acétone, le diisopropylcetone, le methylisobutylcétone, le methylethylcetone, l'acetylacétone, le formamide, le N,N-dimethylformamide, le dimethylsulfoxide, le tetrahydrofurane, le dioxane, le dimethoxyethane, le diisopropyl éther ou le diéthylène glycol diméthyl éther, seul ou en mélange.

Avantageusement dans le procédé de l'invention, la quantité de catalyseur utilisée par rapport à la quantité de composé de formule (I) est comprise entre 0,1 % et la stochiométrie.

Avantageusement la réaction de cyclisation selon le procédé de l'invention est effectuée à une température comprise entre 10°C et la température du reflux du solvant.

La durée de la réaction de cyclisation du procédé de l'invention est en général supérieure ou égale à 1 heure. En fonction de la nature du composé de formule (I), elle est, par exemple, comprise entre 1 heure et 70 heures.

L'invention a également pour objet l'utilisation d'un catalyseur dans un procédé de préparation d'un composé de formule (II) à partir d'un composé de formule (I).

Selon un mode de réalisation préféré, l'invention a aussi pour objet l'utilisation d'un catalyseur choisi parmi un halogénure d'un métal alcalin, d'ammonium ou de phosphonium, dans un procédé de préparation d'un composé de formule (I) à partir d'un composé de formule (II).

Tout préférentiellement l'invention a pour objet l'utilisation d'un catalyseur choisi parmi un iodure ou un bromure de sodium, un iodure ou un bromure de lithium, un iodure ou un bromure de potassium, un iodure ou un bromure de césium, un iodure ou un bromure de rubidium, un iodure ou bromure d'ammonium, un iodure ou bromure de phenyltrimethylammonium, un iodure ou bromure de tetrabutylammonium, un iodure ou bromure de benzylammonium, un dibromure de triphenylphosphine, un dibromure de triphenylphosphite ou un fluorure de potassium, dans un procédé de préparation d'un composé de formule (II) à partir d'un composé de formule (I).

La figure 1 indique de manière schématique l'obtention du composé intermédiaire de formule (I) et le procédé de préparation, par cyclisation de celui-ci, pour l'obtention du dérivé de pyrrolidine substituée de formule (II).

La présente invention sera mieux comprise la lecture des exemples qui suivent, illustrant, sans caractère limitatif, le procédé de préparation de dérivés de pyrrolidine substituée de l'invention.

Exemple 1 : Préparation du 4-chloro-1,3-butanediol, dimethanesulfonate ester (S).

Dans un réacteur de 50 l sont introduits 2,2 kg (17,66 moles) de 4-chloro-1,3-butanediol; 20 l de THF et 3,746 kg (37,086 moles).

On refroidit le milieu à environ 10 °C (+/- 3°C).

On introduit 4,044 kg (35,32 moles) de chlorure de méthanesulfonyle en maintenant la température du milieu réactionnel à la température de 10 °C (+/- 3°C).

Le milieu réactionnel est maintenu à une température de 22 °C (+/- 3°C) pendant 12 heures.

On refroidit le milieu réactionnel à 10 °C (+/- 3°C), et on ajoute 6,4 l d'une solution d'acide chlorhydrique à 36 %.

On maintient le milieu réactionnel durant une heure à 22 °C (+/- 3°C), puis on extrait par 3 fois avec 4,4 l de toluène.

On concentre les phases organiques.

On obtient 5,075 kg de produit à 78,2 % de pureté chimique.

Rdt: 80 %.

Spectre RMN ^1H :

4,9 à 5,0 ppm (m, 1H, CH(OSO₂Me)) ; 4,4 à 4,3 ppm (m, 2H, CH₂(OSO₂Me)) ; 3,7 à 3-8 ppm (m, 2H, CH₂Cl) ; 3,1 ppm (s, 3H, CH₃) ; 3,0 ppm (s, 3H, CH₃) ; 2,24 à 2,18 ppm (m, 2H, CH₂) .

Spectre RMN ^{13}C :

77-76 ppm (-C(OSO₂Me)-) ; 64 ppm (CH₂(OSO₂Me)) ; 45 ppm (CH₂Cl) ; 38-36,9 ppm (CH₃ du OSO₂Me) ; 31 ppm (CH₂) .

Exemple 2 : Préparation du 3-Pyrrolidinol, 1-(phenylmethyl)-, methanesulfonate (ester), (S)-.

Dans un ballon de 250 ml, on introduit 7,8 g (0.028 mol) du produit obtenu à l'exemple 1 ; 40 ml de THF ; 11,82 g (0,084 mole) de K₂CO₃ ; 0,94 g (5,7 10⁻³ mole) de iodure de potassium ; 3,97 g (0.0364 mole) de benzylamine et 15 ml d'eau.

