

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 41200 B1**
(51) Cl. internationale : **C07D 213/61; C07D 401/04;
C07D 213/84**
(43) Date de publication : **31.05.2019**

(21) N° Dépôt : **41200**

(22) Date de Dépôt : **17.12.2015**

(30) Données de Priorité : **19.12.2014 US 201462094436 P**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2015/066356 17.12.2015**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation:EP15823875.8

(71) Demandeur(s) : **Aragon Pharmaceuticals, Inc., 12780 El Camino Real, Suite 301 San Diego, CA 92130 (US)**

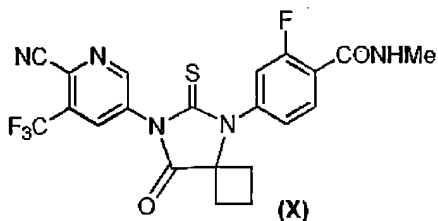
(72) Inventeur(s) : **HAIM, Cyril Ben ; HORVATH, Andras ; WEERTS, Johan Erwin Edmond**

(74) Mandataire : **SABA & CO.,TMP**

(54) Titre : **PROCÉDÉ POUR LA PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ DIARYLTHIOHYDANTOÏNE**

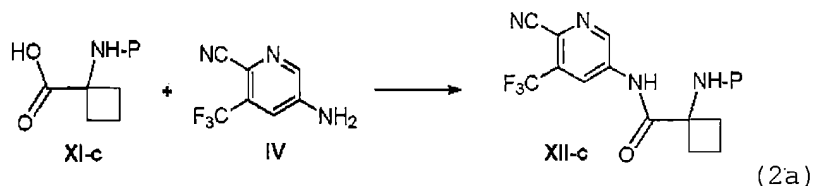
Revendications

1. Procédé de préparation du composé (X)



5

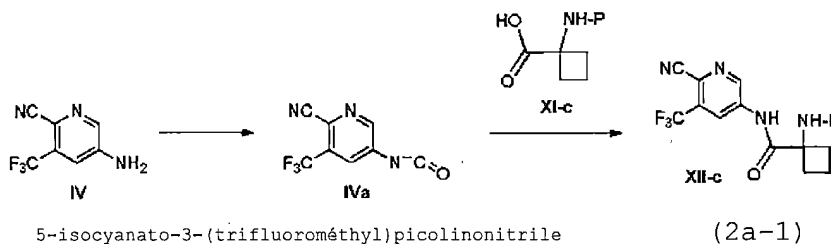
comprenant



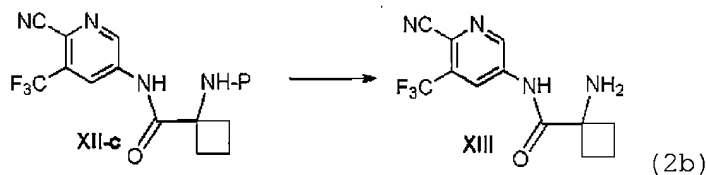
10

la réaction d'un composé de formule (XI-c), dans lequel P est un groupe protecteur d' amino, avec le composé (IV) dans des conditions de formation de liaison amide ; en présence d'un réactif de couplage d'amide ; et en présence d'un catalyseur ; dans un solvant organique ; à une température dans la plage d'environ 0 °C à environ 50 °C ; pour obtenir le composé correspondant de formule (XII-c) ; ou,

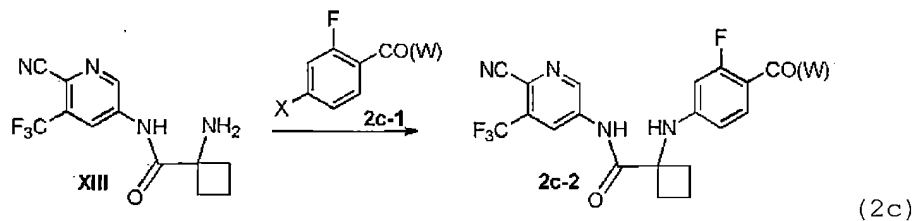
15



la réaction du composé (IV) avec du phosgène ou un
 5 analogue de phosgène ; en présence d'une base organique ;
 dans un solvant aprotique ; puis le traitement d'un
 intermédiaire isocyanate résultant (IVa),
 facultativement sans isolement, avec un composé de
 formule (XI-c) ; en présence d'une base non nucléophile ;
 10 à une température dans la plage d'environ -20 °C à
 environ 80 °C ; pour obtenir le composé correspondant de
 formule (XII-c) ;

