

(12) BREVET D'INVENTION

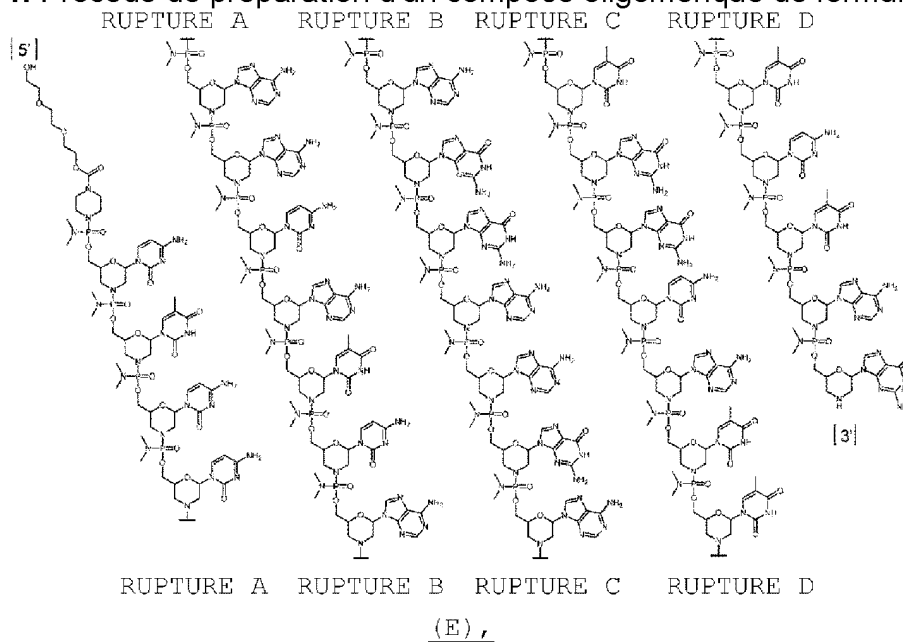
- (11) N° de publication : **MA 45155 B1** (51) Cl. internationale : **A61P 21/00; C07F 9/6561; C07F 9/6558**
- (43) Date de publication : **28.06.2024**

-
- (21) N° Dépôt : **45155**
- (22) Date de Dépôt : **24.05.2017**
- (30) Données de Priorité : **24.05.2016 US 201662340953 P**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/US2017/034284 24.05.2017**
- (71) Demandeur(s) : **Sarepta Therapeutics, Inc., 215 First Street Cambridge, MA 02142 (US)**
- (72) Inventeur(s) : **CAI, Bao ; MARTINI, Mitchell ; THOMAS, Katie ; SHIMABUKU, Ross**
- (74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**

-
- (54) Titre : **PROCÉDÉS DE PRÉPARATION D'OLIGOMÈRES MORPHOLINO DE PHOSPHORODIAMIDATE**
- (57) Abrégé : L'invention concerne des procédés de préparation d'un oligomère (par exemple, un oligomère morpholino). Les procédés de synthèse décrits ici 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.

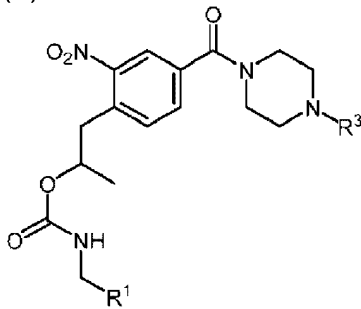
Revendications

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



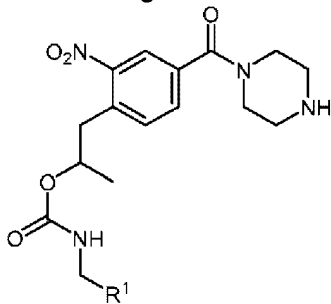
ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, dans lequel le procédé comprend les étapes séquentielles de :

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



(A1) ;

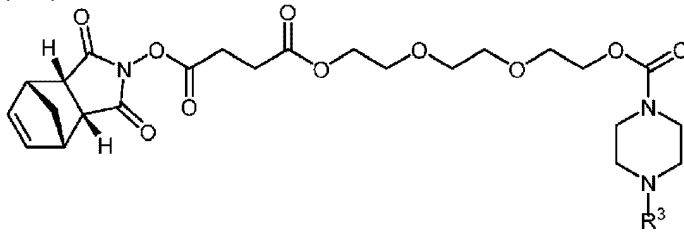
dans lequel R¹ est un milieu de support et R³ est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ; avec un agent de déblocage pour former le composé de formule (II) :



(II) ;

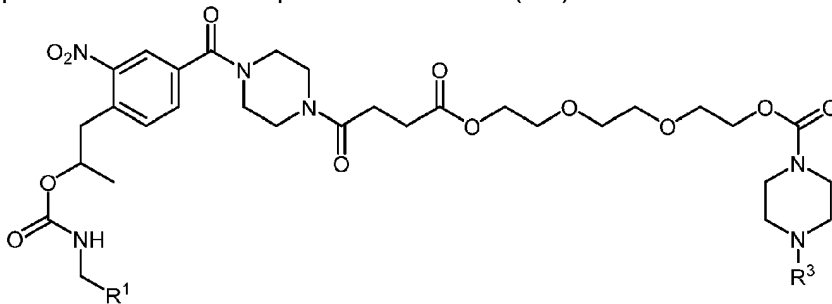
dans lequel R¹ est un milieu de support ;

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



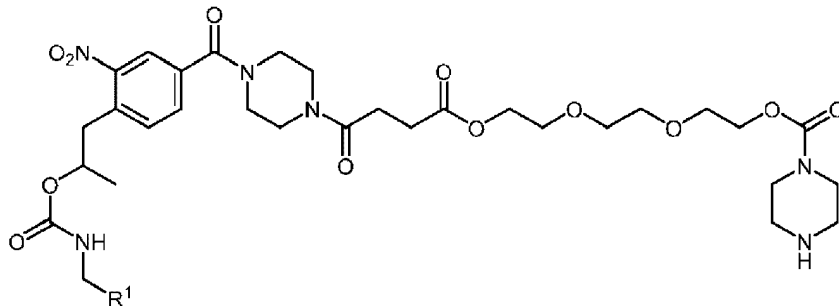
(A2) ;

dans lequel R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ;
pour former un composé de formule (A3) :



(A3) ;

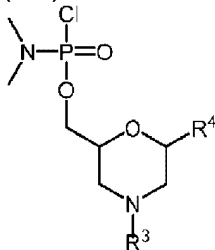
dans lequel R^1 est un milieu de support, et R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ;
(c) mise en contact du composé de formule (A3) avec un agent de déblocage pour former un composé de formule (IV) :



