

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 45154 B1** (51) Cl. internationale : **C07F 9/6561; C07F 9/6558**

(43) Date de publication :
29.11.2024

(21) N° Dépôt :
45154

(22) Date de Dépôt :
24.05.2017

(30) Données de Priorité :
24.05.2016 US 201662341049 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2017/034235 24.05.2017

(71) Demandeur(s) :
Sarepta Therapeutics, Inc., 215 First Street Cambridge, MA 02142 (US)

(72) Inventeur(s) :
CAI, Bao ; MARTINI, Mitchell ; SHIMABUKU, Ross ; THOMAS, Katie ; FRANK, Diane Elizabeth ; BESTWICK, Richard K.

(74) Mandataire :
ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY

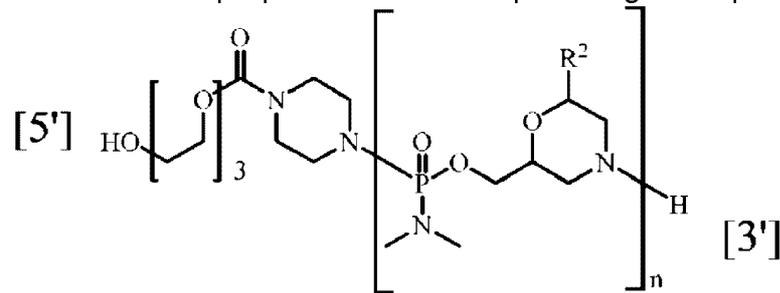
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation :17731336.8

(54) Titre : **PROCÉDÉS DE PRÉPARATION D'OLIGOMÈRES**

(57) Abrégé : L'invention concerne des procédés de préparation d'un oligomère (par exemple, un oligomère morpholino). Les procédés de synthèse décrits dans l'invention peuvent être avantageux pour la mise à l'échelle de la synthèse d'oligomères tout en maintenant le rendement global et la pureté d'un oligomère synthétisé.

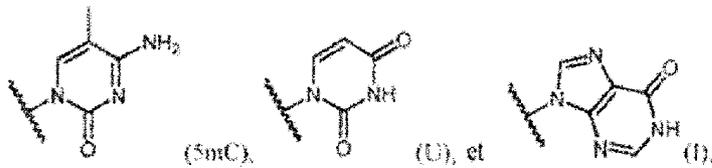
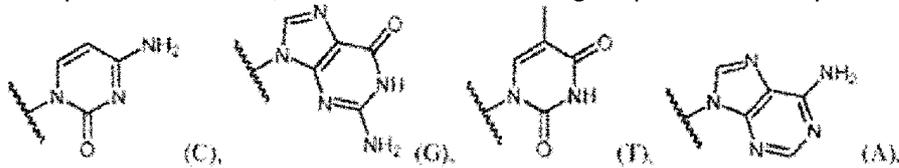
Revendications

1. Procédé de préparation d'un composé oligomérique de formule (A) :



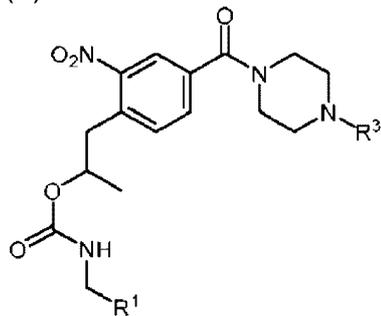
(A),

dans lequel n est un entier de 10 à 40, et chaque R^2 est, indépendamment pour chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :



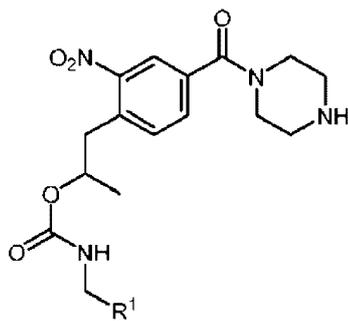
le procédé comprenant les étapes séquentielles de :

(a) mise en contact d'un composé de formule (A1) :



(A1),

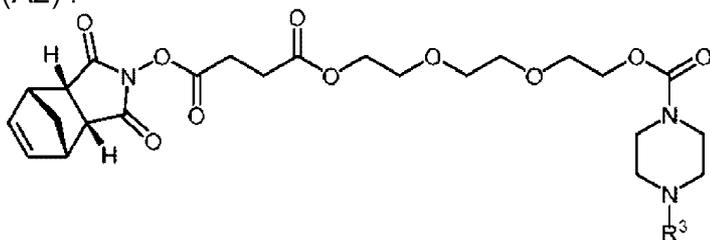
dans lequel R^1 est un milieu de support et R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ; avec un agent de déblocage pour former le composé de formule (II) :



(II);

dans lequel R^1 est un milieu de support ;

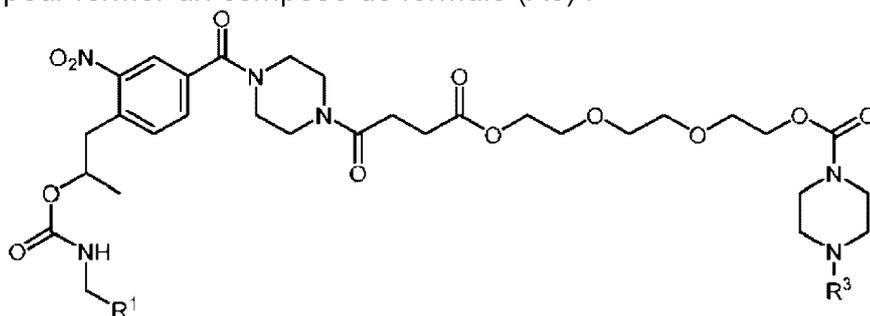
(b) mise en contact du composé de formule (II) avec un composé de formule (A2) :



(A2);

dans lequel R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ;

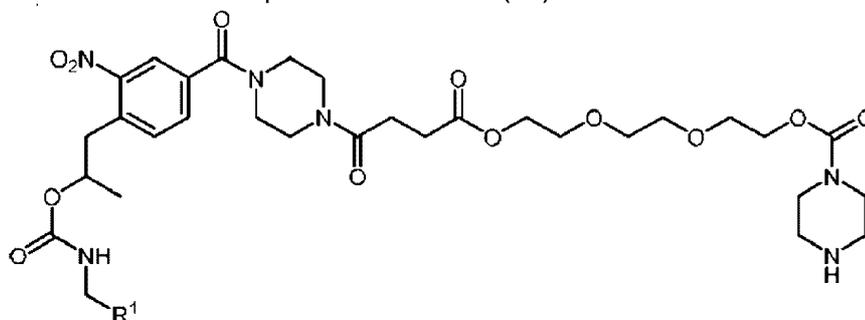
pour former un composé de formule (A3) :



(A3);

dans lequel R^1 est un milieu de support, et R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ;

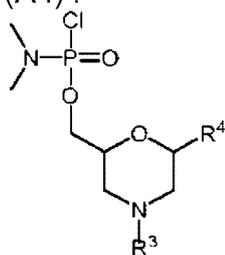
(c) mise en contact du composé de formule (A3) avec un agent de déblocage pour former un composé de formule (IV) :