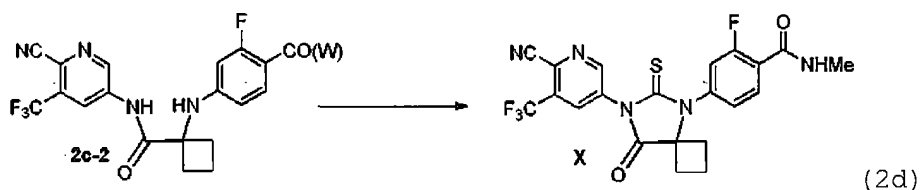


15 la réaction d'un composé de formule (XII-c) dans des
 conditions de déprotection d'amino ; dans un solvant
 organique ; à une température supérieure à la température
 ambiante ; pour obtenir le composé (XIII)
 20 correspondant ;



25 la réaction du composé (XIII) avec un composé de
 formule (2c-1) dans lequel X est chloro, bromo ou iodo,
 et W est alcoxy en C₁₋₈ ou méthylamino ; en présence d'une
 source de cuivre (0) ou d'un sel de cuivre ; en présence

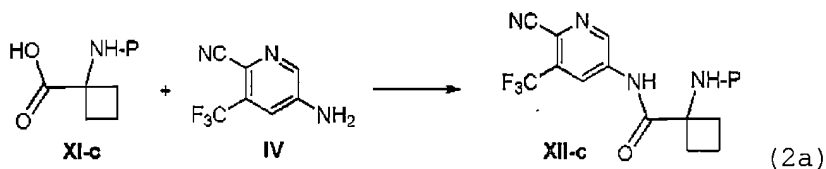
d'une base inorganique ; dans un solvant organique ;
 facultativement en présence d'un ligand ;
 facultativement en présence d'un agent réducteur ; à une
 5 température dans la plage d'approximativement la
 température ambiante à environ 140 °C ; pour obtenir le
 composé correspondant de formule (2c-2) dans lequel W est
 alcoxy en C₁₋₈ (2c-2B) ou méthylamino (XVII) ;



10

la conversion d'un composé de formule (2c-2) en
 composé (X).

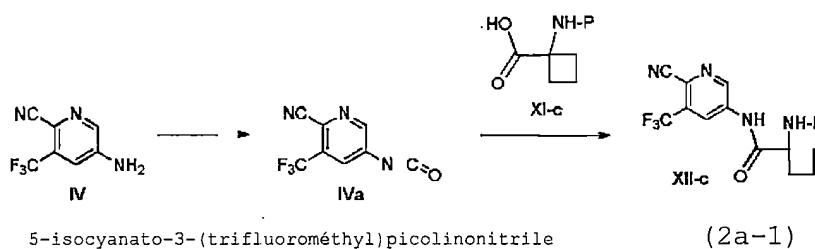
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel
 15 l'étape (2a) comprend en outre



la réaction d'un composé de formule (XI-c), dans lequel
 20 P est un groupe protecteur d'amino, avec le composé (IV)
 dans des conditions de formation de liaison amide ; en
 présence d'un réactif de couplage d'amide choisi dans le
 groupe constitué des 1,1-carbonyldiimidazole, T3P, EDCI,
 DMTMM et EEDQ ; en présence d'un catalyseur choisi dans
 25 le groupe constitué des DBU, DBN, DABCO, triéthylamine,
 DIPEA, TBD, TMG, MTBD, NaH, K₂OtBu et LiHMDS ; dans un
 solvant organique choisi dans le groupe constitué des
 toluène, MeTHF, THF, iPrOAc, DCM et IPA ; à une
 température dans la plage d'environ 0 °C à environ
 30 50 °C ; pour obtenir le composé correspondant de
 formule (XII-c).

3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel le réactif de couplage d'amide est le 1,1-carbonyldiimidazole et le catalyseur est DBU.