On chauffe le milieu réactionnel au reflux pendant 7 heures 30 minutes. On ajoute 20 ml de toluène et on filtre le précipité.

Après une décantation, on extrait le filtrat avec 15 ml de toluène.

On concentre les phases toluéniques.

On obtient 9,5 g de produit.

Rdt: 77.5%

Spectre RMN ^1H :

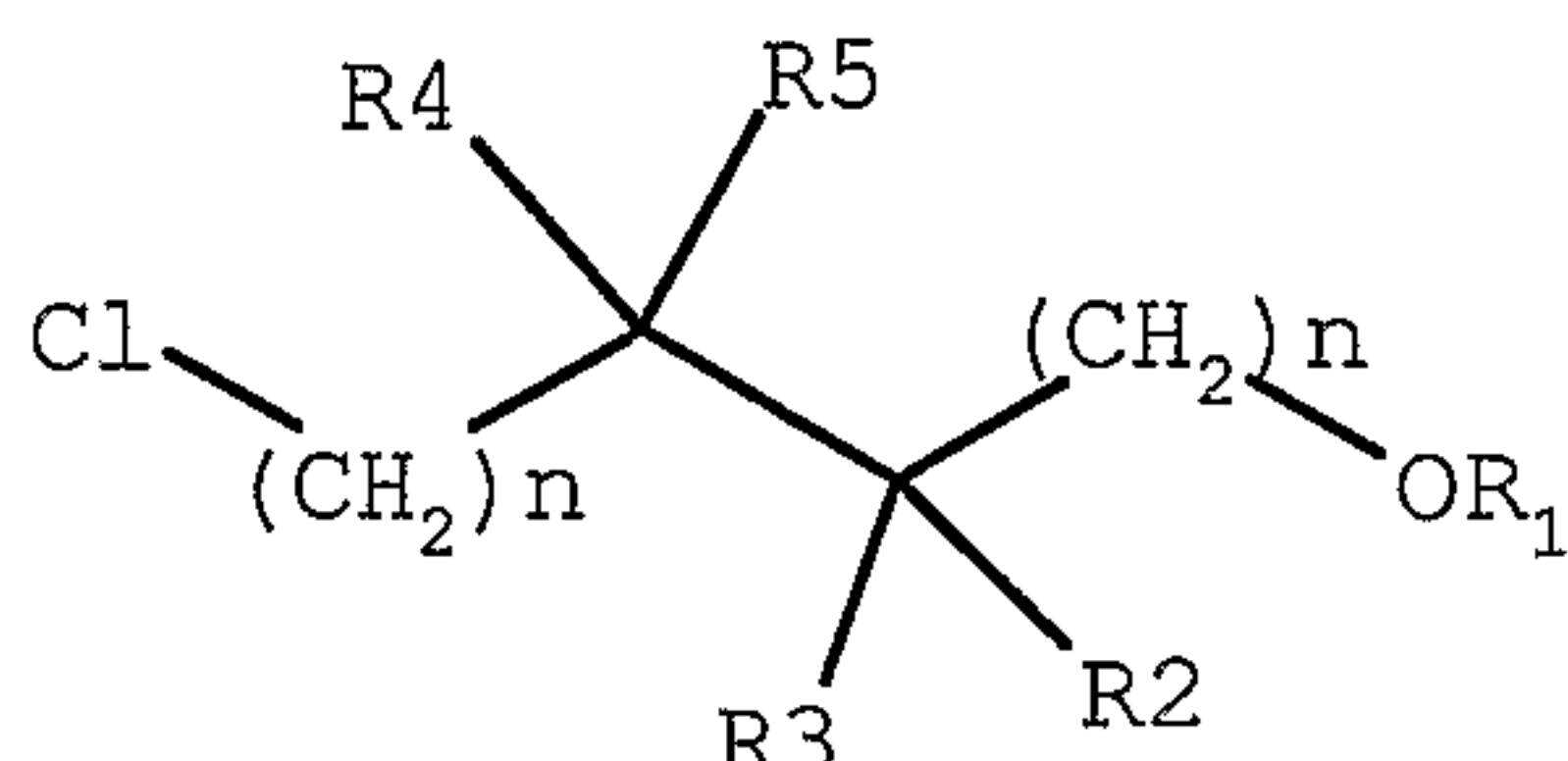
7,25 ppm (m, 5H, H arom.) ; 5,1 à 5,2 ppm (m, 1H, CH) ; 3,7 à 3,55 ppm (m, 2H, NCH₂Ph) ; 2,95 ppm (s, 3H, CH₃) ; 2,7 - 1,95 ppm (m, 6H, CH₂ pyrrolidinique) .