(IV);

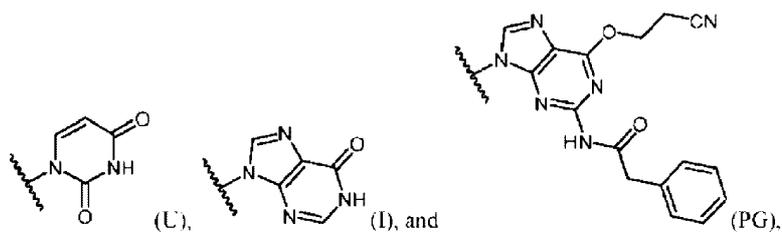
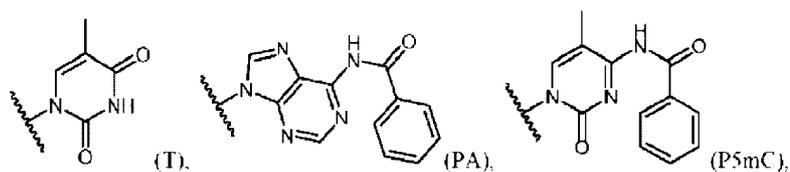
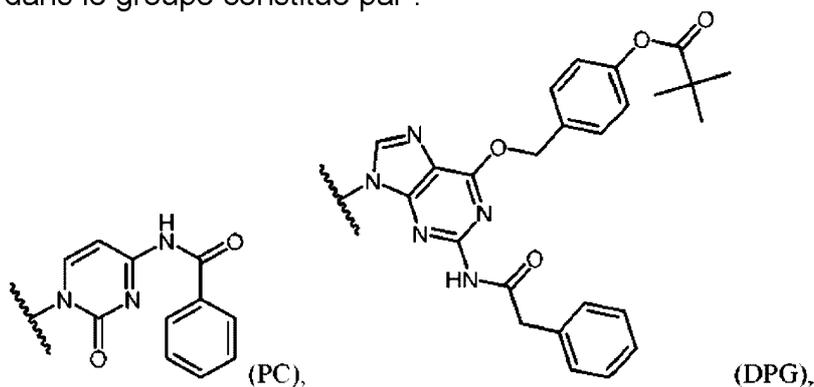
dans lequel R^1 est un milieu de support ;

(d) mise en contact du composé de formule (IV) avec un composé de formule (A4) :

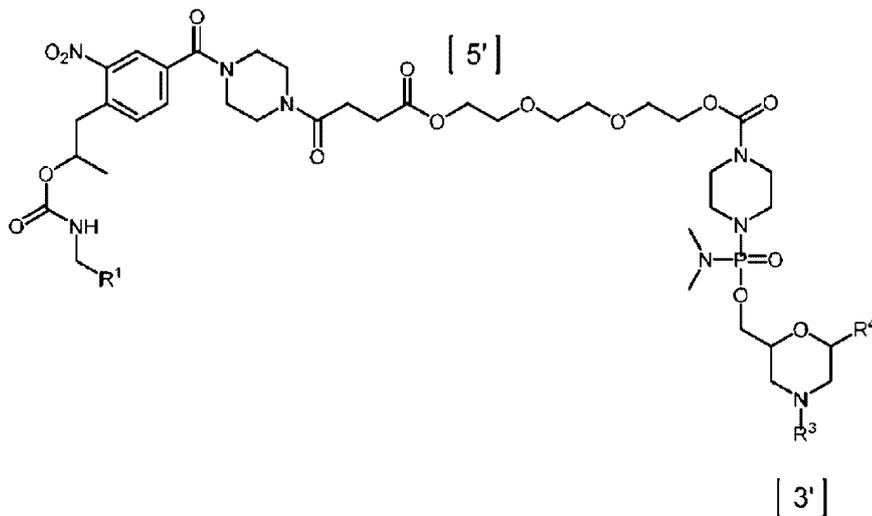


(A4);

dans lequel R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et R^4 est sélectionné dans le groupe constitué par :



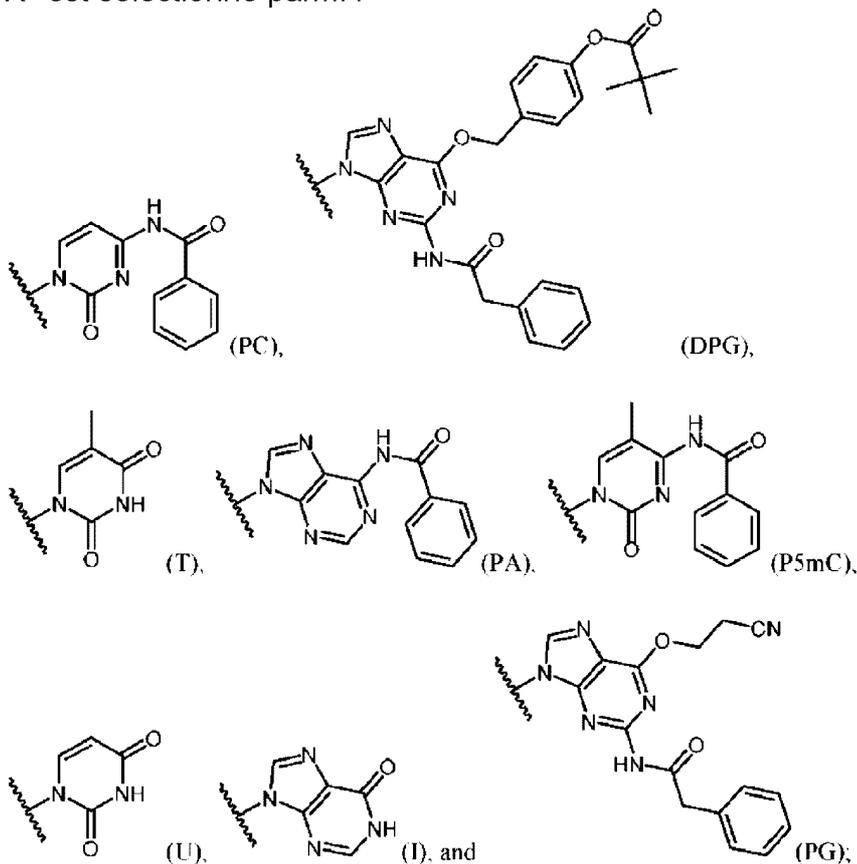
pour former un composé de formule (A5) :



(A5),

dans lequel R^1 est un milieu de support, R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et

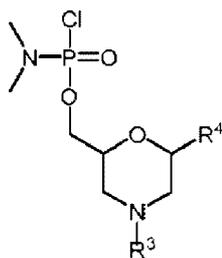
R^4 est sélectionné parmi :



(e) réalisation de $n-1$ itérations des étapes séquentielles de :

