

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :

2 972 453

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②1 N° d'enregistrement national :

11 51928

⑤1 Int Cl⁸ : C 07 D 209/52 (2012.01)

①2

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 09.03.11.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la
demande : 14.09.12 Bulletin 12/37.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : MINAKEM Société par actions simpli-
fiée — FR.

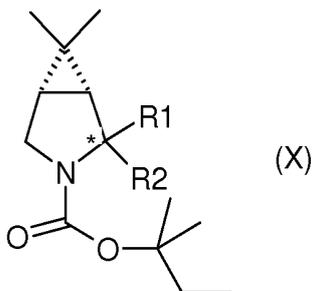
⑦2 Inventeur(s) : BERRANGER THIERRY et DEMON-
CHAUX PATRICE.

⑦3 Titulaire(s) : MINAKEM Société par actions simplifiée.

⑦4 Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤4 NOUVEAU PROCÉDE DE SYNTHÈSE DU (1R,2S,5S)-6,6-DIMETHYL-3-AZABICYCLO[3.1.0]HEXANE-2-CARBOXYLATE DE METHYLE OU DE L'UN DE SES SELS.

⑤7 La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation du (1R,2S,5S)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate de méthyle, ou de l'un de ses sels, à l'échelle industrielle, comportant notamment une étape de substitution et de cyanuration. Le procédé implique la synthèse de nouveaux composés de formule (X):

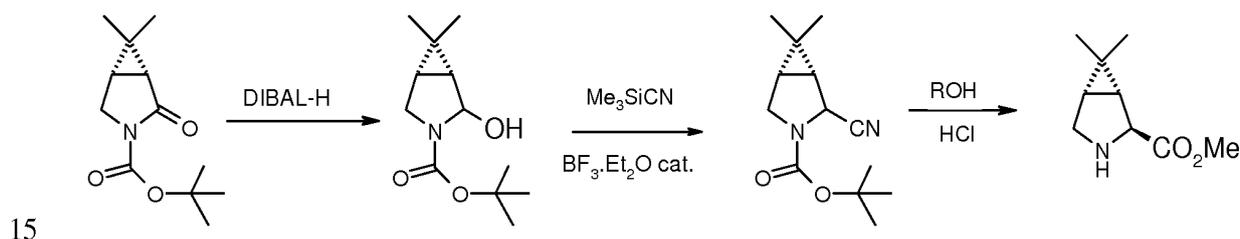


FR 2 972 453 - A1



Nouveau procédé de synthèse du (1R,2S,5S)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate de méthyle ou de l'un de ses sels

- La présente invention concerne un procédé de préparation du (1R,2S,5S)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate de méthyle ou de l'un de ses sels. Ce dernier est un intermédiaire clé dans la synthèse du Boceprevir qui est un inhibiteur de protéase, utilisé dans le traitement du virus de l'hépatite C. Au vu de l'intérêt de tels médicaments, il existe un besoin dans la recherche de nouvelles voies de synthèse industrielles efficaces.
- Des procédés de préparation de l'intermédiaire (1R,2S,5S)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate de méthyle, sont décrits dans la littérature, notamment dans les demandes US 2009/0163722 et US 2009/0281331. Le protocole décrit dans ces demandes met en œuvre plus particulièrement les étapes illustrées dans le schéma suivant :



- Ces voies de synthèse comportent une étape de cyanuration réalisée par action du cyanure de triméthylsilyle en présence d'un catalyseur acide tel que le complexe d'éther trifluoroborate ($\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$). Cependant, l'emploi de ce type de catalyseur génère inévitablement de l'acide fluorhydrique qui est particulièrement corrosif et toxique, ce qui rend l'utilisation de ce procédé peu appropriée à l'échelle industrielle.

- Par ailleurs, les rendements obtenus pour cette étape restent à améliorer dans le cas d'un procédé industriel. Les procédés décrits ci-dessus s'avèrent donc difficiles à mettre en œuvre et coûteux.

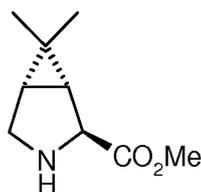
- Ainsi, il existe un besoin de procédés alternatifs de préparation du (1R,2S,5S)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate de méthyle, ou de l'un de ses sels, ne présentant pas ces inconvénients et compatibles avec une application industrielle.

Les inventeurs ont découvert que le (1R,2S,5S)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate de méthyle et ses sels peuvent être préparés à partir du (-)-Biocartol via des étapes successives de substitution et de cyanuration dans des conditions particulières.

- 5 Un des avantages du procédé selon l'invention est que les étapes mises en œuvre ne requièrent pas l'emploi de réactifs conduisant à la formation de HF. Le procédé est donc moins toxique et moins onéreux en termes de traitement des déchets. Par ailleurs, ce composé nitrile peut être obtenu avec un rendement quasiment quantitatif.
- 10 Il a donc été mis au point un procédé amélioré compatible avec les exigences industrielles.

Selon un premier objet, l'invention concerne donc un procédé de préparation du composé (1R,2S,5S)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate de méthyle, ou de l'un de ses sels, de formule (A)

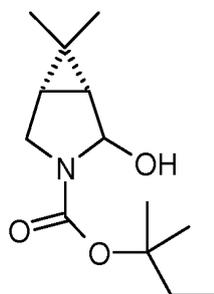
15



(A)

caractérisé en ce que le procédé comprend :

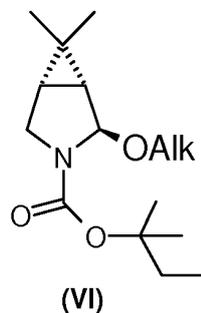
- 20 1) une étape de substitution du composé de formule (V) :



(V)

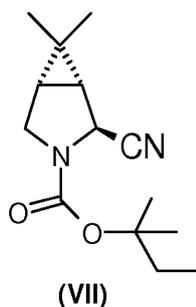
conduisant au composé (VI) ;

3



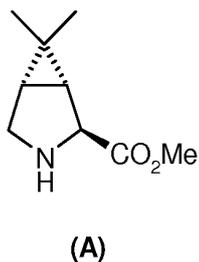
5

2) puis une étape de cyanuration du composé de formule (VI) conduisant au composé (VII) :



3) puis l'alcoololyse et la déprotection conduisant au composé (A).