(IV) ;

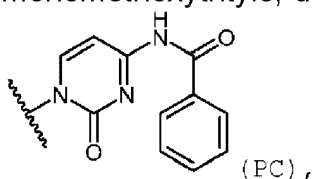
dans lequel R^1 est un milieu de support ;

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

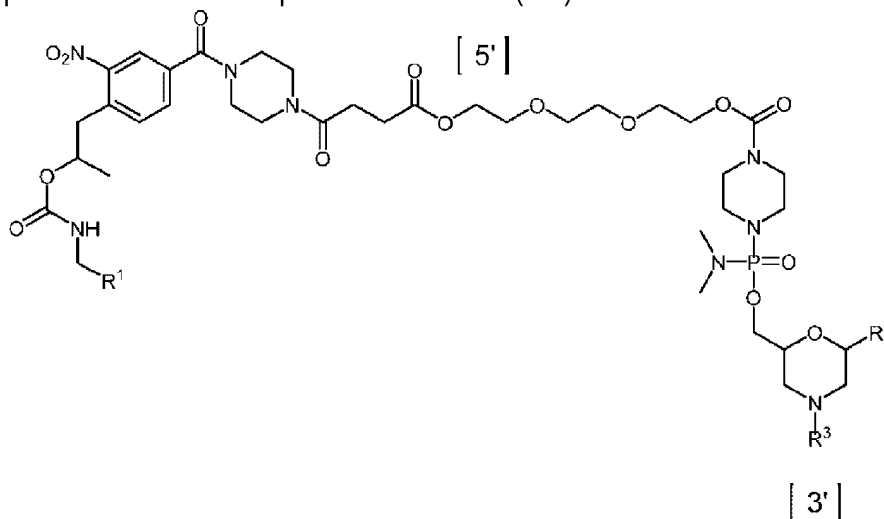


(A4) ;

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

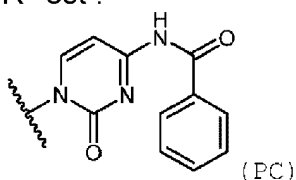


pour former un composé de formule (A5) :



(A5) ;

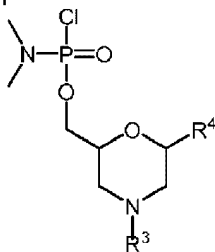
dans lequel R^1 est un milieu de support, R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et R^4 est :



(e) réalisation de 29 itérations des étapes séquentielles de :

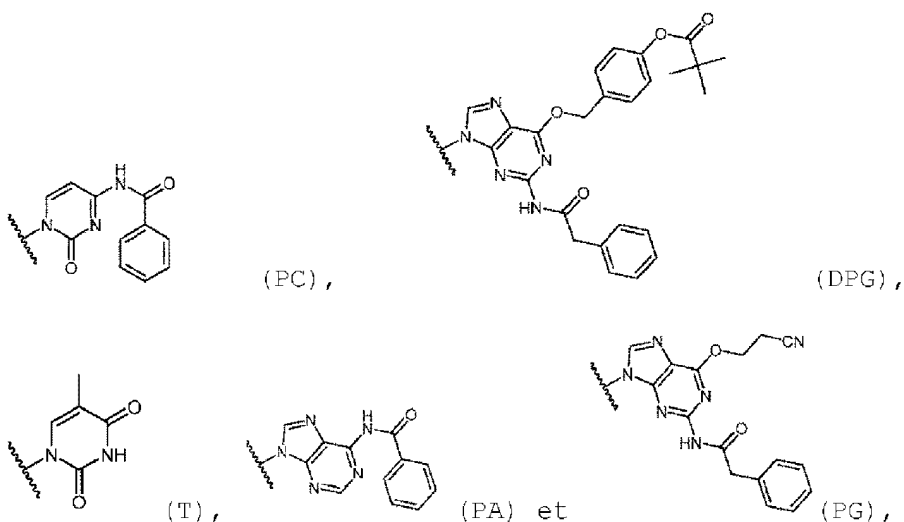
(e1) mise en contact du produit formé par l'étape immédiatement précédente avec un agent de déblocage ; et

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

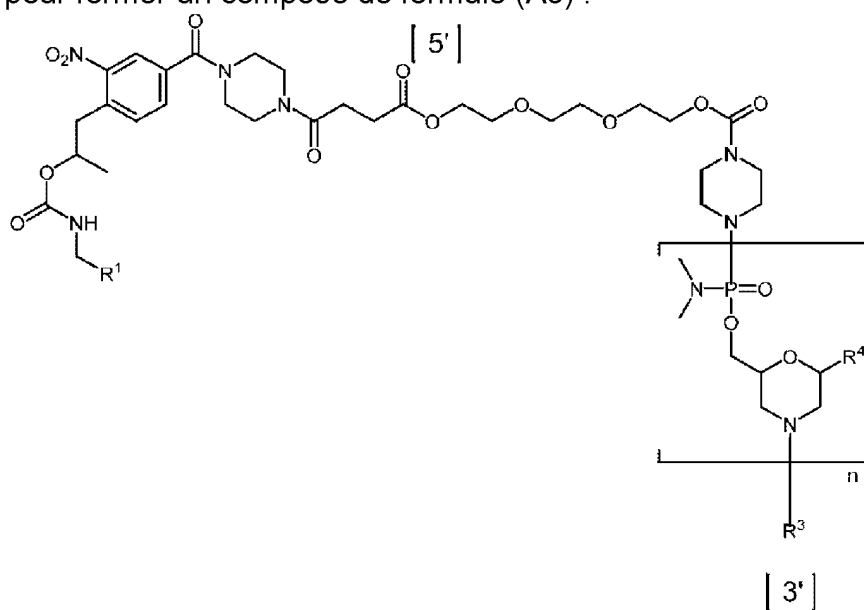


(A8) ;

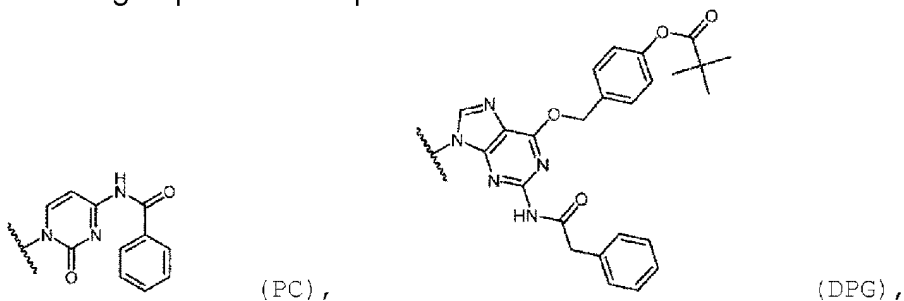
dans lequel R^3 est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et R^4 est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :