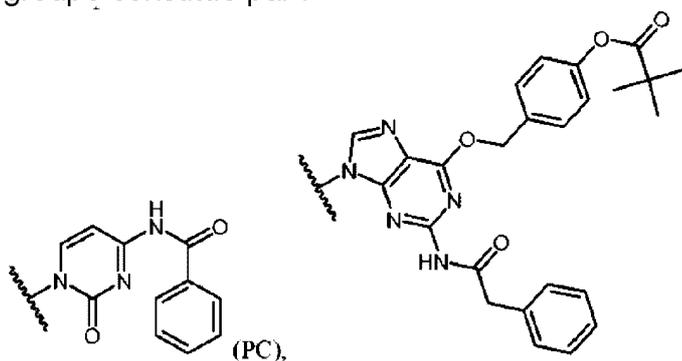
(e1) mise en contact du produit formé par l'étape immédiatement précédente avec un agent de déblocage ; et

(e2) mise en contact du composé formé par l'étape immédiatement précédente avec un composé de formule (A8) :



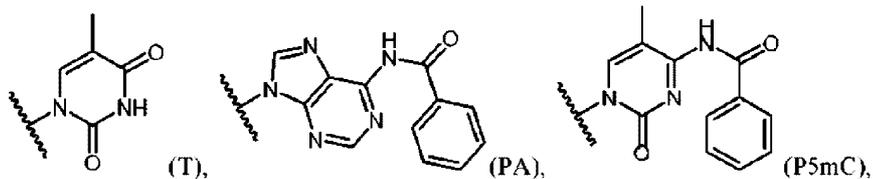
(A8);

dans lequel R³ est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et R⁴ est, indépendamment pour chaque composé de formule (A8), sélectionné dans le groupe constitué par :



(PC),

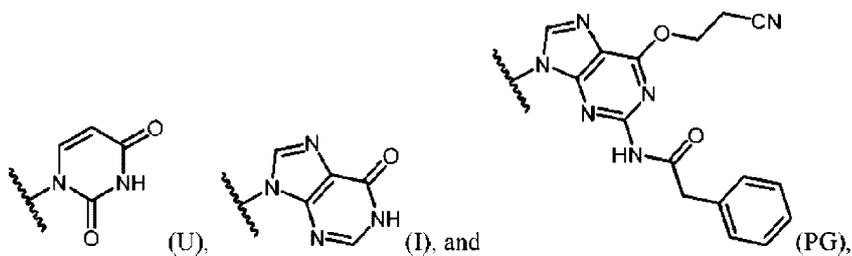
(DPG),



(T),

(PA),

(P5mC),

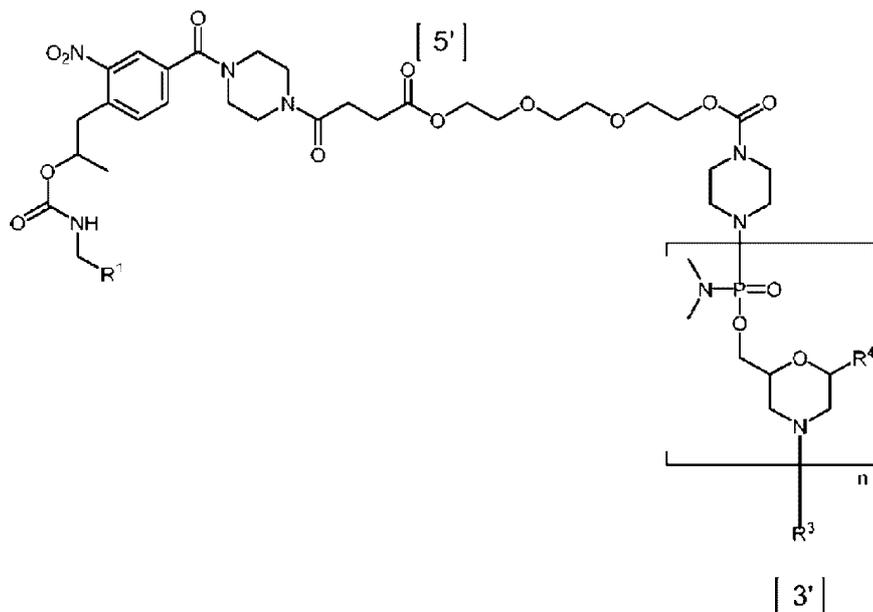


(U),

(I), and

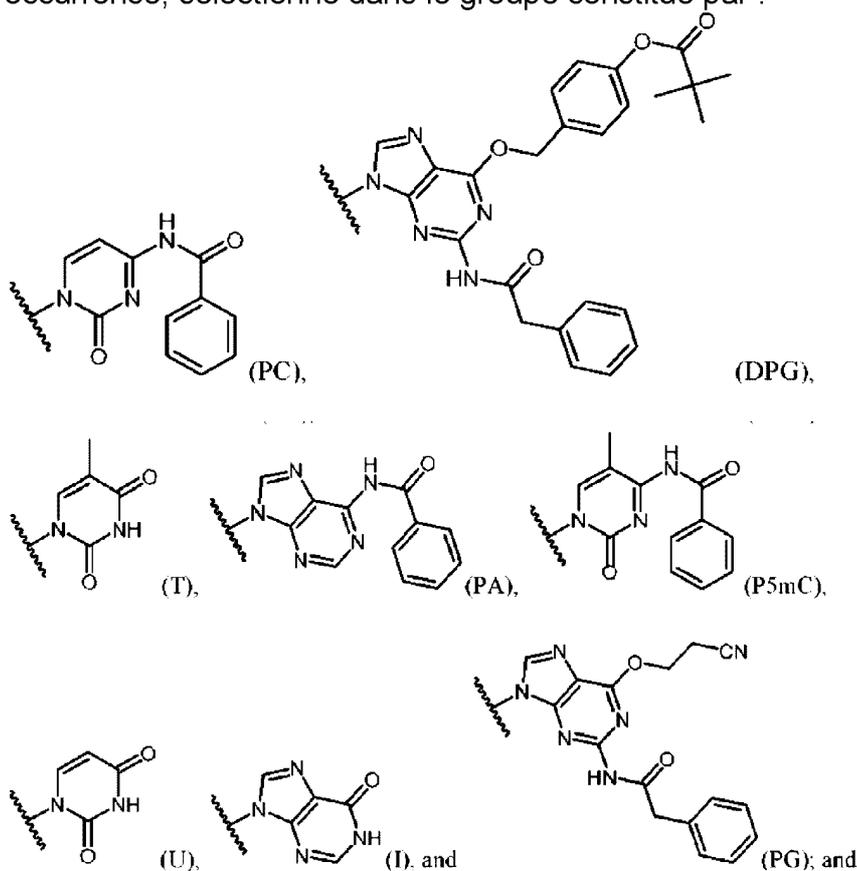
(PG),

pour former un composé de formule (A9) :