10 On entend ici par « composé (A) » le (1R,2S,5S)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate de méthyle, sous forme libre ou sous forme salifiée, représenté par la formule :



15 Dans le cadre de cet exposé, et sauf mention contraire, par « cyanuration », on entend l'étape de substitution du groupement -OAlk du composé (VI) en groupement -CN conduisant au composé (VII).

Dans le cadre de cet exposé, et sauf mention contraire, les radicaux Alkyle représentent des chaînes hydrocarbonées saturées, linéaires ou ramifiées, de 1 à 5 atomes de carbone, de préférence de 1 atome de carbone.

5 Le composé (A) peut être éventuellement formé sous forme de sel lorsque l'étape de déprotection 3) est réalisée en présence d'acide.

A titre de sel du composé (A), on peut notamment citer les sels bromhydrate, chlorhydrate, sulfate, bisulfate, phosphate, nitrate, acétate, oxalate, valérate, oléate, palmitate, stéarate, laurate, borate, benzoate, lactate, phosphate, tosylate, citrate, maléate, fumarate, succinate, 10 tartrate, naphthylate, mésylate, glucoheptanate, lactobionate, sulfamates, malonates, salicylates, propionates, méthylènebis-b-hydroxynaphtoates, acide gentisique, iséthionates, di-p-toluoyltartrates, methanesulfonates, éthanesulfonates, benzenesulfonates, p-toluenesulfonates, cyclohexyl sulfamates et quinate-laurylsulfonate, et analogues. La nature du sel dépend généralement de la nature de l'acide utilisé lors de l'étape 3).

15

Selon un aspect particulier, le procédé selon l'invention aboutit à la formation du chlorhydrate du composé (A).

Le procédé selon l'invention met éventuellement en œuvre une étape de neutralisation du sel 20 obtenu à l'issue de l'étape 3) de façon à obtenir le composé (A) sous sa forme libre. Généralement, cette neutralisation peut être effectuée en présence d'une solution aqueuse basique. A titre d'exemples de bases employées dans ce type de traitement, on peut citer plus particulièrement : KOH, LiOH, NaOH, NaHCO₃, Na₂CO₃, K₂CO₃. De préférence, la base utilisée est NaOH.

25 Cette neutralisation est typiquement effectuée par ajout de la solution basique au milieu réactionnel, à température ambiante.

Des sels d'addition du composé (A), autres que ceux éventuellement formés à l'étape 3), 30 peuvent être préparés par réaction entre le composé (A) sous sa forme libre avec l'acide approprié, par l'application ou l'adaptation de procédés connus. Par exemple, les sels d'addition acide des composés utiles selon cette invention peuvent être préparés soit en dissolvant le composé (A) sous sa forme libre dans de l'eau ou dans une solution aqueuse alcoolisée ou des solvants adaptés contenant l'acide approprié et en isolant le sel en

évaporant la solution, ou en faisant réagir le composé (A) sous sa forme libre et l'acide dans un solvant organique, auquel cas le sel se sépare directement ou peut être obtenu par concentration de la solution. Parmi les acides adaptés pour l'usage dans la préparation de ces sels on trouve acide chlorhydrique, acide bromhydrique, acide phosphorique, acide sulfurique, divers acides carboxyliques et sulfoniques organiques, tels que acide acétique, acide citrique, acide propionique, acide succinique, acide benzoïque, acide tartrique, acide fumarique, acide mandélique, acide ascorbique, acide malique, acide méthanesulfonique, acide toluène-sulfonique, acides gras, adipate, alginate, ascorbate, aspartate, benzènesulfonate, benzoate, propionate de cyclopentane, digluconate, dodécylsulfate, bisulfate, butyrate, lactate, laurate, sulfate de lauryle, malate, hydroiodide, 2-hydroxyethanesulfonate, glycérophosphate, picrate, pivalate, pamoate, pectinate, persulfate, 3-phénylpropionate, thiocyanate, 2-naphtalène-sulfonate, undécanoate, nicotinate, hemisulfate, heptonate, hexanoate, camphorate, camphersulfonate et autres.

Préférentiellement, le composé (A) sous forme de chlorhydrate peut être obtenu à partir du composé (A) sous forme libre, par action d'une solution d'HCl gaz dans l'iso-propanol. De façon préféré, le composé (A) sous forme salifiée, est isolé par précipitation.

L'étape de substitution 1) peut être réalisée par application ou adaptation de toute méthode de substitution connue de l'homme du métier, par exemple décrites par Larock dans *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Pub., 1989 ou March dans *Advanced Organic Chemistry*, ed. J. Wiley & Sons, Inc. 5th Ed 2001. Elle est généralement réalisée par action d'un alcool Alk-OH, où Alk représente un groupe C1-C6 alkyle linéaire ou ramifié, en présence d'un catalyseur acide. Alk-OH est de préférence le méthanol. Parmi les catalyseurs acides adaptés, on trouve l'acide para-toluènesulfonique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique ou l'acide méthanesulfonique. De préférence, le catalyseur utilisé est l'acide para-toluènesulfonique (APTS).

Dans cette réaction, le méthanol peut avantageusement être utilisé à la fois comme réactif et comme solvant.

La réaction peut avoir lieu dans une vaste gamme de température. En général, elle est réalisée entre -10°C et 10°C. Préférentiellement, la réaction est effectuée à 0°C.

Ainsi, typiquement, le catalyseur acide est introduit dans le milieu réactionnel dans des quantités telles que le nombre d'équivalents d'acide soit compris entre 0.01 et 0.1 par rapport

au composé (V). Préférentiellement, environ 0.05 équivalents de catalyseur sont employés.

L'étape 1) conduit avantageusement au composé (VI) dans lequel le carbone asymétrique portant le groupement –OAlk est de configuration (R).

5

Selon l'invention, l'étape de cyanuration 2) peut être réalisée par action de tout agent de cyanuration connu notamment par action du cyanure de triméthylsilyle. Typiquement, parmi les catalyseurs acides adaptés, on trouve notamment le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (Me_3SiOTf), qui peut être avantageusement utilisé dans la présente invention.

10 En effet, les inventeurs ont montré que l'emploi combiné d'un agent de cyanuration tel que le cyanure de triméthylsilyle et du trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle permettait la formation du composé (VII) avec un rendement quasiment quantitatif.