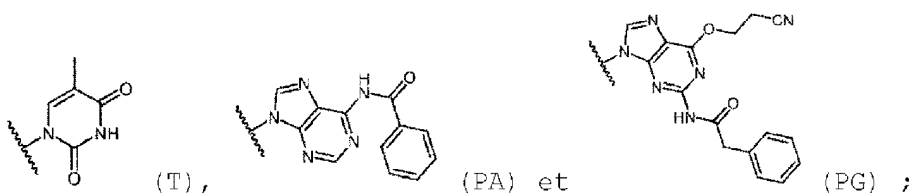


pour former un composé de formule (A9) :



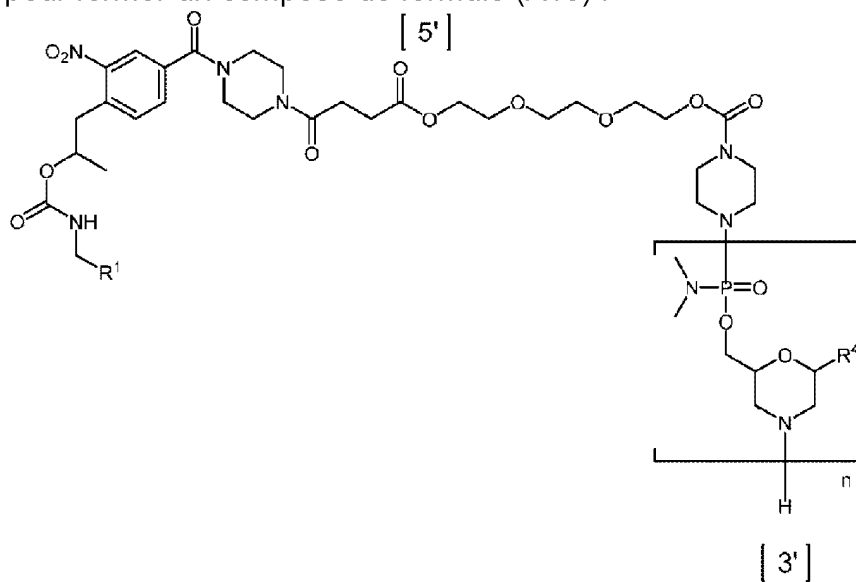
dans lequel n est 30, R¹ est un milieu de support, R³ est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et R⁴ est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :





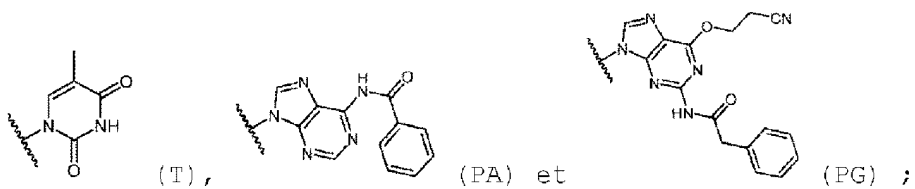
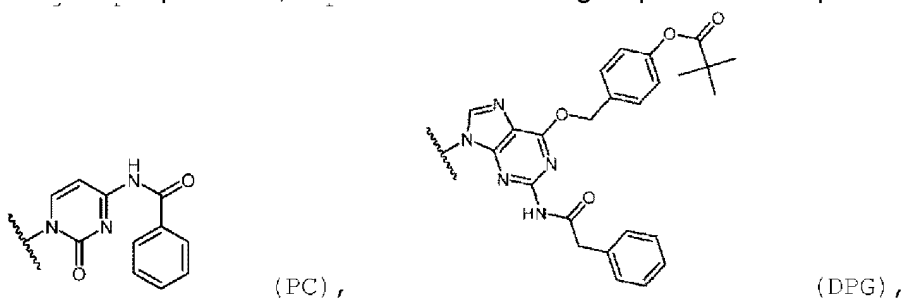
et

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

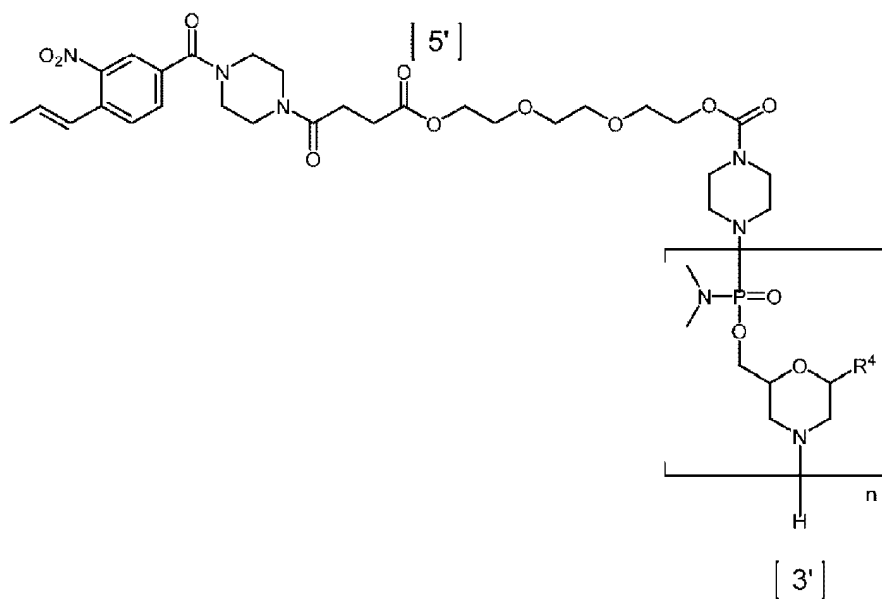


(A10) ;

dans lequel n est 30, R¹ est un milieu de support et R⁴ est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :

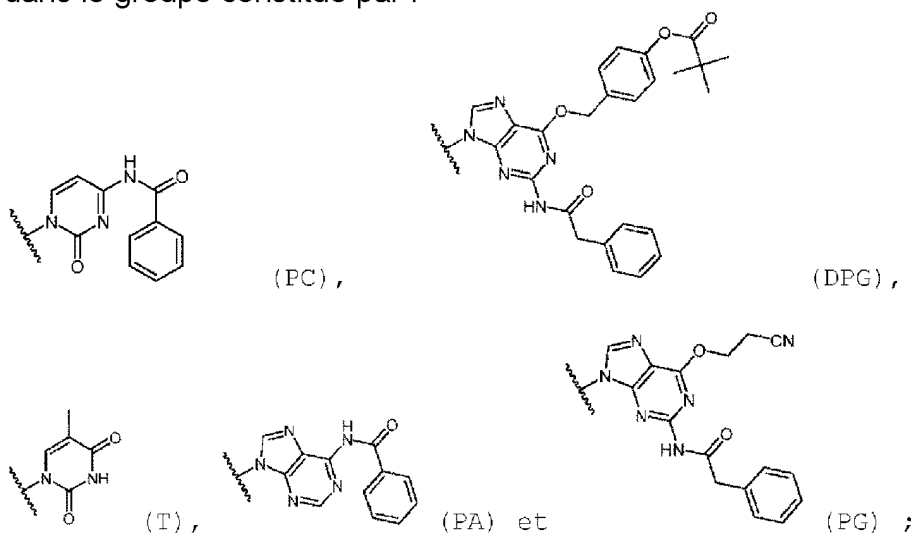


(g) mise en contact du composé de formule (A10) avec un agent de clivage pour former un composé de formule (A11) :



(A11) ;

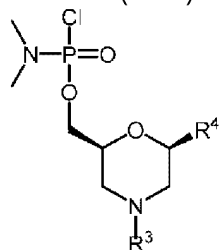
dans lequel n est 30 et R⁴ est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :



et

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

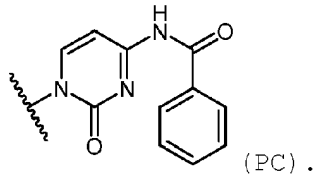
2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé de formule (A4) est de formule (A4a) :



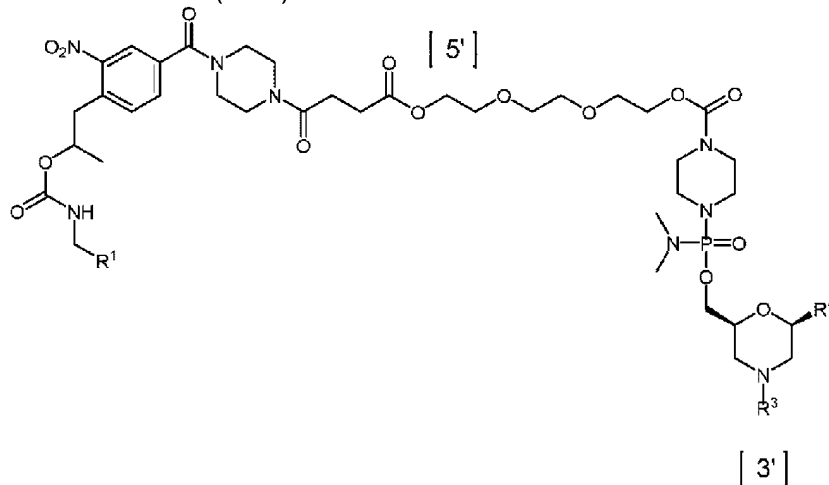
(A4a) ;

dans lequel :

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



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



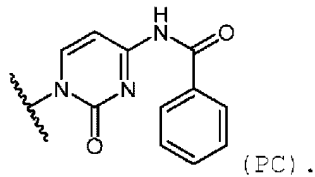
(A5a) ;

dans lequel :

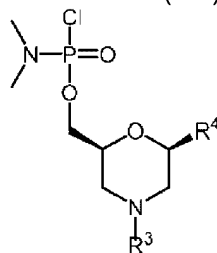
R^1 est un milieu de support

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

R^4 est :



4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1-3, dans lequel le composé de formule (A8) est de formule (A8a) :

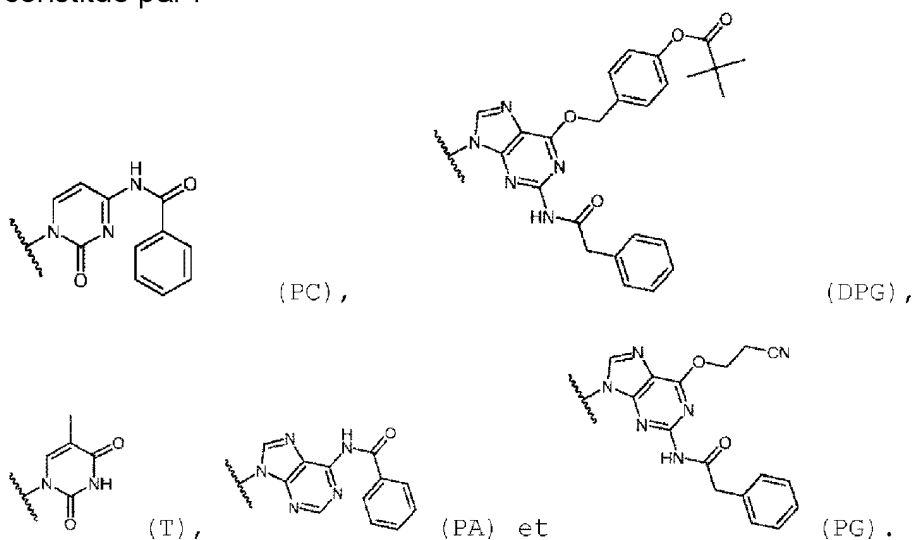


(A8a) ;

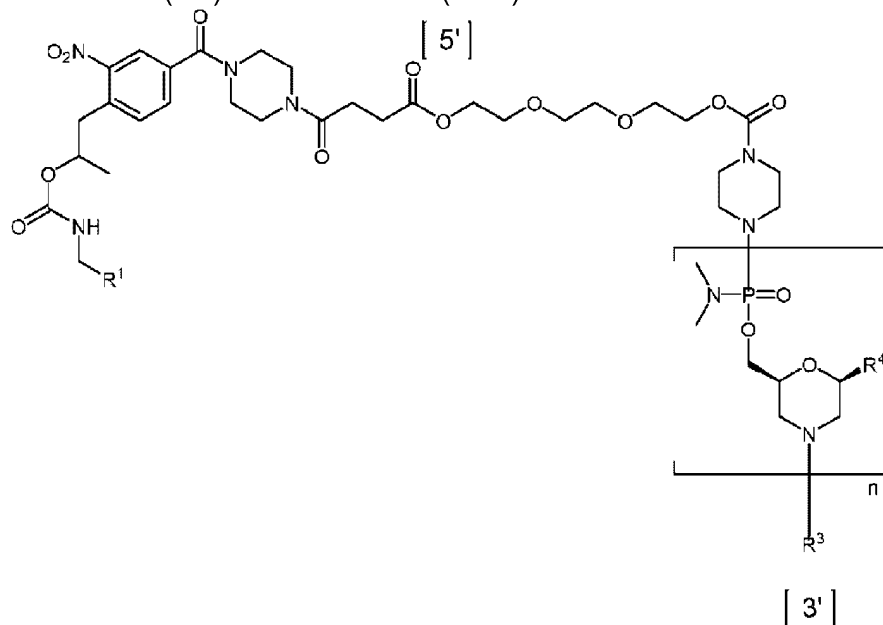
dans lequel :