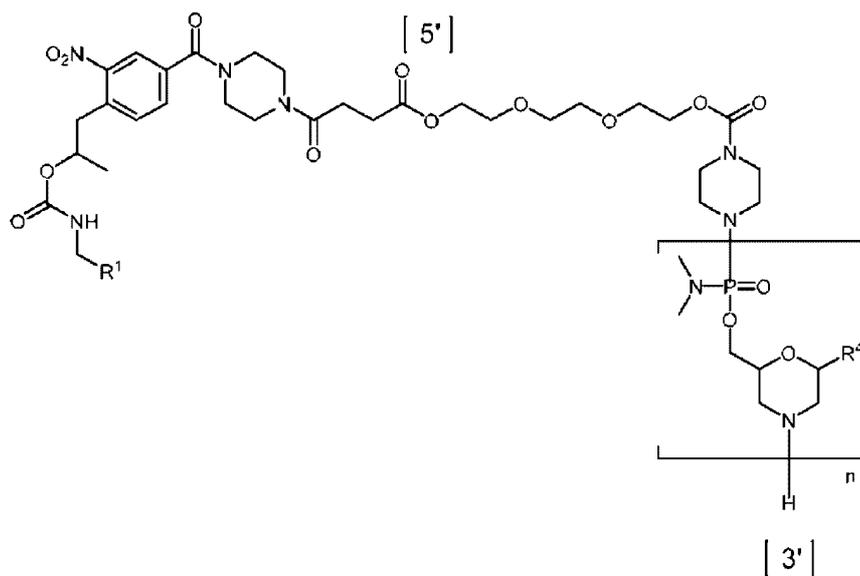


(A9);

dans lequel n est un entier de 10 à 40, R¹ est un milieu de support, R³ est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et R⁴ est, indépendamment pour chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :

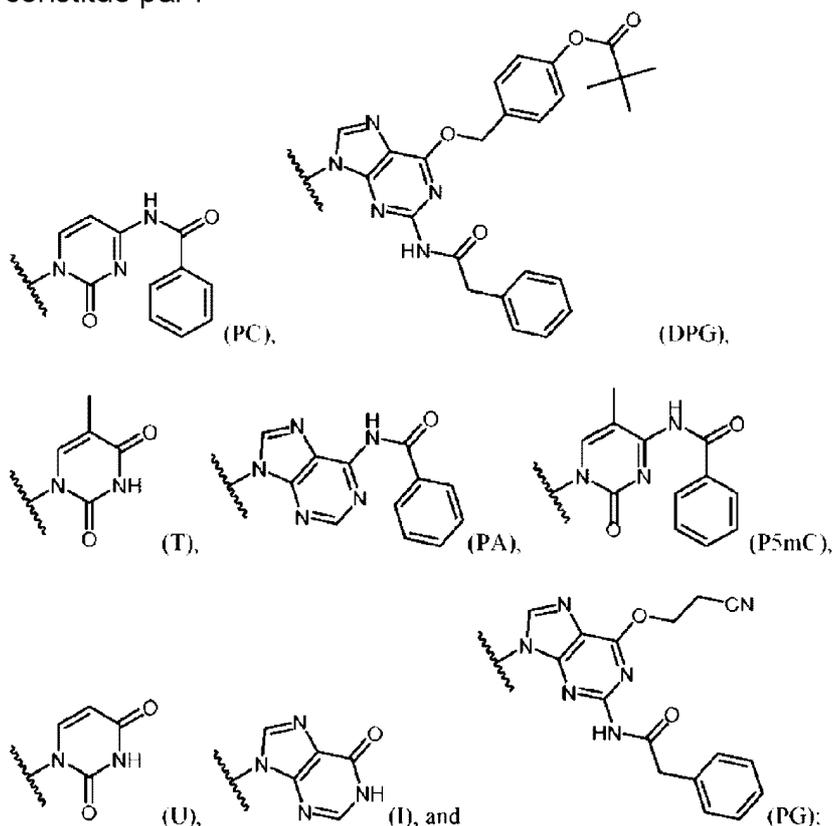


(f) mise en contact du composé de formule (A9) avec un agent de déblocage pour former un composé de formule (A10) :

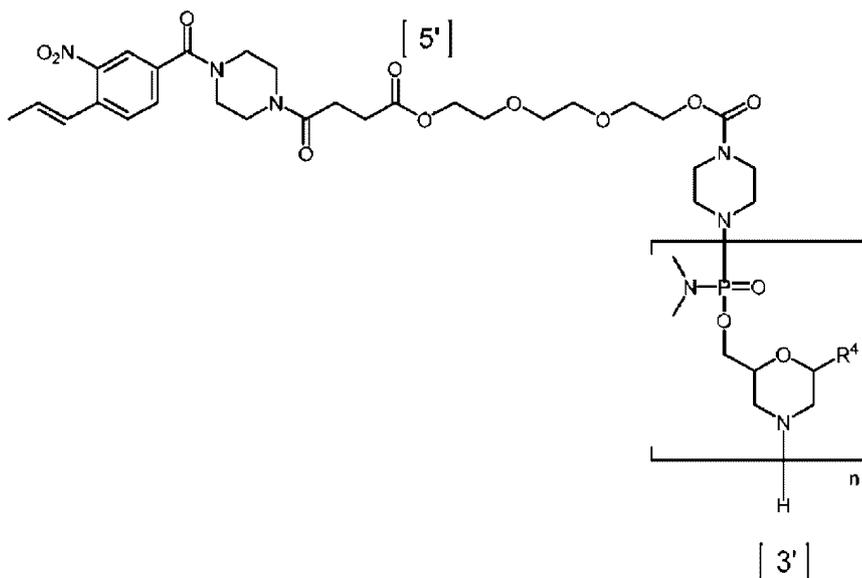


(A10);

dans lequel n est un entier de 10 à 40, R^1 est un milieu de support, et R^4 est, indépendamment pour chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :

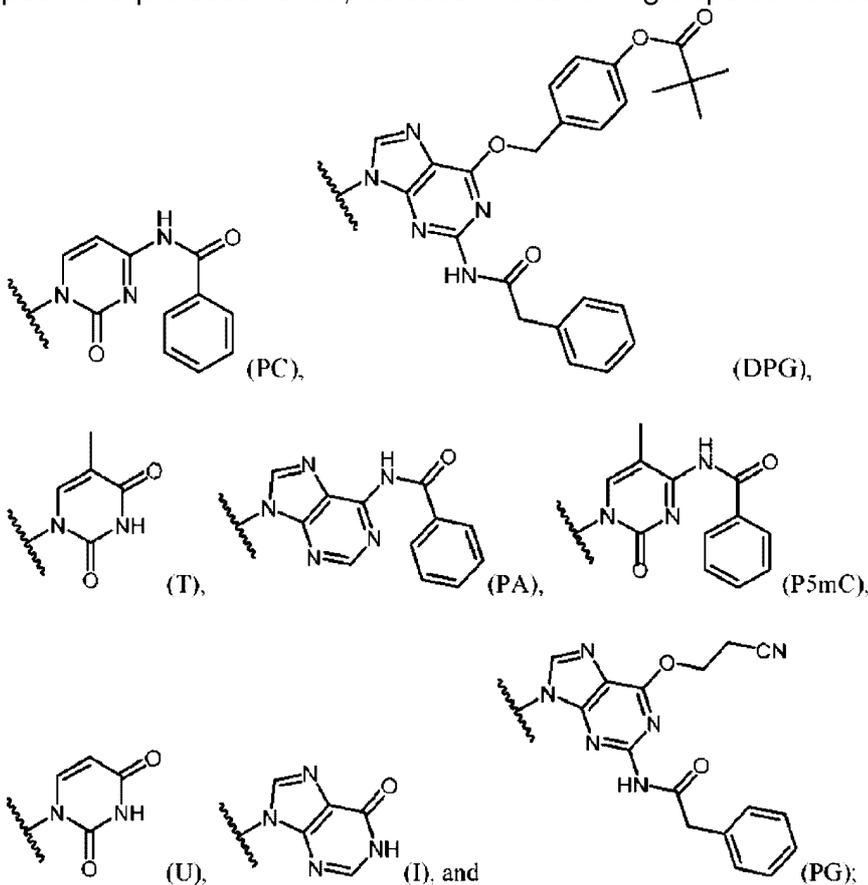


(g) mise en contact du composé de formule (A10) avec un agent de clivage pour former un composé de formule (A11) :