Ce mode de réalisation est particulièrement avantageux car il évite l'emploi de réactifs tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ conduisant à la formation de HF. Le procédé selon l'invention peut ainsi être
15 appliqué industriellement.

Généralement, la réaction de cyanuration est réalisée dans une gamme de température comprise entre -78°C et -20°C . De préférence, l'étape 2) est réalisée à une température de -70°C .

20 Typiquement, les solvants requis pour une cyanuration sont le chlorure de méthylène, le MTBE, le THF ou le méthyl-THF. Préférentiellement, le solvant utilisé dans l'étape 2) est le chlorure de méthylène.

En général, le catalyseur acide est introduit dans le milieu réactionnel dans des quantités telles que le nombre d'équivalents de catalyseur soit compris entre 0.1 et 0.5 par rapport au
25 composé (VI). Préférentiellement, environ 0.15 équivalents de catalyseur sont employés.

L'étape 2) conduit avantageusement au composé (VII) dans lequel le carbone asymétrique portant le groupement –CN est de configuration (S).

30 L'alcoolyse de l'étape 3) est avantageusement réalisée en présence d'un alcool en opérant en milieu acide. De manière avantageuse, l'étape effectuée en milieu acide permet à la fois l'alcoolyse du groupement –CN ainsi que la déprotection du groupement *tert*-amyle.

Dans le cadre de cet exposé, et sauf mention contraire, par « alcoolyse », on entend la transformation du groupement –CN du composé (VII) en groupement ester –COOMe conduisant au composé de formule (A).

- 5 Typiquement, les alcools utilisés pour réaliser l'étape d'alcoolyse sont le méthanol, l'éthanol, le propanol ou le butanol. De préférence, l'alcool utilisé dans l'étape 3) est le méthanol. En général, la réaction d'alcoolyse est mise en œuvre en présence d'un acide minéral fort tel que l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide bromhydrique. De préférence, l'acide utilisé est l'acide chlorhydrique.
- 10 Généralement, la réaction est effectuée à une température comprise entre la température ambiante et la température de reflux du mélange réactionnel. Selon un mode de réalisation préféré, l'alcoolyse est réalisée à une température comprise entre 40 et 70°C, préférentiellement à 50°C. Préférentiellement, le milieu réactionnel est agité pendant 4 heures.
- 15 Selon un aspect de l'invention, l'acide chlorhydrique utilisé dans l'étape 3) permet également la déprotection du groupement *tert*-amyle présent sur l'amine cyclique. La quantité en acide utilisé dans l'étape 3) est de préférence comprise entre 2 et 10 équivalents par rapport au composé (VII). Préférentiellement 4 équivalents d'acide sont utilisés.
- 20 L'étape 3), selon l'invention, conduit avantageusement au composé (A) dans lequel le carbone asymétrique portant le groupement –COOMe est de configuration (S).

Le composé (A) ainsi préparé peut être récupéré à partir du mélange de la réaction par les moyens traditionnels. Par exemple, le composé peut être récupéré en distillant le solvant du mélange de la réaction ou si nécessaire après distillation du solvant du mélange de la solution, en versant le reste dans de l'eau suivi par une extraction avec un solvant organique immiscible dans l'eau, et en distillant le solvant de l'extrait. En outre, le produit peut, si on le souhaite, être encore purifié par diverses techniques, telles que la recristallisation, la réprécipitation ou les diverses techniques de chromatographie, notamment la chromatographie sur colonne ou la chromatographie en couche mince préparative.

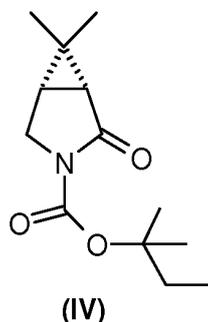
25

30 De préférence, le composé (A) est obtenu par extraction sans purification.

Selon l'invention, le composé (V) peut être obtenu par réduction de la fonction carbonyle du

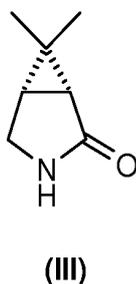
8

composé (IV) :



- Typiquement, les réductions peuvent être réalisées au moyen d'agents réducteurs tel que le DIBAL-H, LiAlH_4 , BH_3 , NaBH_4 , NaBH_3CN , KBH_4 ou LiBHEt_3 . Les agents de réduction peuvent être employés en solution dans des solvants apolaires tels que le toluène ou l'hexane, ou dans des solvants polaires tels que le THF. Par exemple, le DIBAL-H est utilisé dans l'heptane.
- 5
- 10 Le DIBAL-H peut être utilisé en excès par rapport au composé (IV). De préférence, 1.5 équivalents de DIBAL-H sont employés.
- Généralement, l'étape de réduction est réalisée à basse température. De préférence, on opère à une température de 0°C .
- Typiquement, le milieu réactionnel est agité entre plusieurs heures. De préférence, le milieu
- 15 est agité pendant une heure.

Selon l'invention, le composé (IV) peut être obtenu par N-protection du composé (III) :



- 20 A titre de groupement protecteur, on peut citer ceux décrits dans T.W. Green et P.G.M. Wuts dans *Protective Groups in Organic Chemistry*, John Wiley and Sons, 1991 ; J.F.W. McOmie in *Protective Groups in Organic Chemistry*, Plenum Press, 1973.

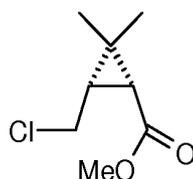
Selon un mode de réalisation préférée, le réactif utilisé est le di-*tert*-amyl dicarbonate.

L'étape de N-protection peut être réalisée dans un solvant polaire tel que le dichlorométhane, l'acétonitrile, le THF, le diéthyléther ou le MTBE. De préférence, la réaction est effectuée dans le MTBE.

- 5 Généralement, l'étape de protection est réalisée à une température inférieure à la température ambiante. De préférence, la réaction est effectuée à 0°C.

Typiquement, la réaction est réalisée en présence d'une base en quantité catalytique tel que la diméthylaminopyridine (DMAP).

- 10 Selon un autre aspect de l'invention, le composé (III) peut être obtenu par addition de NH₃ suivie d'une cyclisation intramoléculaire à partir du composé (II) :



(II)

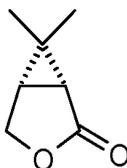
- 15 Cette étape peut être réalisée en présence de NH₃ en solution dans un solvant polaire tel que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol, ou dans un solvant apolaire tel que le 1,4-dioxane. De préférence, la réaction est réalisée avec NH₃ en solution dans le méthanol.