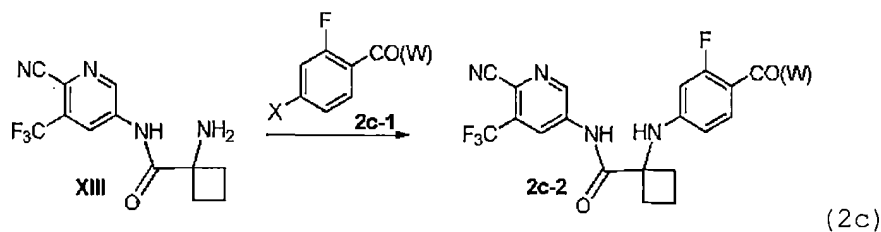
5 4. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'étape (2a-1) comprend en outre



10

la réaction du composé (IV) avec du phosgène ou un analogue de phosgène choisi dans le groupe constitué du (bis(trichlorométhyl)carbonate) de triphosgène et du (trichlorométhylchloroformate) de diphosgène ; en présence d'une base organique choisie dans le groupe constitué de la triéthylamine, l'éthyldiisopropylamine et DABCO ; dans un solvant aprotique qui est DCM, le toluène, THF ou MeTHF ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à environ 50 °C ; pour former un intermédiaire isocyanate (IVa) ; puis la réaction dudit intermédiaire isocyanate (IVa) avec un composé de formule (XI-c) ; en présence d'une base non nucléophile choisie dans le groupe constitué des DBU, DBN, DABCO, triéthylamine, TBD, TMG et MTBD ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à environ 80 °C ; pour obtenir le composé correspondant de formule (XII-c).

30



la réaction du composé (XIII) avec un composé de
formule (2c-1) dans lequel X est chloro, bromo, ou iodo,
et W est alcoxy en C₁₋₈ ou méthylamino ; en présence de
5 soit (1) une source de cuivre (0) qui est une poudre de
cuivre ou une éponge de cuivre, ou (2) un sel de cuivre
choisi dans le groupe constitué des chlorure cuivreux,
iodure cuivreux, bromure cuivreux, acétate cuivreux et
bromure cuprique ; en présence d'une base inorganique
10 choisie dans le groupe constitué des acétate de
potassium, carbonate de potassium, carbonate de césium
et CsF ; dans un solvant organique qui est DMF, DMA,
DMSO, l'acétonitrile, le propionitrile, le
butyronitrile, ou l'alcool amylique ; avec ou sans
15 l'ajout d'un sel de cuivre (I) choisi dans le groupe
constitué des chlorure cuivreux, iodure cuivreux, bromure
cuivreux et acétate cuivreux ; et, facultativement en
présence d'un ligand choisi dans le groupe constitué des
2-acétylcyclohexanone, TMEDA et phénanthroline ; en
20 outre, facultativement en présence d'un agent réducteur
qui est l'ascorbate de sodium ou le bisulfite de sodium ;
à une température dans la plage d'approximativement la
température ambiante à environ 140 °C ; pour obtenir le
composé correspondant de formule (2c-2) dans lequel W est
25 alcoxy en C₁₋₈, (2c-2B) ou méthylamino (XVII).

6. Procédé selon la revendication 5, comprenant la
réaction du composé (XIII) avec un composé de
formule (2c-1) en présence de bromure cuivreux ; en
30 présence de TMEDA ; en présence d'acétate de potassium ;
dans un solvant organique de DMA ; à une température dans
la plage d'environ 80 °C à environ 140 °C.

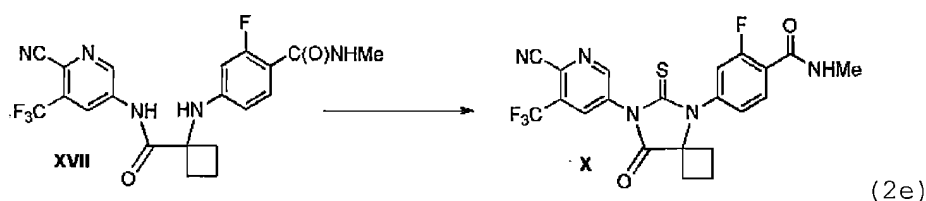
7. Procédé selon la revendication 5, comprenant la
35 réaction du composé (XIII) avec un composé de
formule (2c-1) en présence d'une source de cuivre (0) qui
est une poudre de cuivre ou une éponge de cuivre ; en
présence d'acétate de potassium ou de pivalate de

- 6 -

sodium ; dans un solvant organique de DMSO ; à une température dans la plage d'environ 0 °C à environ 80 °C.

8. Procédé selon la revendication 5, comprenant la
5 réaction du composé (XIII) avec un composé de formule (2c-1) en présence d'une source de cuivre (0) qui est une poudre de cuivre ou une éponge de cuivre ; en présence d'acétate de potassium ; avec l'ajout d'un sel
10 de cuivre (I) choisi dans le groupe constitué des chlorure cuivreux, iodure cuivreux, bromure cuivreux et acétate cuivreux ; dans un solvant organique de DMSO ; à une température dans la plage d'environ 0 °C à environ
80 °C.