(A11);

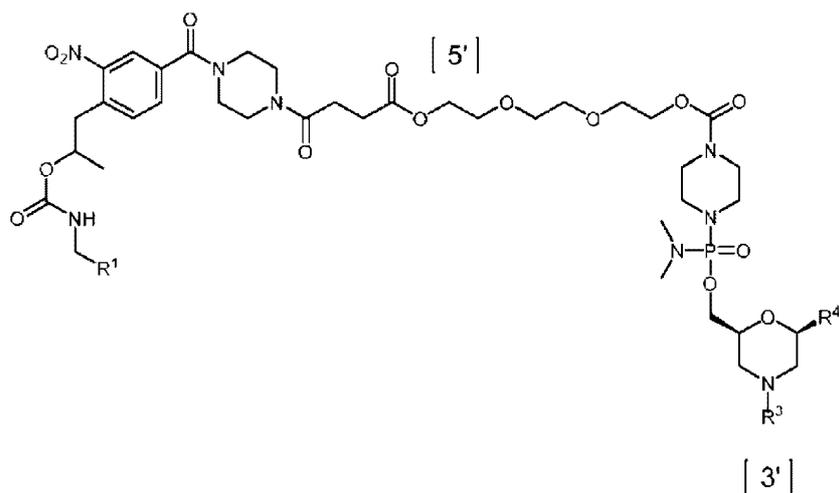
dans lequel n est un entier de 10 à 40, et chaque R^4 est, indépendamment pour chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :



and

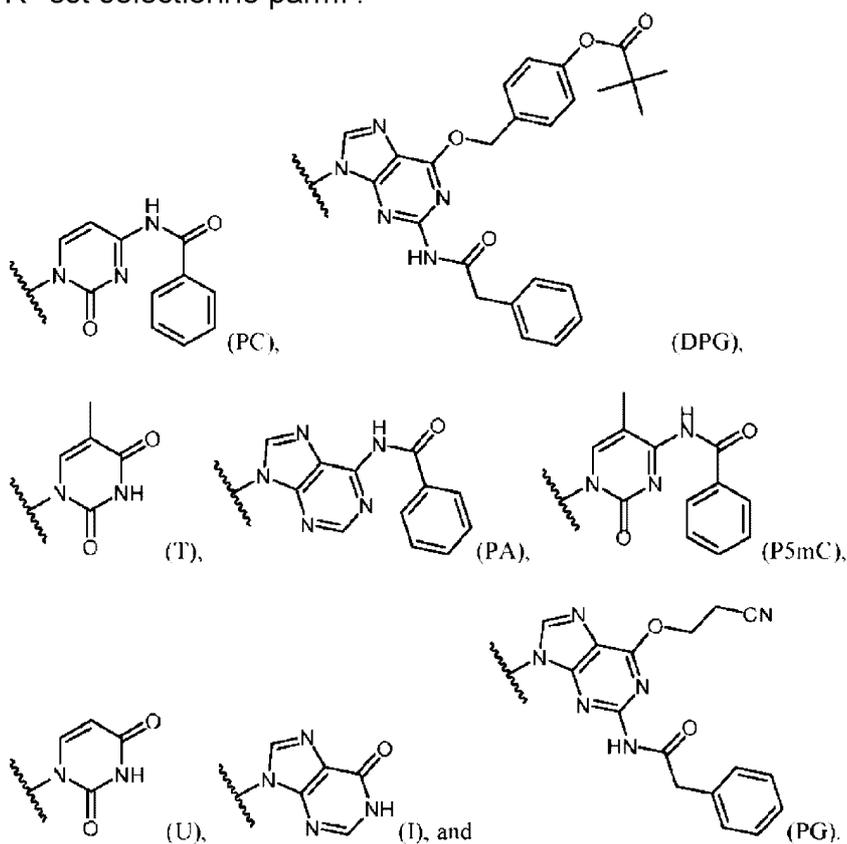
(h) mise en contact du composé de formule (A11) avec un agent de déprotection pour former le composé oligomérique de formule (A).

2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé de formule (A5) est de formule (A5a) :

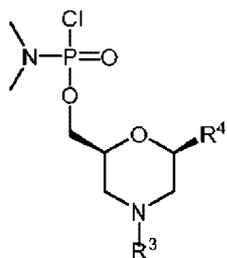


(A5a);

dans lequel :

 R^1 est un milieu de support ; R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et R^4 est sélectionné parmi :

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, dans lequel le composé de formule (A8) est de formule (A8a) :

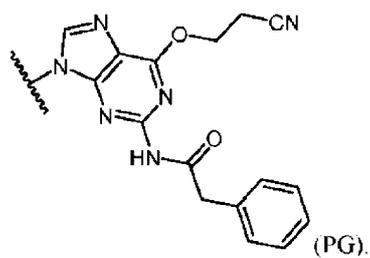
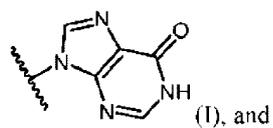
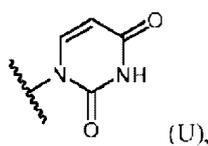
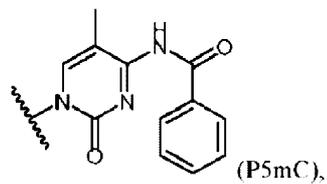
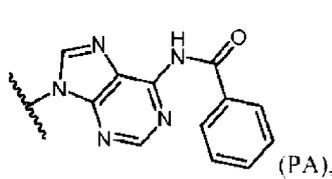
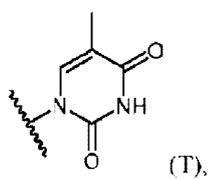
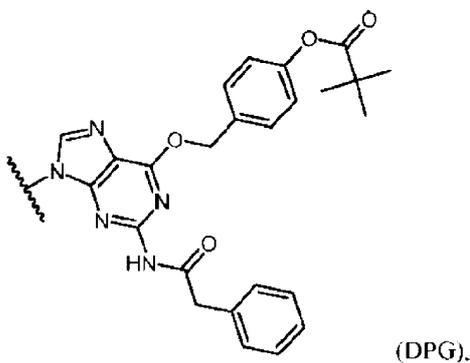
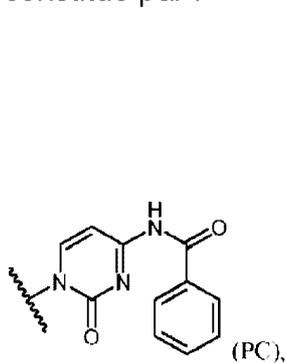