En général, le milieu réactionnel doit être chauffé à des températures élevées comprises entre 80 et 120°C. Selon un mode de réalisation préféré, la réaction est mise en œuvre à

- 20 100°C. Avantagusement, cette étape est mise au point dans un système sous pression, en raison du faible point d'ébullition du méthanol.

Le procédé selon l'invention peut également comprendre l'obtention du composé (II) par ouverture de cycle du composé (I) :

10



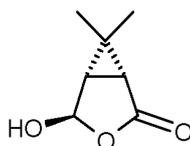
(I)

La formation du composé (I) met en œuvre la réaction du composé (II) avec le méthanol et le chlorure de thionyle. Préférentiellement, le chlorure de thionyle est ajouté lentement au milieu réactionnel, de préférence en 6 heures.

Typiquement, la réaction est réalisée sur une vaste gamme de températures. De façon préférée, la réaction est menée à 35 °C.

Selon l'invention, le composé (I) peut être obtenu à partir du (-)-Biocartol :

10

**(-)-Biocartol**

15

Le (-)-Biocartol, ou acide (1R)-cis-hémicaronaldéhydrique, est un composé cyclopropanique énantiopurement pur. L'article Synthetic Communications 1987, 17(9), p. 1089-1094, décrit la synthèse du (-)-Biocartol à partir du (+)-3-carene.

La synthèse du composé (I) à partir du (-)-Biocartol est déjà connue et décrite dans la demande de brevet EP0082049. Elle est telle que le (-)-Biocartol est mis en réaction avec un hydroborure de sodium au sein d'un milieu aqueux, suivi d'une étape d'acidification au sein d'un solvant organique.

20

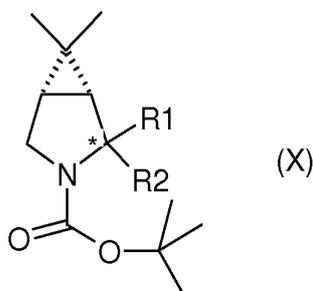
25

Typiquement, les purifications réalisées à la fin de chaque étape de synthèse, telles que les chromatographies colonnes ou les recristallisations, conduisent à l'emploi d'importantes quantités de solvant. Les auteurs ont mis en évidence que cette synthèse pouvait avantageusement être réalisée sans étapes de purification supplémentaires. Ce nouveau procédé de synthèse du composé (A) s'avère donc plus facile à mettre en œuvre et moins

11

coûteux. De manière avantageuse, ce procédé peut être appliqué industriellement.

Selon un second objet, l'invention concerne les composés de formule (X) :



5

dans laquelle :

soit R_1 et R_2 forment ensemble un groupe $C=O$;

soit R_1 est un hydrogène et R_2 est choisi parmi le groupe consistant en $-OH$, $-OAlk$ ou $-CN$, le C^* pouvant présenter les configurations (R) et/ou (S).

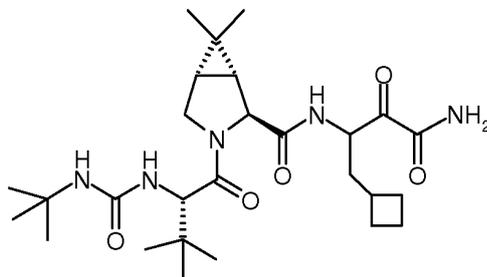
10

Il sera apprécié que les composés utiles selon la présente invention puissent contenir des centres asymétriques. Ces centres asymétriques peuvent être indépendamment en configuration R ou S.

Dans le cadre de l'exposé, et sauf mention contraire, le C^* représente un carbone asymétrique.

15

L'invention a également pour objet le procédé de préparation du Boceprevir à partir du composé (A) comme intermédiaire clé. Le Boceprevir, dont la formule est donnée ci-dessous, est un inhibiteur de protéase utilisé pour la prévention et le traitement de l'hépatite C.



20

Le brevet WO 2002/008244 décrit la voie de synthèse du Boceprevir à partir du composé (A). Le Boceprevir peut être obtenu en quatre étapes à partir du composé (A) (sous forme salifiée) Ainsi, le procédé de préparation du Boceprevir selon l'invention comprend :

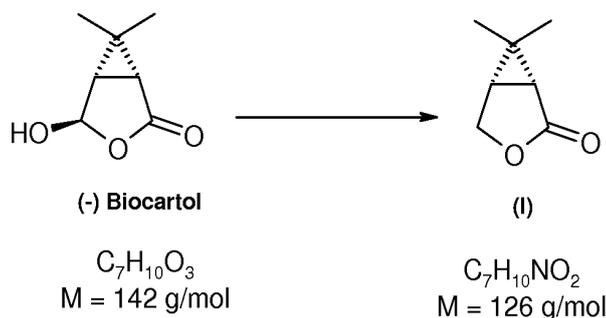
- 1) le couplage peptidique du composé (A) avec la N-Boc-L-*tert*-Leucine ;
- 5 2) la déprotection du groupement BOC ;
- 3) suivie de la réaction avec le tert-butylisocyanate du composé déprotégé ainsi obtenu ;
- 4) la saponification de la fonction ester ;
- 5) le couplage peptidique avec un composé aminé ;
- 6) et la réaction du produit ainsi obtenu avec l'agent EDCI et l'acide dichloroacétique.

10

Les exemples suivants illustrent l'invention, sans toutefois la limiter.

Exemple 1

15



Dans un réacteur de 2L, 142 g de (-) Biocartol ont été introduits à 20°C, dans 600 mL d'eau. En environ 30 minutes, 105 mL de NaOH (10N) ont été additionnés sur la suspension. Puis une solution de 30,4 g de borohydrure de sodium dans 110 mL d'eau a été additionnée au milieu réactionnel en 1 à 2 heures entre 20 et 30°C. Le milieu réactionnel a été agité pendant 1 heure, puis 170 mL d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée et de 420 mL de MTBE ont été additionnés successivement, en environ 1 heure. Le mélange biphasique obtenu a été agité pendant 10 minutes. Après décantation, la phase aqueuse a été réextraite avec 2 x 420 mL de MTBE. Après rassemblement des phases organiques, 1,5 g d'APTS monohydrate ont été ajoutés, et la solution a été portée au reflux pendant 4 heures. Une fois le milieu réactionnel refroidi à 20°C, 142 mL d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium

20

25

13

à 5% ont été ajoutés. Après décantation, la phase organique a été lavée avec 142 mL d'eau salée. La concentration du solvant au rotavapor a conduit à 115,0 g de composé (I) sous la forme d'un liquide jaune, avec un rendement de 91%.