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

R^4 est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :



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



(A9a) ;

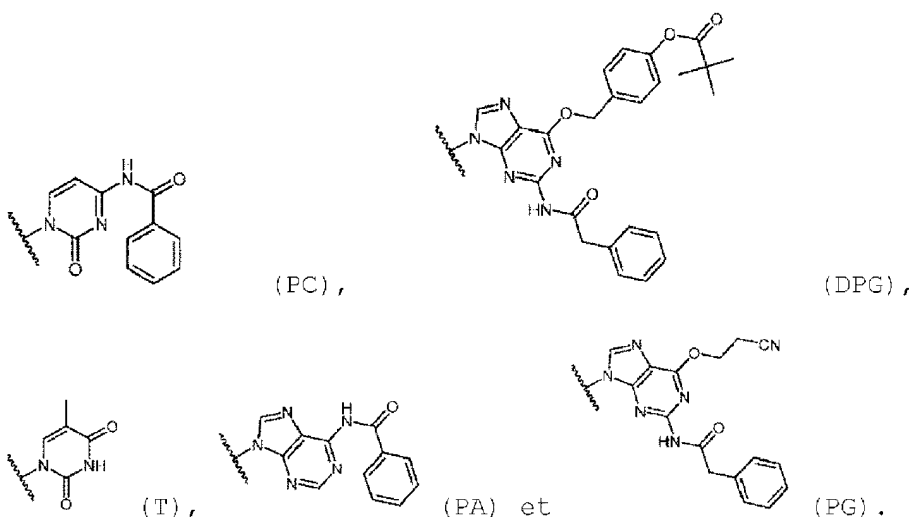
dans lequel :

n est 30,

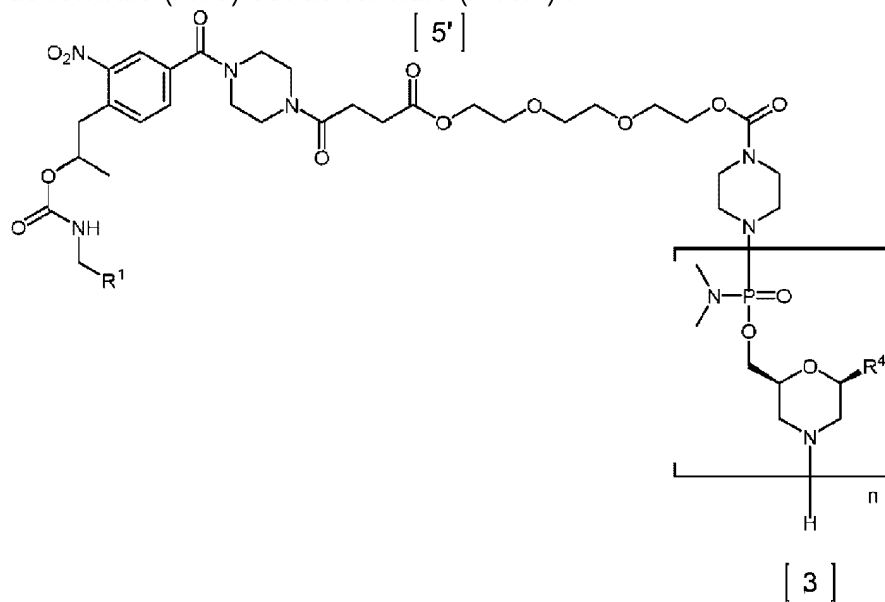
R^1 est un milieu de support,

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

R^4 est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :



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



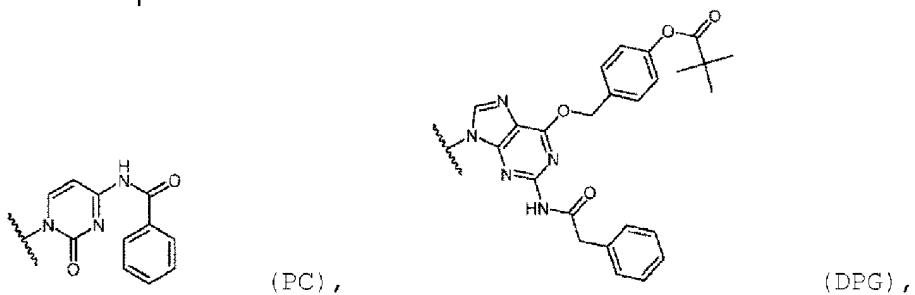
(A10a) ;

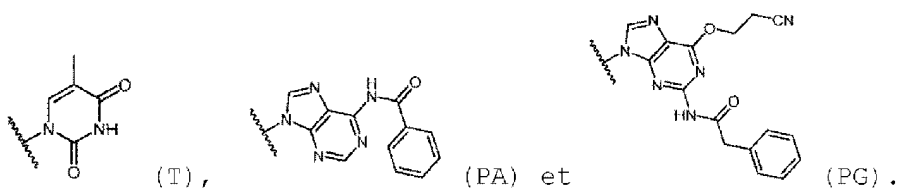
dans lequel :

n est 30,

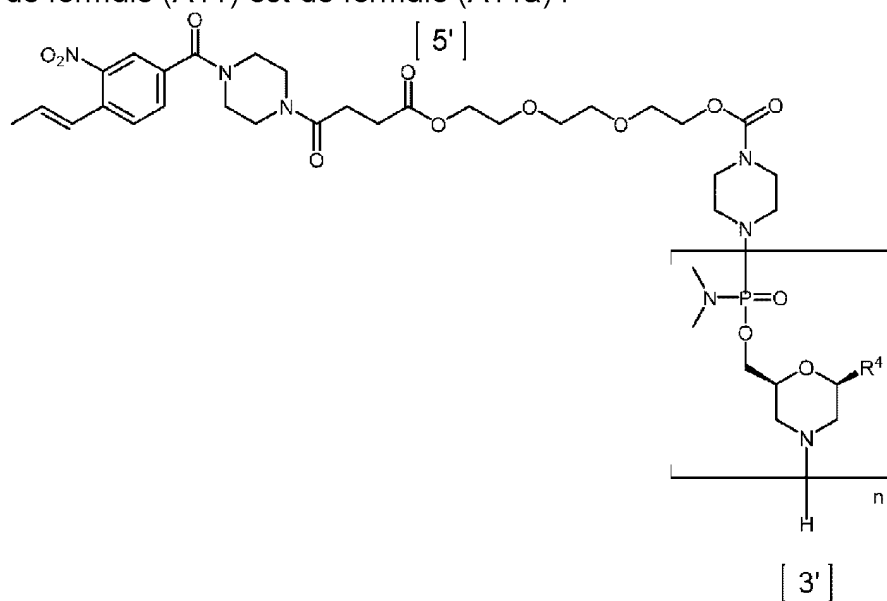
R¹ est un milieu de support, et

R⁴ est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :





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

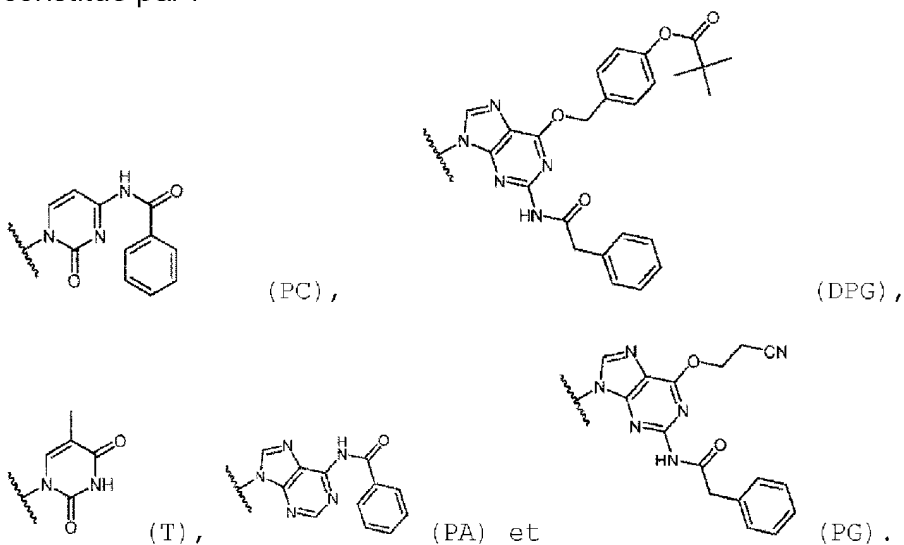


(A11a) ;

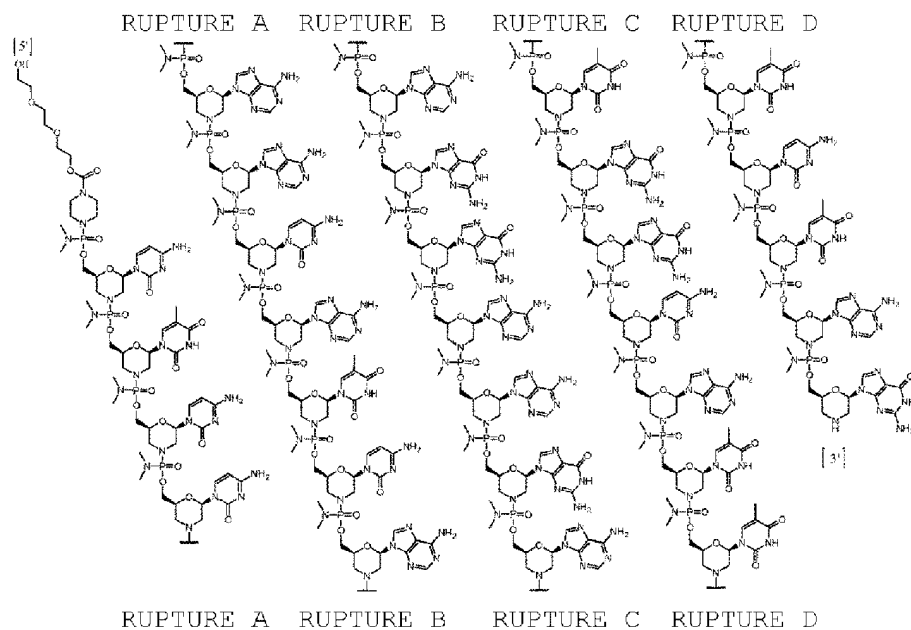
dans lequel :

n est 30, et

R⁴ est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :



8. Procédé selon la revendication 1, dans lequel le composé oligomérique de formule (E) est un composé oligomérique de formule (XII) :

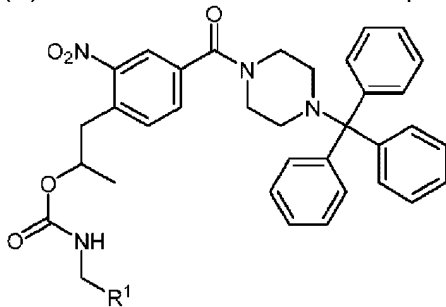


(XII) ,

ou un sel pharmaceutiquement acceptable correspondant.

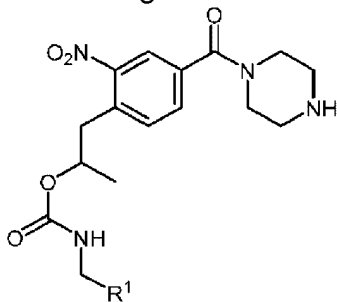
9. Procédé selon la revendication 1,
dans lequel le procédé comprend les étapes séquentielles de :

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



(I) ;

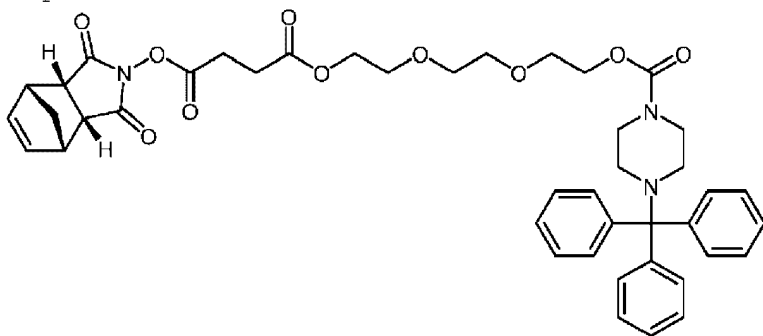
dans lequel R¹ est un milieu de support,
avec un agent de déblocage pour former le composé de formule (II) :