Spectre RMN ^{13}C :

138 ppm (C arom.) ; 128 ppm (C arom.) ; 80 ppm
(CH(OSO₂Me)) ; 59 ppm (NCH₂Ph) ; 52 ppm (NCH₂) ; 38 ppm (CH₃)
; 32 ppm (CH₂) .

REVENDICATIONS

1) Procédé de préparation de dérivés de pyrrolidine caractérisé en ce qu'il comprend une réaction de cyclisation d'un composé de formule (I)



(I)

dans laquelle

R₁ représente un groupe mésyle, un groupe tosyle, un groupe nosyle, un groupe trityle,

R₂ et R₄ identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un groupe alkyloxy, un groupe aryloxy, un groupe mésyle, un groupe tosyle, un groupe nosyle, un groupe trityle, un groupe alkyle ou ensemble ils représentent une double liaison,

R₃ et R₅, identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, un groupe alkyloxy, un groupe aryloxy, un groupe mésyle, un groupe tosyle, un groupe nosyle, un groupe trityle, un groupe alkyle ou ensemble représentent un groupe cycloalkyle en C₃₋₉, saturé ou non ou un groupe aryle en C₅₋₁₀, lesdits groupes, cycloalkyle ou aryle, sont éventuellement substitués par un groupe alkyle en C₁₋₅, un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe alkoxy en C₁₋₅, et comportent éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes tel que O, N, S, Si, et

n est un nombre entier égal à 1, 2 ou 3

en présence de :