5 ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.15 (s, 6H), 1.93 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 2.05 (ddd, J = 6.3 Hz, J = 5.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1H), 4.15 (J = 9.9 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 9.9 Hz, J = 5.5 Hz, 1H).

^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ = 14.4, 23.0, 25.2, 30.0, 30.5, 66.6, 175.0

10

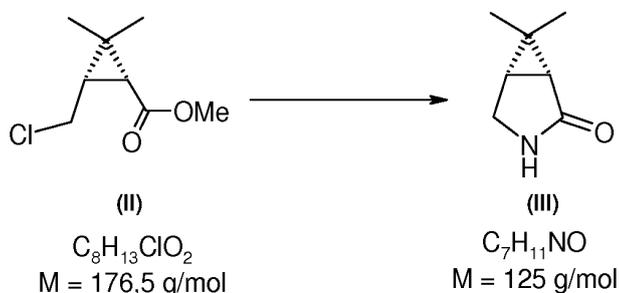
Exemple 2



Dans un réacteur de 500 mL, 100 g de composé (I) ont été introduits dans 100 mL de méthanol. La solution a été chauffée à 35°C puis 123 g de chlorure de thionyle ont été additionnés en 6 heures au milieu réactionnel. Le milieu réactionnel a été agité à 35°C pendant 1 heure, puis 100 mL de MTBE suivi de 50 mL d'eau ont été ajoutés. Après décantation, la phase organique a été lavée avec 50 mL d'eau. La concentration du solvant au rotavapor a conduit à 131,5 g de composé (II) sous la forme d'un liquide jaune, avec un rendement de 94%.

15 ^1H (CDCl_3 , 300 MHz) δ = 1.18 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.50 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.85 (dd, J = 11.4 Hz, J = 7.3 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.5 Hz, J = 8.2 Hz).

25 ^{13}C (CDCl_3 , 75.5 MHz) δ = 13.6, 27.0, 28.4, 29.8, 34.2, 40.9, 51.4, 171.3

Exemple 3

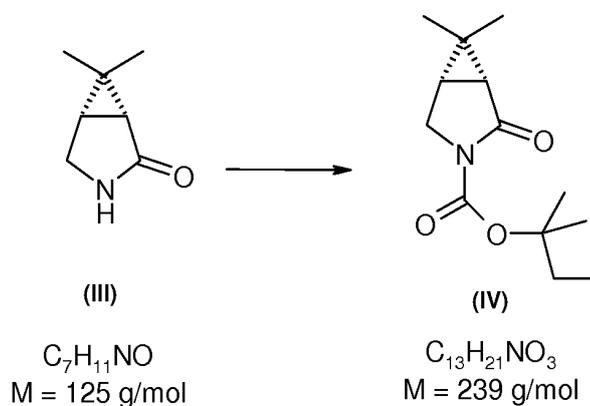
5

Dans un réacteur autoclave de 1L, 120 g du composé (II) et 334 g d'une solution d'ammoniac à 17,3 % dans du méthanol ont été introduits. Le milieu réactionnel a été chauffé vers 100°C (pression dans l'autoclave : de 6 à 8 bars) et agité pendant 20 heures. Ensuite, le milieu réactionnel a été refroidi à 20°C, puis le réacteur autoclave a été vidangé et rincé avec 100 mL de méthanol. Après concentration du solvant au rotavapor sous pression réduite, 360 mL de chlorure de méthylène et 100 mL d'eau ont été additionnés au résidu obtenu. Le mélange biphasique résultant a été agité pendant 5 minutes. Après décantation, la phase aqueuse a été réextraite avec 120 mL de chlorure de méthylène. Une fois les phases organiques rassemblées, le solvant a été concentré au rotavapor. Le résidu obtenu a été repris dans 150 mL d'heptane, puis le mélange a été successivement porté à la température de 60°C, refroidi à 20°C avant d'être agité pendant 1 heure à cette température. Le précipité obtenu a été essoré sur un fritté et lavé avec 3 x 30 mL d'heptane. Après séchage, 53,7 g de composé (III) ont été obtenus sous la forme d'une poudre blanc cassé, avec un rendement de 63%.

1H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 1.12 (s, 6H), 1.70 (m, 2H), 3.21 (d, J= 10.7, 1H), 3.49 (dd, J = 10.7 Hz, J = 6.0 Hz, 1H).

^{13}C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 13.7, 21.0, 25.8, 27.5, 32.3, 41.1, 176.4

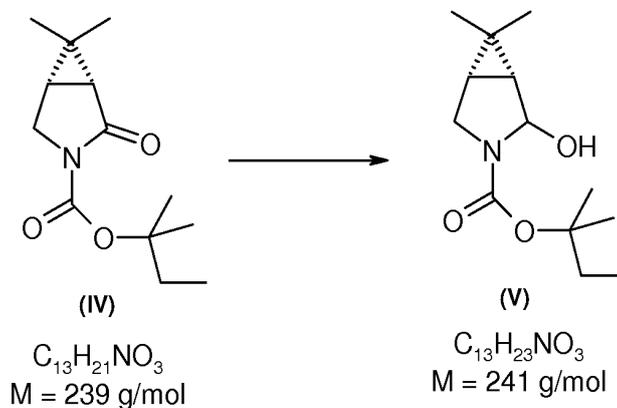
25

Exemple 4

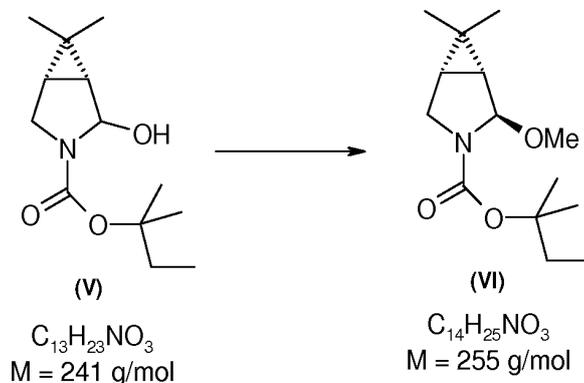
Dans un réacteur de 500 mL, 50 g du composé (III) et 5 g de DMAP ont été introduits dans
 5 200 mL de MTBE, à 20°C. Le milieu réactionnel a ensuite été refroidi à 0°C et 123 g de
 diteramyldicarbonate ont été additionnés, en veillant à ne pas dépasser 10°C. La solution a
 été agitée pendant 30 minutes à 0°C avant de revenir à 20°C. Après l'ajout de 100 mL d'eau,
 le mélange biphasique a été agité pendant 10 minutes puis laissé décanter. La phase
 organique a été lavée avec 100 mL d'eau. La concentration du solvant au rotavapor a conduit
 10 à l'obtention de 93,7 g du composé (IV) sous forme d'une huile jaune, avec un rendement de
 98%.

1H ($CDCl_3$, 300 MHz) $\delta = 0.84$ (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.05 (s 3H), 1.41 (s, 6H), 1.62
 15 (dd, $J = 6.5$ Hz, $J = 6.5$ Hz, 1H), 1.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 1.80 (dd, $J = 6.6$ Hz, $J = 1.4$ Hz,
 1H), 3.53 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 11.8$ Hz, $J = 6.6$ Hz, 1H).

^{13}C ($CDCl_3$, 75.5 MHz) $\delta = 8.1, 14.0, 22.9, 23.8, 25.4, 25.8, 33.5, 34.2, 45.2, 84.9, 149.6,$
 172.1

Exemple 5

- 5 Dans un réacteur de 500 mL, 34,2 g du composé (IV) ont été introduits dans 150 mL de MTBE, à 20°C. Le milieu réactionnel a ensuite été refroidi à 0°C et 200 mL d'une solution de Dibal-H (1M dans l'heptane) ont été additionnés, en veillant à ne pas dépasser 10°C. La solution a été agitée pendant 1h à 0°C, puis 10 mL d'acétate d'éthyle ont additionnés. Une fois la solution revenue à 20°C, le milieu réactionnel a été additionné à une solution préparée
- 10 au préalable, contenant 105 g de tartrate de sodium et de potassium dans 340 mL d'eau. Le mélange obtenu a été agité pendant 30 minutes, puis laissé décanter. La phase organique a été lavée avec 2 x 70 mL d'eau puis le solvant a été concentré au rotavapor. 27,6 g du composé (V) ont été obtenus sous la forme d'une huile jaune, avec un rendement de 80%.
- 15 **^1H (CDCl₃, 300 MHz)** $\delta = 0.85$ (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.22 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.40 (s, 3H), 1.41 (d, J = 7.5 Hz), 1.50 (dd, J = 7.5 Hz, J = 5.2 Hz, 1H), 1.72 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.42 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 5.60 (d, J = 5.2 Hz, 1H).
- ^{13}C (CDCl₃, 75.5 MHz)** $\delta = 8.2, 15.5, 19.9, 25.4, 25.9, 26.9, 31.7, 33.8, 46.0, 82.4, 84.2, 155.0$

Exemple 6

Dans un réacteur de 250 mL, 1,0 g d'acide paratoluène sulfonique monohydrate a été introduit dans 35 mL de méthanol. Le milieu réactionnel a ensuite été refroidi à 0°C. Une solution contenant 20,6 g du composé (V) dans 20 mL de méthanol a été coulée sur le milieu réactionnel à 0°C. Le mélange obtenu a été agité pendant 1 heure. Puis, 35 mL de solution de NaOH à 0,2N ont été additionnés au milieu réactionnel avant de concentrer le méthanol au rotavapor. 110 mL d'heptane ont été additionnés au résidu. Après 5 minutes d'agitation, le milieu réactionnel a décanté puis la phase organique obtenue a été lavée avec 35 mL d'eau. La concentration du solvant au rotavapor a conduit à 21,8 g du composé (VI) sous la forme d'une huile jaune, avec un rendement de 100%.

^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0.85 (s, 3H), 0.87 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.30 (s, 2H), 1.41 (s, 6H), 1.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.50 (s, 2H), 4.90 (s, 1H).

^{13}C (CDCl₃, 75.5 MHz) δ = 8.2, 12.6, 17.8, 25.8, 25.9, 26.3, 26.6, 33.1, 33.7, 44.8, 55.2, 82.6, 88.5, 153.7

- 20 Le diastéréoisomère a été détecté par HPLC selon les conditions suivantes :
 10 μL d'une solution contenant environ 240mg de composé (VI) dans 100mL de CH₃CN a été injecté dans une colonne HPLC SYMMETRY C8, 150 x 4,6 mm, 5 μm , à un débit de 1 mL/min et à une température de 40°C. La détection a été effectuée par UV à une longueur d'onde λ = 200 nm.
- 25 Deux éluants ont été utilisés (éluant A = eau et B = méthanol) selon le gradient suivant :

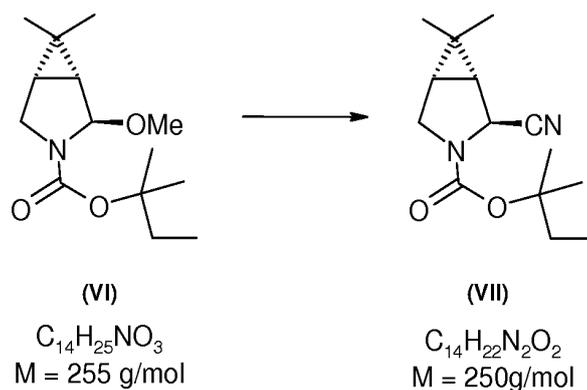
Gradient :

t (min)	%A	%B
0	70	30
20	10	90
25	10	90
27	70	30
35	70	30

Le composé (VI) a été détecté à un temps de rétention d'environ 18.2 min.

5

Exemple 7



10 Dans un réacteur de 250 mL, 8,7 g de cyanure de triméthylsilyle ont été introduits dans 74mL de chlorure de méthylène. Le milieu réactionnel a ensuite été refroidi à -78°C , puis 2,4 g de triflate de triméthylsilyle ont été additionnés à cette température. Ensuite, 18,5 g du composé (VI) ont été additionnés au milieu réactionnel à -70°C en 1 heure. Le milieu réactionnel a été agité à -70°C pendant 1 heure. Une fois revenu à 20°C , 40 mL d'une solution de soude 0,01N ont été coulés dans le milieu réactionnel. Après 5 minutes d'agitation, la phase organique a

15 décanté puis a été lavée avec 2 x 37 ml d'eau. La concentration du solvant au rotavapor a conduit à 17,8 g du composé (VII) sous la forme d'une huile jaune, avec un rendement de 98%.