(A8a),

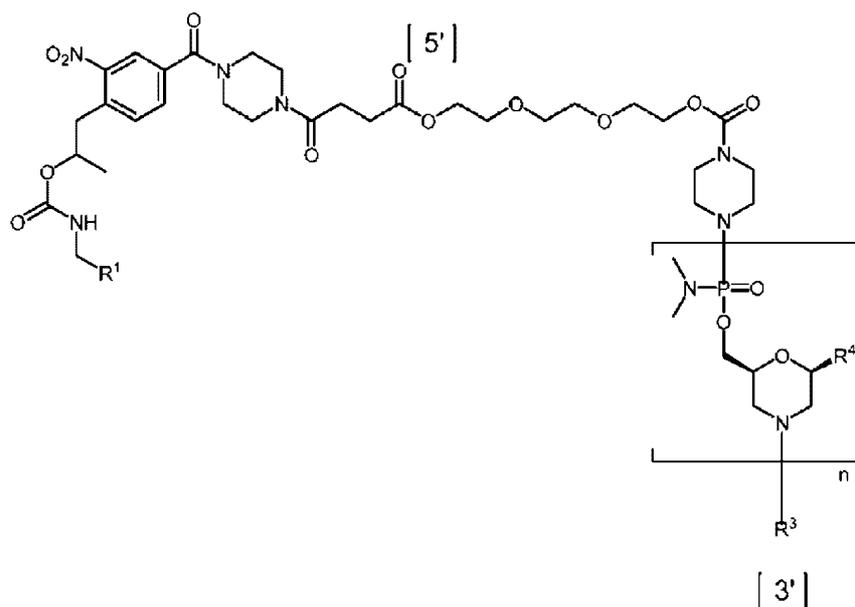
dans lequel :

R³ est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et

R⁴ est, indépendamment à chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :



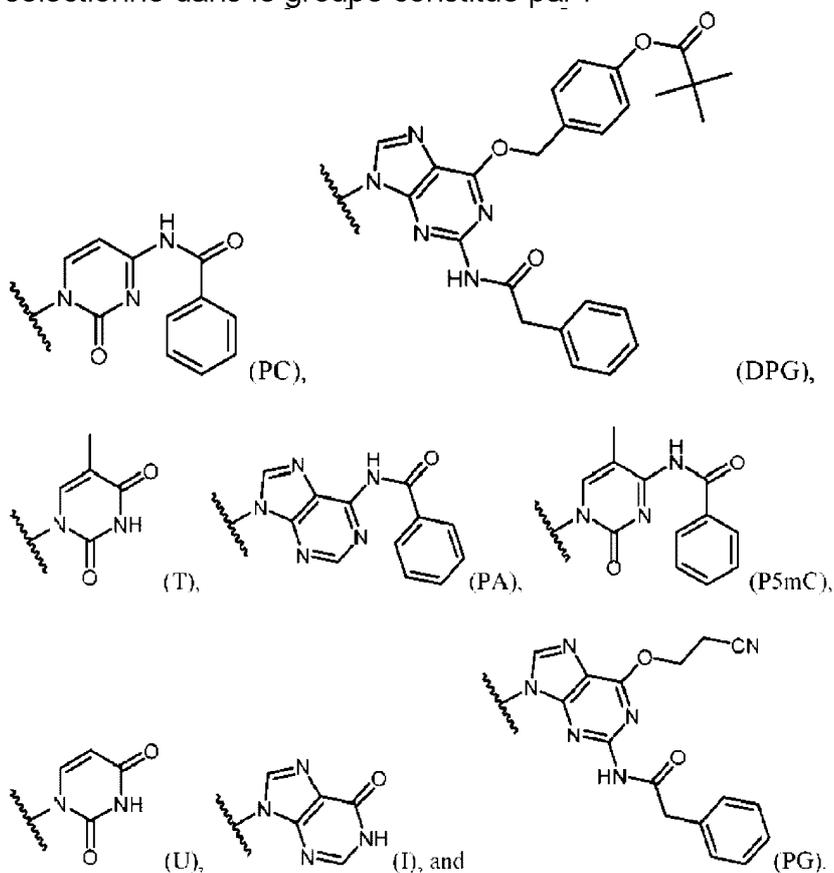
4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel le composé de formule (A9) est de formule (A9A) :



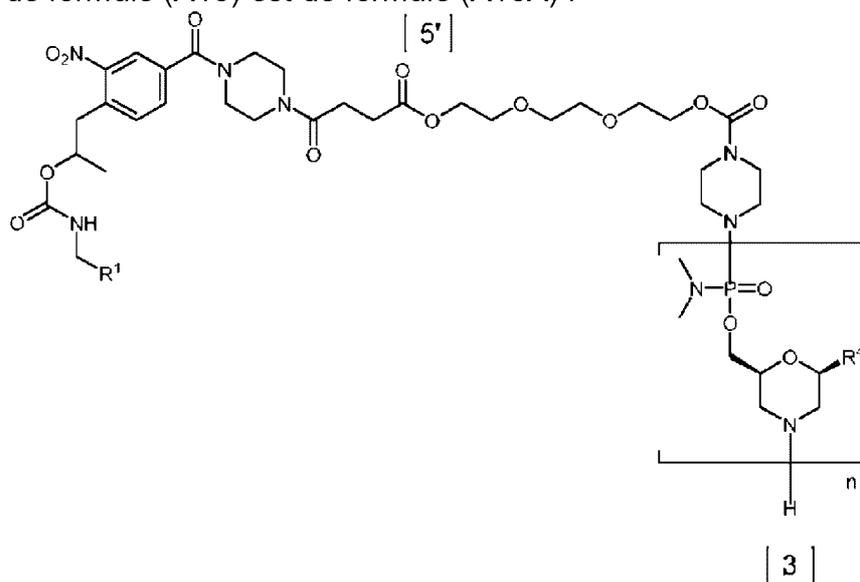
(A9a),

dans lequel :

n est un entier de 10 à 40,

R¹ est un milieu de supportR³ est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, etR⁴ est, indépendamment pour chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :

5. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-4, dans lequel le composé de formule (A10) est de formule (A10A) :



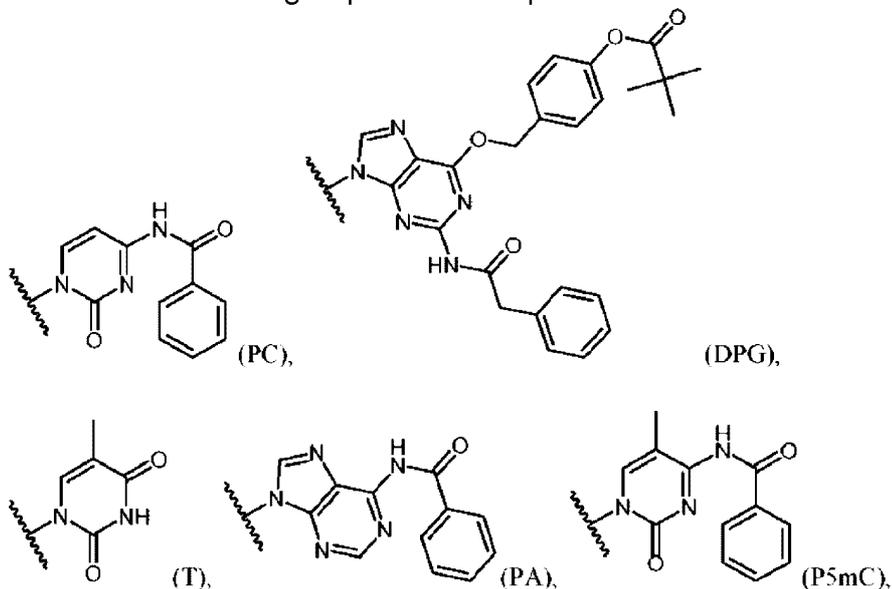
(A10a):