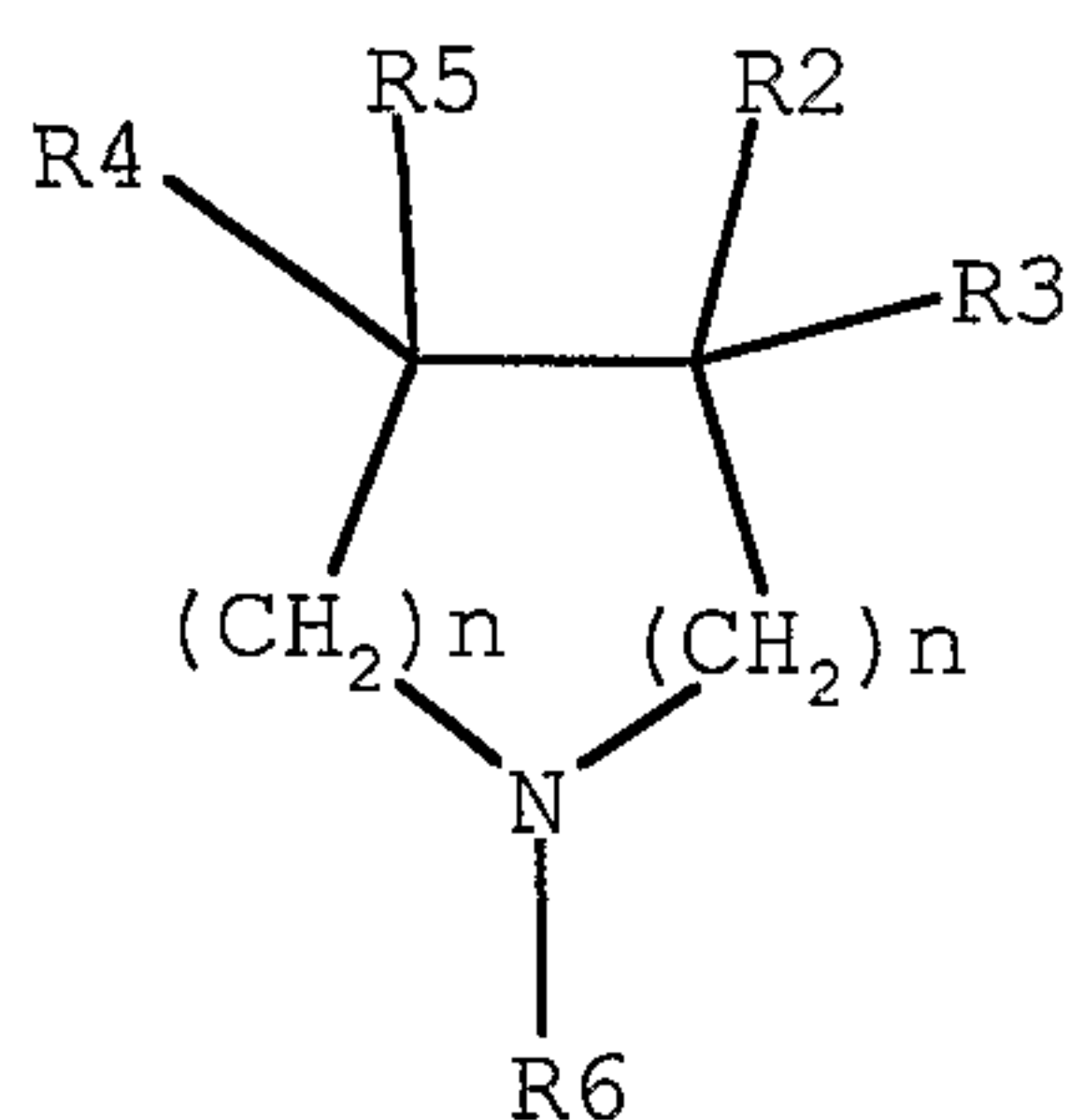
a) un catalyseur

b) une amine primaire de formule R_6NH_2 ,

dans laquelle R_6 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle ou un groupe alkylaryle et

c) une base,

dans un solvant, pour obtenir le dérivé de pyrrolidine de formule (II)



(II)

dans laquelle:

R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n ont les mêmes significations que dans la formule (I) et

R_6 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle ou un groupe alkylaryle.

2) Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le catalyseur est choisi parmi un halogénure d'un métal alcalin, un halogénure d'ammonium ou un halogénure de phosphonium.

3) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que le catalyseur est choisi parmi un iodure ou un bromure de sodium, un iodure ou un bromure de lithium, un iodure ou un bromure de potassium, un iodure ou un bromure de césium, un iodure ou

un bromure de rubidium, un iodure ou un bromure d'ammonium, un iodure ou un bromure de phenyltrimethylammonium, un iodure ou un bromure de tetrabutylammonium, un iodure ou un bromure de benzylammonium, un dibromure de triphenylphosphine, un dibromure de triphenylphosphite ou un fluorure de potassium.

4) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que dans le composé de formule (I) R_1 représente un groupe mésylate, R_2 représente un groupe mésylate et R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun un atome hydrogène, en ce que dans le composé de formule (II), R_2 représente un groupe mésylate, R_3 , R_4 et R_5 représentent chacun un atome d'hydrogène et R_6 représente un groupe benzyle.

5) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 caractérisé en ce que la base est choisie parmi une amine telle que la triéthylamine, la pyridine ou la pipéridine, du NaOH, NaHCO₃, KOH, KHCO₃, un carbonate tel que le carbonate de sodium, le carbonate de lithium, le carbonate de potassium, le carbonate de césium ou le carbonate de rubidium.

6) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi l'eau, l'acétonitrile, le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'iso-propanol, l'acétone, le diisopropylcétone, le méthylisobutylcétone, le méthylethylcétone, l'acétylacétone, le formamide, le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, le tétrahydrofurane, le dioxane, le diméthoxyethane, le

diisopropyl éther ou le diéthylène glycol diméthyl éther, seul ou en mélange.

7) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la quantité de catalyseur utilisée par rapport a la quantité de composé de formule (I) est comprise entre 0,1 % et la stochiométrie.

8) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que la réaction de cyclisation est effectuée à une température comprise entre 10°C et la température de reflux du solvant.

9) Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que la durée de la réaction de cyclisation est comprise entre 1 heure et 70 heures.

10) Utilisation d'un catalyseur dans un procédé de préparation d'un composé de formule (II) à partir d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 9.