19

^1H (CDCl₃, 300 MHz) δ = 0.82 (t, J = 7.5 Hz, 3H), 0.89 (s, 3H), 1.02 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.42 (s, 3H), 1.52 (m, 1H), 1.62 (dd, J = 7.4 Hz, J = 3.1 Hz, 1H), 1.78 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 3.40 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.58 (dd, J = 11.2 Hz, J = 5.2 Hz, 1H).

5 **^{13}C (CDCl₃, 75.5 MHz)** δ = 8.2, 12.0, 19.5, 25.6, 25.8, 26.0, 26.8, 30.8, 33.5, 45.6, 47.4, 83.5, 118.4, 152.1

Le diastéréoisomère a été détecté par HPLC selon les conditions suivantes :

10 $10\mu\text{L}$ d'une solution contenant environ 800mg de composé (VII) dans 100mL de CH₃CN.a été injecté dans une colonne HPLC SYMMETRY C8, 150 x 4,6 mm, 5 μm , à un débit de 1 mL/min et à une température de 40°C. La détection a été effectuée par UV à une longueur d'onde λ = 200 nm.

Deux éluants ont été utilisés (éluant A = eau et B = méthanol) selon le gradient suivant :

Gradient :

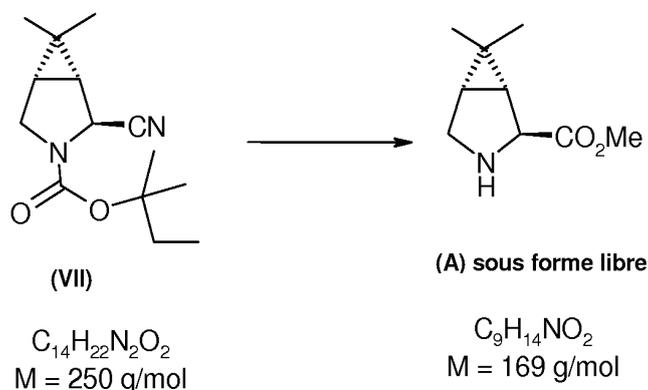
t (min)	%A	%B
0	70	30
20	10	90
25	10	90
27	70	30
35	70	30

15

Le composé (VII) a été détecté à un temps de rétention d'environ 16.7 min.

20

25

Exemple 8

Une solution contenant 10,8 g de composé (VII) dans 27 mL de méthanol a été préparée puis
 5 coulée, en environ 30 minutes, sur 30,8 g d'une solution d'HCl dans du méthanol à 20,5%. Le milieu réactionnel a ensuite été chauffé à 50 °C. Après 4 heures d'agitation à cette température, le méthanol a été concentré au rotavapor. Le résidu a ensuite été repris dans 20 mL de MTBE et 10 mL d'eau, puis le mélange biphasique obtenu a été refroidi vers 0 °C. La décantation du mélange a été opérée après l'ajout de 4 ml de NaOH à 10N. La phase
 10 organique a été lavée avec 20 mL d'une solution aqueuse à 20% de NaCl. Le composé (A), sous forme libre, a ainsi été obtenu en solution dans le MTBE sous la forme d'un liquide jaune avec un rendement de 85% (dosage acidimétrique ; 6,2 g).

Le diastéréoisomère a été détecté par HPLC selon les conditions suivantes :
 15 10 μ L d'une solution contenant environ 200mg de composé (A) dans 50mL de méthanol a été injecté dans une colonne HPLC Waters X-Bridge C18 (150x4,6mm, 3,5 μ m), à un débit de 1 mL/min et à une température de 40 °C. La détection a été effectuée par UV à une longueur d'onde $\lambda = 210 \text{ nm}$.

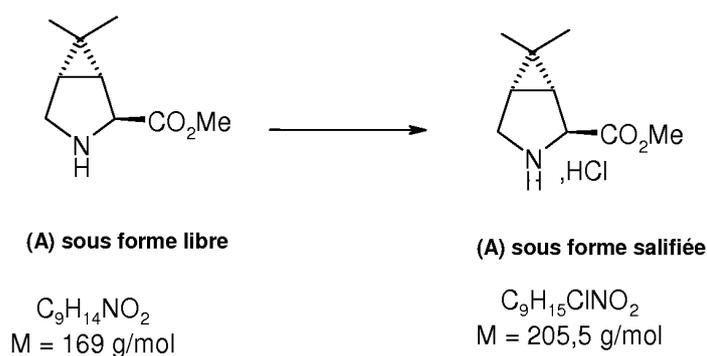
Deux éluants ont été utilisés (Eluant A : 95% (eau + Na_2HPO_4 , 7H₂O 2,68g/L), 5% acétonitrile
 20 et éluant B : 20% eau, 80% acétonitrile) selon le gradient suivant :

t (min)	%A	%B
0	100	0
30	10	90
45	10	90

Le composé (A) a été détecté à un temps de rétention d'environ 14.1 min.

Exemple 9

5



- 10 Une solution contenant 1,7 g d'HCl gaz dans 12 mL d'isopropanol a été préparée puis refroidie entre 5 et 10°C. 6.2 g du composé (A), sous forme libre, dans du MTBE a été coulé sur cette solution en environ 1 heure, puis le mélange réactionnel obtenu a été agité pendant 1 heure entre 5 et 10°C. Le précipité obtenu a été essoré sur un fritté, puis lavé avec 3 x 10 mL de MTBE. 6,5 g (86%) du composé (A), sous forme salifiée, chlorhydrate sont obtenus
- 15 sous la forme d'une poudre blanc cassé.

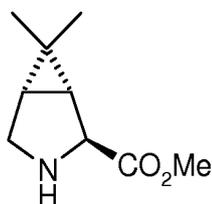
1H (CD_3OD , 300 MHz) $\delta = 1.18$ (s, 6H), 1.86 (ddd, $J = 8.0$ Hz, $J = 6.3$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 1.99 (dd, $J = 8.0$ Hz, $J = 1.8$ Hz, 1H), 3.27 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 2.0$ Hz, 1H), 3.75 (dd, $J = 12.5$ Hz, $J = 6.3$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 4.29 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H).