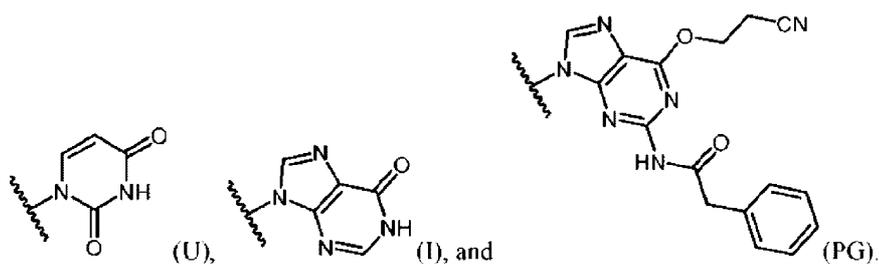
dans lequel :

n est un entier de 10 à 40,

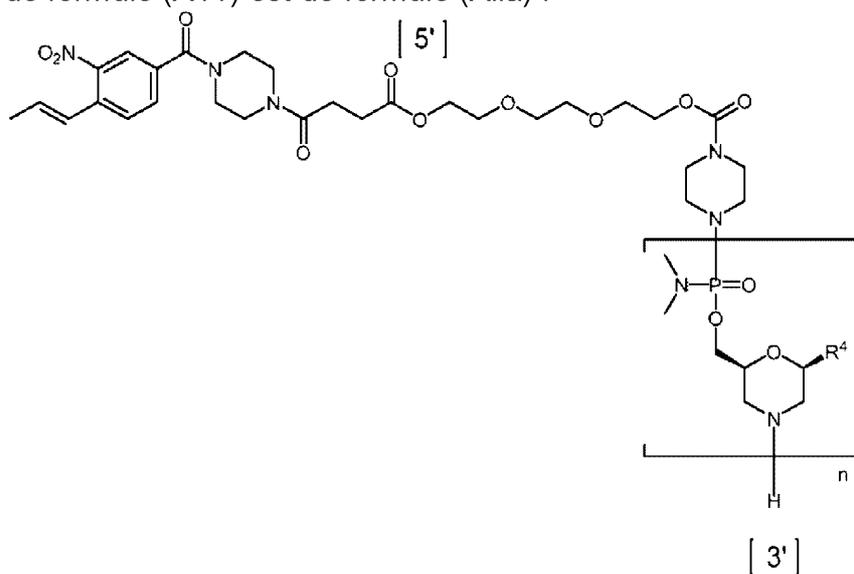
R^1 est un milieu de support, et

R^4 est, indépendamment pour chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :





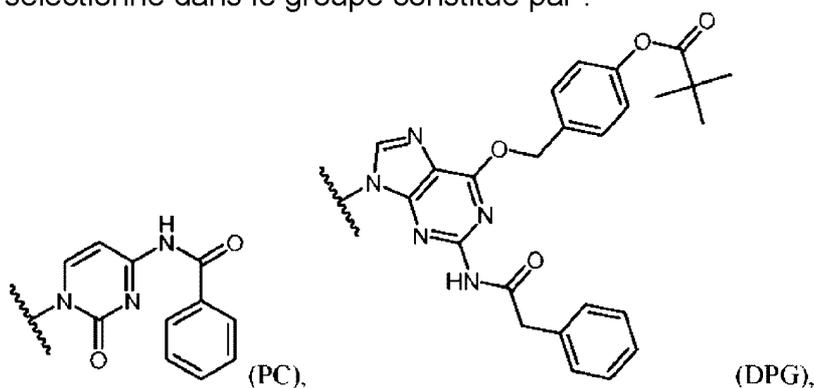
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-5, dans lequel le composé de formule (A11) est de formule (A11a) :



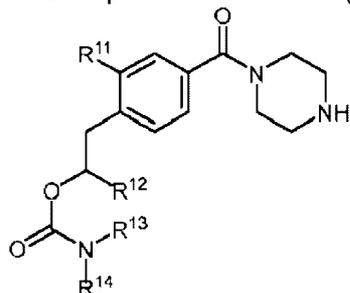
dans lequel :

n est un entier de 10 à 40, et

R^4 est, indépendamment pour chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :



9. Composé de formule (II-B) :



(II-B),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant dans lequel

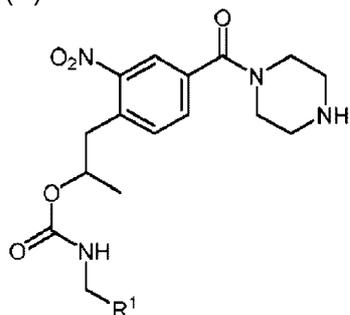
R^{11} est sélectionné dans le groupe constitué par halogéno, CN et NO_2 ;

R^{12} est alkyle en C_{1-6} ;

R^{13} est H ou alkyle en C_{1-6} ; et

R^{14} est un premier lieu lié à un milieu de support,

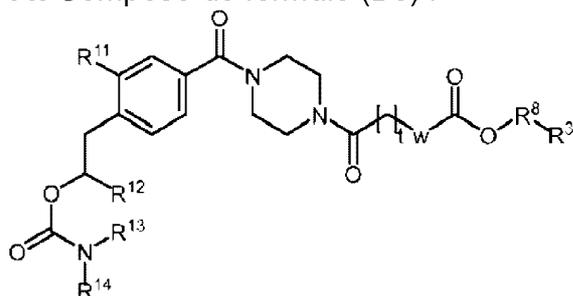
10. Composé selon la revendication 9, le composé de formule (II-B) étant de formule (II) :



(II),

dans lequel R^1 est un milieu de support.