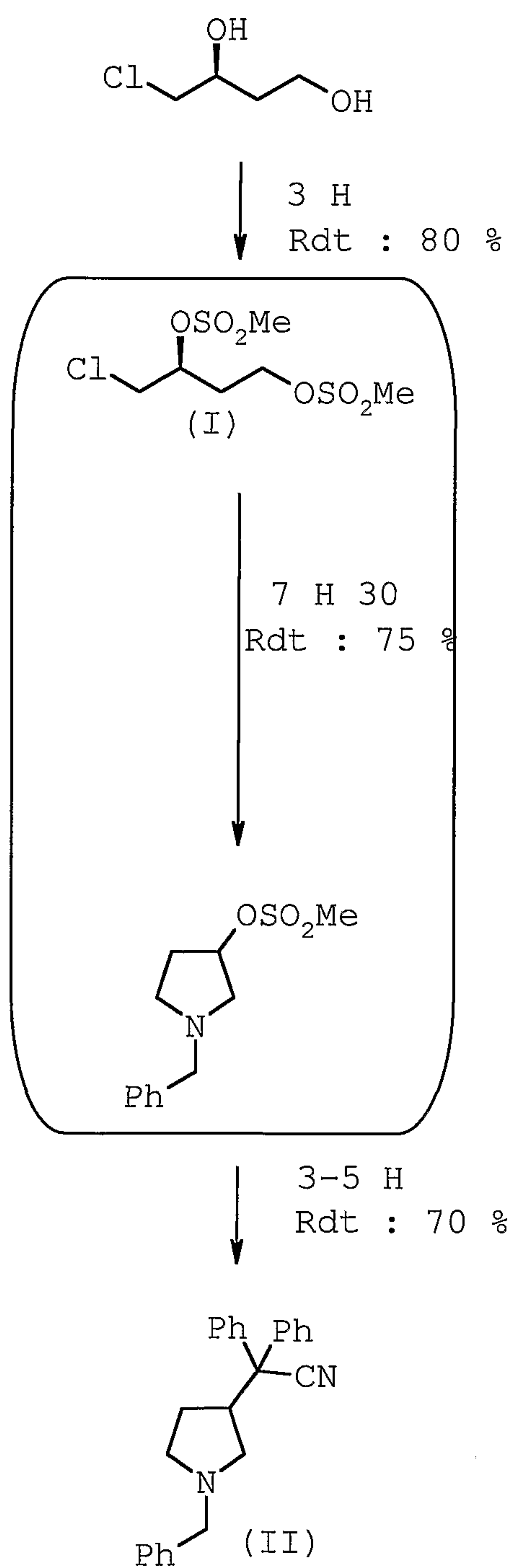
11) Utilisation selon la revendication 10 caractérisé en ce que le catalyseur est choisi parmi un halogénure d'un métal alcalin, un halogénure d'ammonium ou un halogénure de phosphonium.

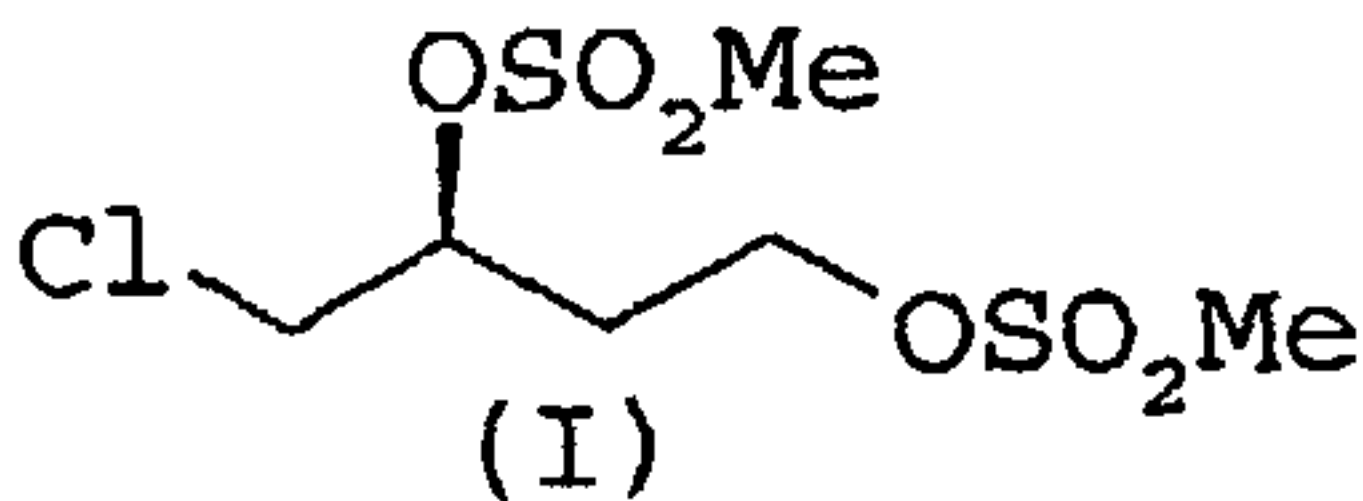
12) Utilisation selon les revendications 10 ou 11 caractérisée en ce que le catalyseur est choisi parmi un iodure ou un bromure de sodium, un iodure ou un bromure de lithium, un iodure ou un bromure de potassium, un iodure ou un bromure de césium, un iodure ou un bromure de rubidium,

un iodure ou bromure d'ammonium, un iodure ou bromure de phenyltrimethylammonium, un iodure ou un bromure de tetrabutylammonium, un iodure ou un bromure de benzylammonium, un dibromure de triphenylphosphine, un dibromure de triphenylphosphite ou un fluorure de potassium.

1/1

Figure 1





7 H 30
Rdt : 75