20

^{13}C (CD_3OD , 75.5 MHz) $\delta = 12.6, 22.1, 24.8, 29.3, 33.1, 45.9, 52.9, 60.0, 168.8$

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation du (1R,2S,5S)-6,6-diméthyl-3-azabicyclo[3.1.0]hexane-2-carboxylate de méthyle, ou l'un de ses sels, de formule (A) :

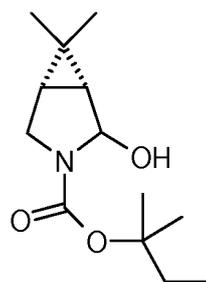


(A)

5

caractérisé en ce que le procédé comprend :

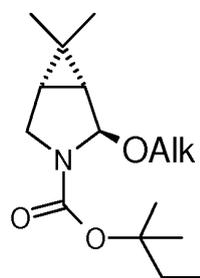
- 1) une étape de substitution du composé de formule (V)



(V)

10

au moyen d'un composé Alk-OH, où Alk représente un groupe C1-C6 alkyle linéaire ou ramifié, conduisant au composé (VI) ;



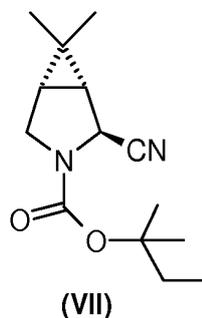
(VI)

15

2) puis une étape de cyanuration du composé de formule (VI) conduisant au

23

composé (VII) :



3) puis l'alcoolyse et la déprotection conduisant au composé (A).

5

2. Procédé selon la revendication 1, tel qu'il comprend en outre l'étape de neutralisation du sel éventuellement obtenu à l'issue de l'étape 3) de façon à obtenir le composé (A) sous sa forme libre.

10

3. Procédé selon les revendications 1 ou 2, tel que le catalyseur utilisé dans l'étape de cyanuration 2) est le trifluorométhanesulfonate de triméthylsilyle (Me_3SiOTf).

4. Procédé selon les revendications 1, 2 ou 3, tel que l'étape de substitution est réalisée en présence d'un catalyseur.

15

5. Procédé selon la revendication 4, tel que le catalyseur utilisé est l'acide para-toluène sulfonique (APTS).

20

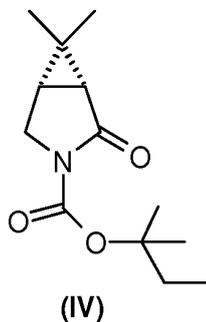
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, tel que l'étape de cyanuration est réalisée par action du cyanure de triméthylsilyle (Me_3SiCN).

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, tel que l'alcoolyse de l'étape 3) est réalisée en présence de méthanol et d'un acide.

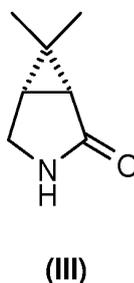
25

8. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes comprenant l'étape de préparation du composé (V) par réduction du composé (IV) :

24

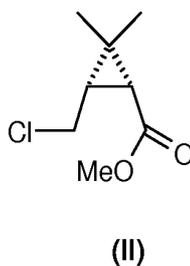


9. Procédé selon la revendication 8, comprenant l'étape de préparation du composé (IV) par N-protection du composé (III) :



5

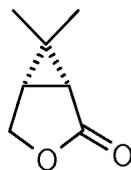
10. Procédé selon la revendication 9, comprenant l'étape de préparation du composé (III) par addition de NH_3 suivie d'une cyclisation intramoléculaire du composé (II) :



10

11. Procédé selon la revendication 10, comprenant l'étape de préparation du composé (II) par ouverture de cycle du composé (I) :

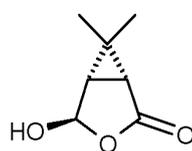
25



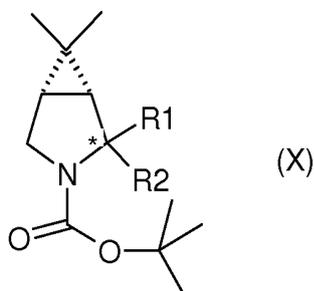
(I)

12. Procédé selon la revendication 11, tel que le composé I est obtenu par réduction du (-)-Biocartol

5

**(-)-Biocartol**

13. Composé de formule (X) :



(X)

10

dans laquelle :

- soit R_1 et R_2 forment ensemble un groupe $C=O$;
- soit R_1 est un hydrogène et R_2 est choisi parmi le groupe consistant en $-OH$, $-OAlk$ ou $-CN$,
- 15 - le C^* peut présenter les configurations (R) et/ou (S).

14. Procédé de préparation du Boceprevir, caractérisé en ce que ledit procédé comprend la préparation du composé de formule (A) selon l'une quelconque des revendications précédentes.



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 749263
FR 1151928

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
A,D	US 2009/281331 A1 (HIRATA NORIHIKO [JP] ET AL) 12 novembre 2009 (2009-11-12) * Paragraphes [0010] à [0012], [0083]; Exemples 1-15; Revendication 1 *	1-14	C07D209/52
X	WO 2004/113295 A1 (SCHERING CORP [US]; PARK JEONGHAN [US]; SUDHAKAR ANANTHA [US]; WONG GE) 29 décembre 2004 (2004-12-29) * Page 4, ligne 1 à ligne 14; Schéma 1; Page 12, ligne 11 à page 13, ligne 4; Page 19, ligne 1 à ligne 3; Exemple 2 (étapes 6, 7 et 8); Revendications 1, 30 et 31 *	1-14	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (IPC)
			C07D
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
10 août 2011		Moriggi, J	
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 1151928 FA 749263**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du **10-08-2011**

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
US 2009281331 A1	12-11-2009	CN 101421238 A	29-04-2009
		EP 2014648 A1	14-01-2009
		WO 2007122744 A1	01-11-2007

WO 2004113295 A1	29-12-2004	AT 489365 T	15-12-2010
		CA 2526635 A1	29-12-2004
		CN 1805931 A	19-07-2006
		CN 101823965 A	08-09-2010
		EP 1633711 A1	15-03-2006
		ES 2354817 T3	18-03-2011
		HK 1081199 A1	02-02-2011
		JP 2007520434 A	26-07-2007
		MX PA05013752 A	08-03-2006