(II) ;

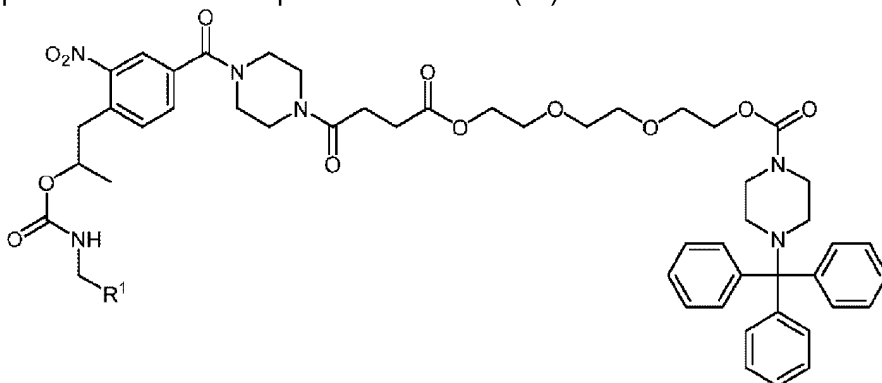
dans lequel R¹ est un milieu de support ;

(b) mise en contact du composé de formule (II) avec le composé (B) :



(B) ;

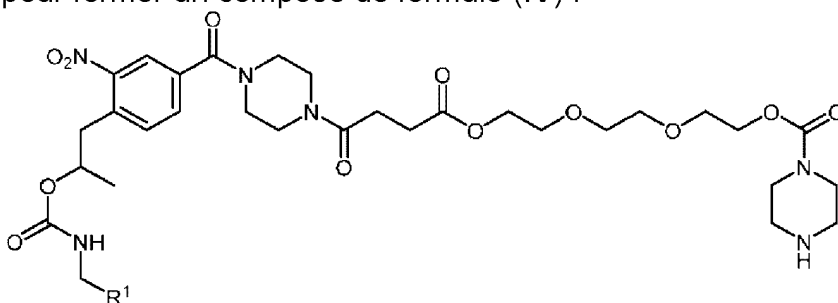
pour former un composé de formule (III) :



(III) ;

dans lequel R¹ est un milieu de support ;

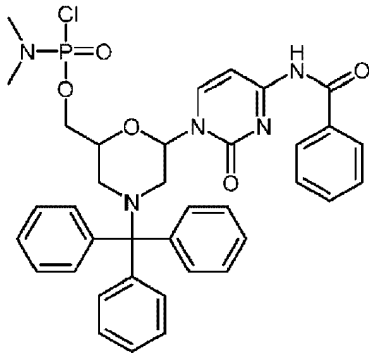
(c) mise en contact du composé de formule (III) avec un agent de déblocage pour former un composé de formule (IV) :



(IV) ;

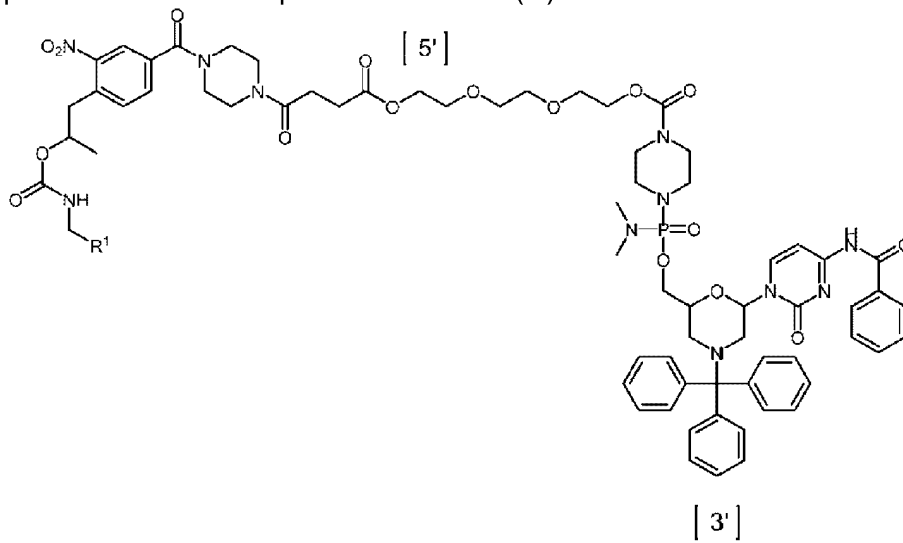
dans lequel R¹ est un milieu de support ;

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



(C) ;

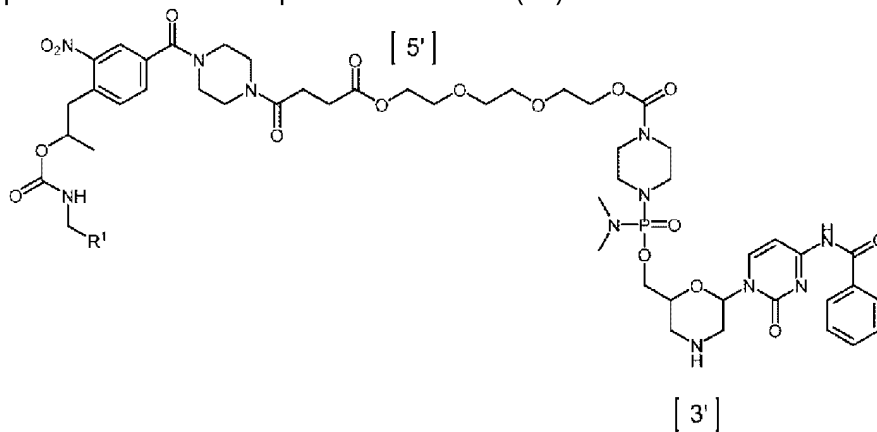
pour former un composé de formule (V) :



(V) ;

dans lequel R^1 est un milieu de support ;

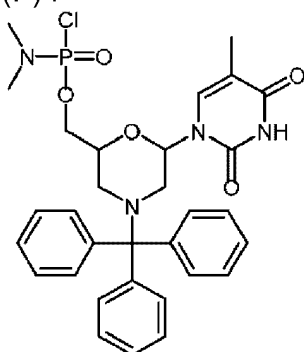
(e) mise en contact du composé de formule (V) avec un agent de déblocage pour former un composé de formule (VI) :



(VI) ;