15 9. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'étape (2d) comprend en outre la conversion du composé (XVII) en composé (X) par



20 réaction du composé (XVII) avec une source de thiocarbonyle ; en présence d'un agent activateur ; dans un solvant organique ; facultativement en présence d'une base organique ; à une température dans la plage
25 d'environ -20 °C à environ 100 °C ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

10. Procédé selon la revendication 9, dans lequel
l'étape (2e) comprend en outre la réaction du
30 composé (XVII) avec une source de thiocarbonyle choisie dans le groupe constitué des carbonothioate de *O,O'*-di(pyridin-2-yle), 1,1'-thiocarbonylbis(pyridin-2(1*H*)-one), di(1*H*-imidazol-1-yl)méthanéthione, thiophosgène, thionochloroformate de phényle, thionochloroformate de
35 *O*-(2-naphtyle), thionochloroformate de tolyle, et

thiocarbonyl-bis(benzotriazole) ; en présence d'un agent activateur choisi dans le groupe constitué de DMAP, NaH et NaOH ; dans un solvant organique choisi dans le groupe constitué des DMA, DMF, toluène, DMSO, ACN, THF, DCM, EtOAc, acétone, MEK et dioxane ; facultativement en présence d'une base organique choisie parmi la triéthylamine ou DIPEA ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à environ 100 °C ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

10

11. Procédé selon la revendication 10, dans lequel la source de thiocarbonyle est la 1,1'-thiocarbonylbis(pyridin-2(1H)-one).

15 12. Procédé selon la revendication 11, dans lequel l'agent activateur est DMAP.

13. Procédé selon la revendication 12, dans lequel le solvant organique est DMA.

20

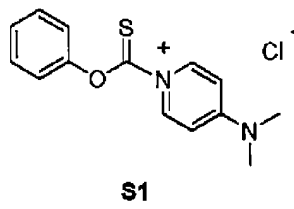
14. Procédé selon la revendication 10, dans lequel la source de thiocarbonyle est le thionochloroformate de phényle ; l'agent activateur est DMAP ; la base organique est la triéthylamine ou DIPEA ; le solvant organique est DMA ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à environ 80 °C.

15. Procédé selon la revendication 10, dans lequel la source de thiocarbonyle est le thionochloroformate de phényle ; l'agent activateur est DMAP ; la base organique est la triéthylamine ou DIPEA ; le solvant organique est l'acétone ou l'acétate d'éthyle ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à environ 80 °C.

35 16. Procédé selon la revendication 15, dans lequel, immédiatement après la cyclisation, DMAPA est ajouté.

17. Procédé selon la revendication 10, dans lequel l'étape (2e) comprend en outre la réaction de

thionochloroformate de phényle avec DMAP pour former un sel quaternaire isolable, composé (S1),

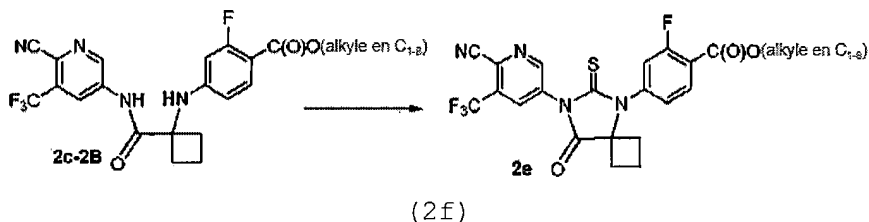


5

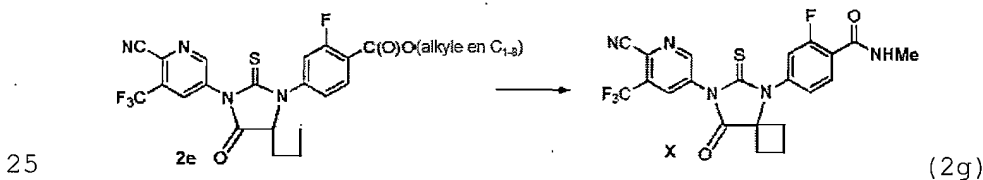
puis, la réaction du composé (XVII) avec le composé S1 ; en présence d'une base organique choisie parmi la triéthylamine ou DIPEA ; dans DMA ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à environ 80 °C ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

18. Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'étape (2d) comprend en outre la conversion d'un composé de formule (2c-2B) en composé de formule (2e), par

15



réaction d'un composé de formule (2c-2B) avec une source de thiocarbonyle ; en présence d'un agent activateur ; dans un solvant organique ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à environ 100 °C ; pour obtenir le composé correspondant de formule (2e) ; puis,



25

traitement d'un composé de formule (2e) avec de la méthylamine ; dans un solvant organique ;

approximativement à température ambiante ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

19. Procédé selon la revendication 18, comprenant en
5 outre la réaction d'un composé de formule (2c-2B) avec une source de thiocarbonyle choisie dans le groupe constitué des carbonothioate de *O,O'*-di(pyridin-2-yle),
1,1'-thiocarbonylbis(pyridin-2(1*H*)-one), di(1*H*-
imidazol-1-yl)méthanethione, thiophosgène, thionochloro-
10 formate de phényle, thionochloroformate de *O*-(2-naphtyle),
thionochloroformate de tolyle, et thiocarbonyl-bis(benzotriazole) ; en présence d'un agent activateur choisi dans le groupe constitué de DMAP, NaH et NaOH ; dans un solvant organique choisi dans le groupe
15 constitué des diméthylacétamide, DMF, toluène, DMSO, THF, et dioxane ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à environ 100 °C ; pour obtenir le composé correspondant de formule (2e) ; puis
le traitement du composé de formule (2e) avec de la
20 méthylamine ; dans un solvant organique choisi dans le groupe constitué des THF, DMF, DMA, éthanol, et un mélange aqueux de ceux-ci ; approximativement à température ambiante ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

25
20. Procédé selon la revendication 19, dans lequel le traitement du composé de formule (2e) avec de la méthylamine comprend en outre l'utilisation d'éthanol en tant que solvant organique.

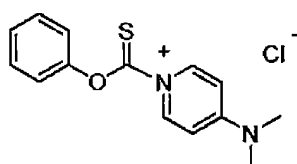
30
21. Procédé selon la revendication 19, comprenant en outre la réaction d'un composé de formule (2c-2B) dans lequel la source de thiocarbonyle est le thionochloroformate de phényle ; l'agent activateur est
35 DMAP ; le solvant organique est l'acétone ou l'acétate d'éthyle ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à 40 °C ; pour obtenir le composé correspondant de formule (2e) ; puis

le traitement du composé de formule (2e) avec de la méthylamine ; dans de l'éthanol ; approximativement à température ambiante ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

5

22. Procédé selon la revendication 18, dans lequel l'étape (2f) comprend en outre la réaction de thionochloroformate de phényle avec DMAP pour former un sel quaternaire isolable, composé (S1),

10



S1

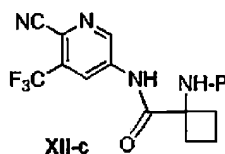
; puis,

la réaction du composé (2c-2B) avec le composé S1 ; en présence d'une base organique choisie parmi la triéthylamine ou DIPEA ; dans DMA ; à une température dans la plage d'environ -20 °C à environ 80 °C ; pour obtenir le composé (X) correspondant.

15

23. Composé de formule (XII-c), utile pour la préparation du composé (X), dans lequel P est un groupe protecteur d'amino

20



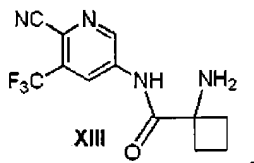
XII-c

24. Composé selon la revendication 23, dans lequel P est t-butoxycarbonyle.

25

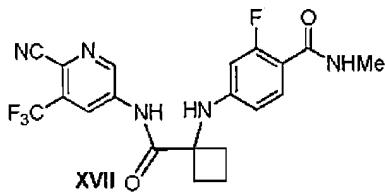
25. Composé (XIII)

- 11 -



utile pour la préparation du composé (X).

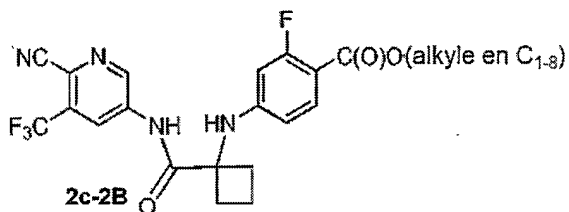
5 26. Composé (XVII)



utile pour la préparation du composé (X).

10

27. Composé de formule (2c-2B)



15 utile pour la préparation du composé (X).