11. Composé de formule (B3) :



(B3),

ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant dans lequel

w est sélectionné parmi O ou C ;

t est 1, 2, 3, 4 or 5 ;

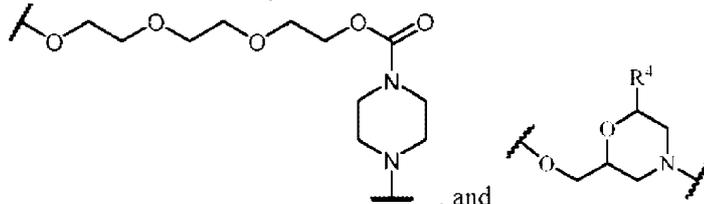
R^{11} est sélectionné dans le groupe constitué par halogéno, CN et NO_2 ;

R^{12} est alkyle en C_{1-6} ;

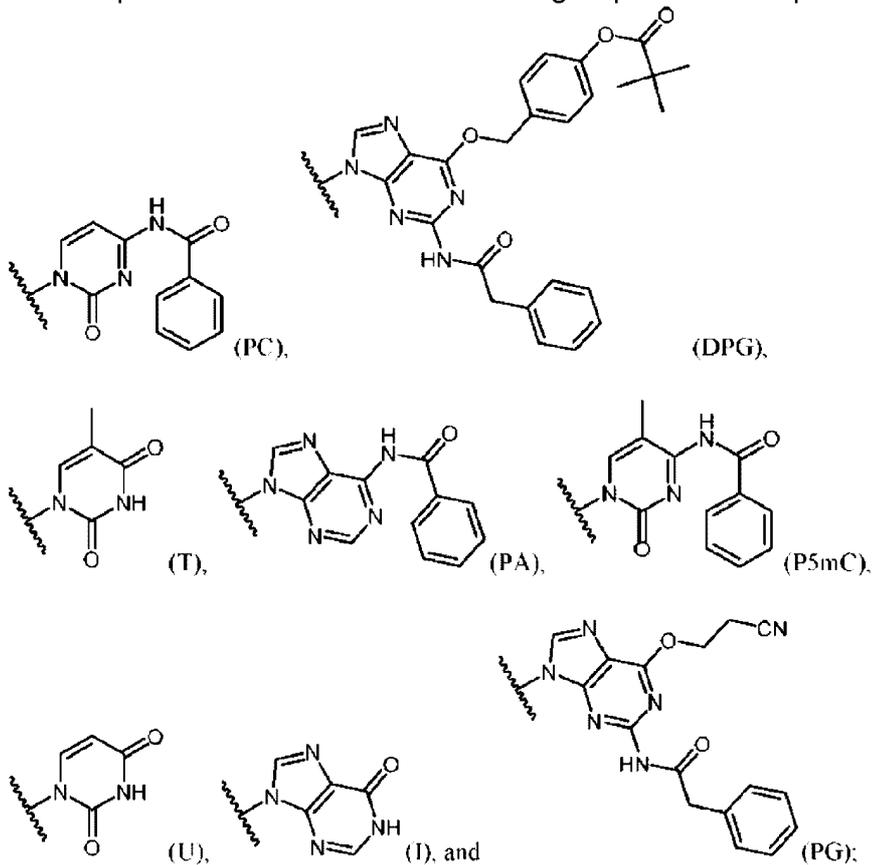
R^{13} est H ou alkyle en C_{1-6} ;

R^{14} est un premier lieu lié à un milieu de support ;

R⁸ est sélectionné parmi :



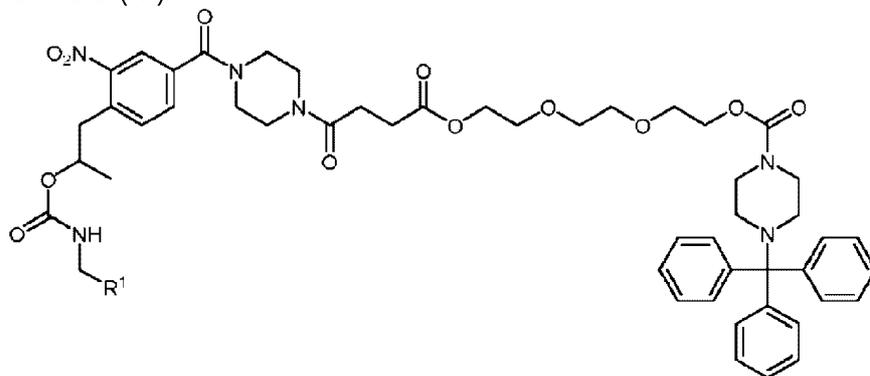
dans lequel R⁴ est sélectionné dans le groupe constitué par :



et

R³ est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle.

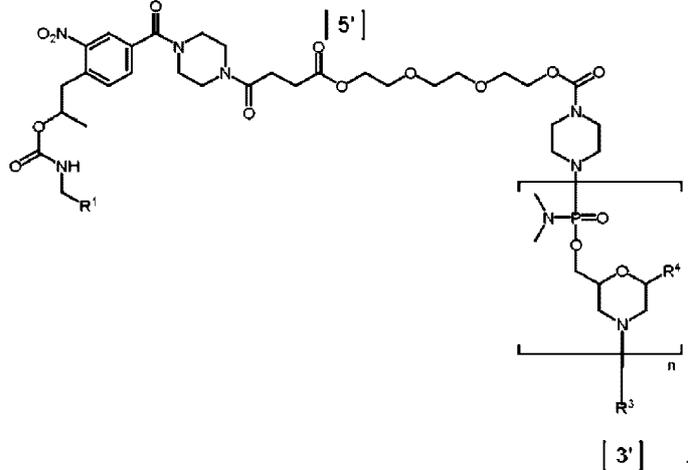
12. Composé selon la revendication 11, le composé de formule (B3) étant de formule (III) :



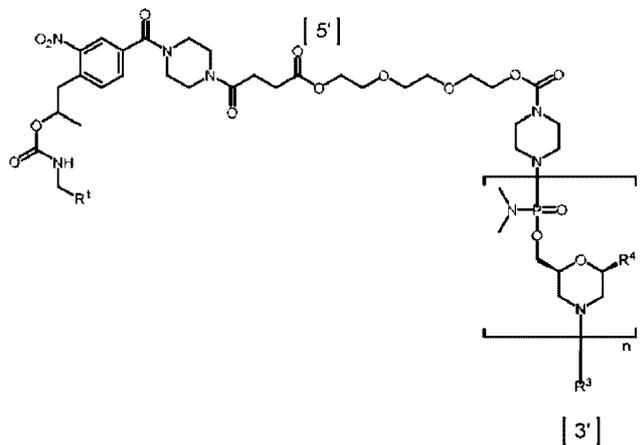
(III);

dans lequel R^1 est un milieu de support.

13. Composé sélectionné parmi :



and



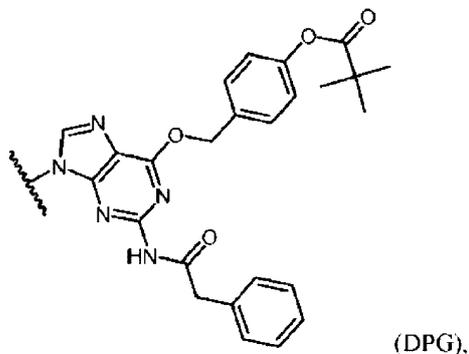
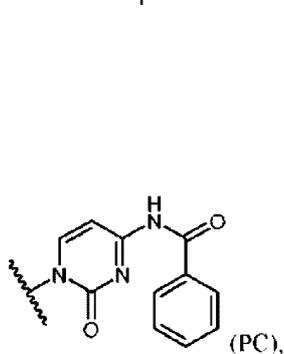
dans lequel :

n est un entier de 10 à 40 ;

R^1 est un milieu de support ;

R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ; et

R^4 est, indépendamment à chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :



R³ est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ; et
R⁴ est, indépendamment à chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :