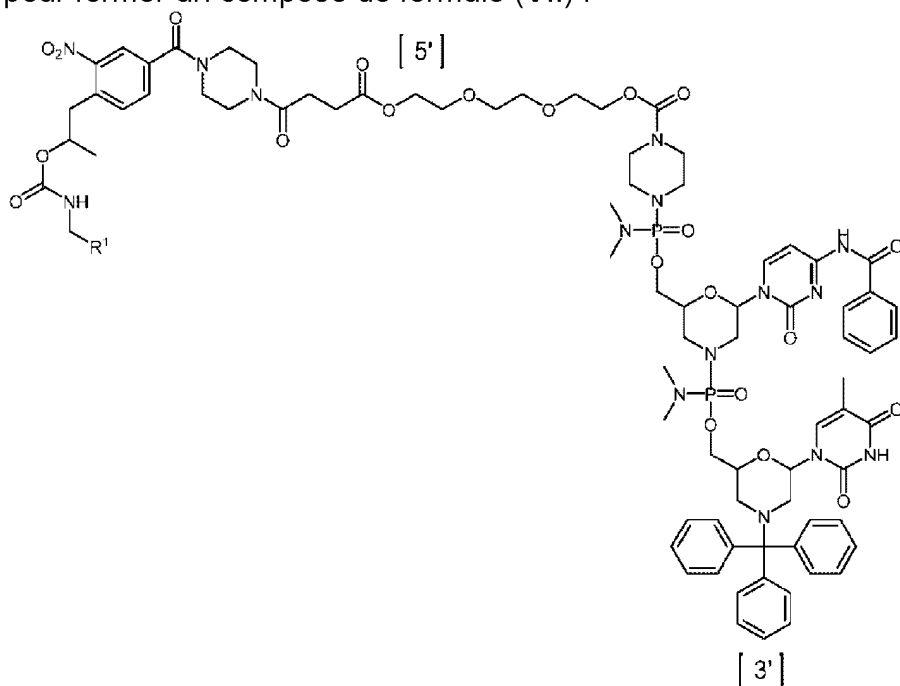
dans lequel R^1 est un milieu de support ;

(f) mise en contact du composé de formule (VI) avec le composé de formule (F) :



(F) ;

pour former un composé de formule (VII) :

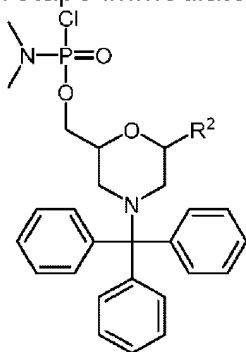


(VII) ;

dans lequel R¹ est un milieu de support ;

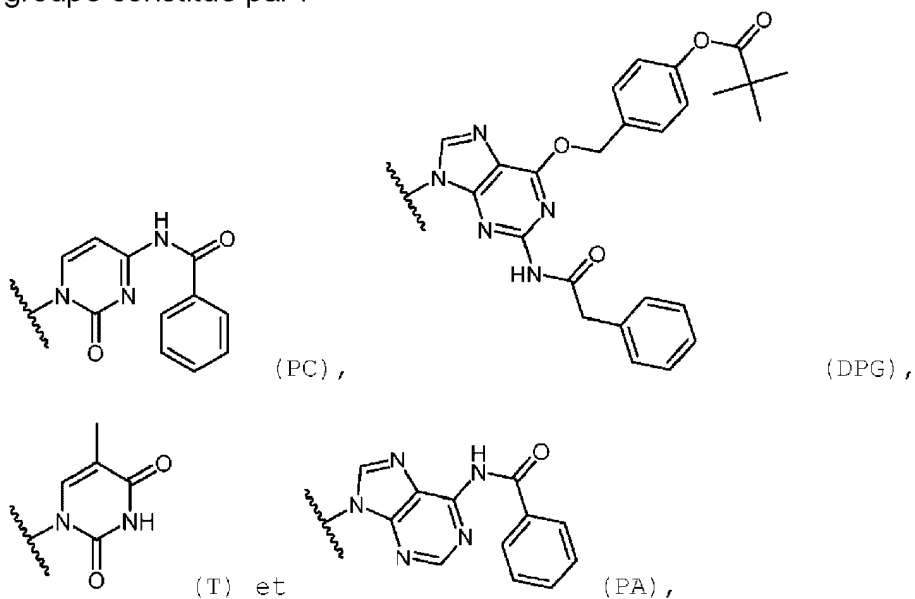
(g) réalisation de 28 itérations des étapes séquentielles de :

(g1) mise en contact du produit formé par l'étape immédiatement précédente avec un agent de déblocage ; et (G2) mise en contact du composé formé par l'étape immédiatement précédente avec un composé de formule (VIII) :



(VIII) ;

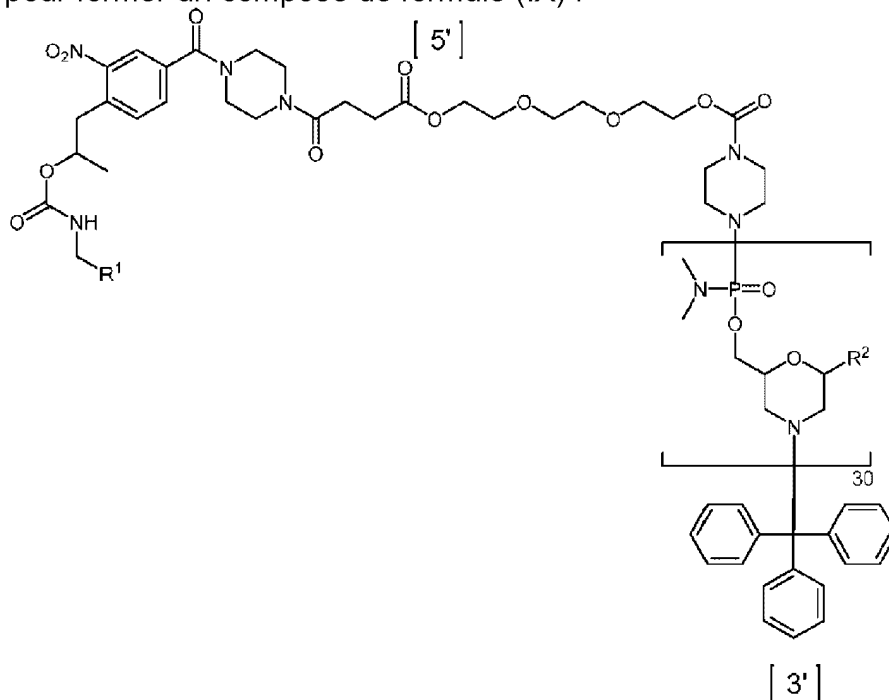
dans lequel R^2 est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :



dans lequel, pour chaque itération de 1 à 28, R^2 est :

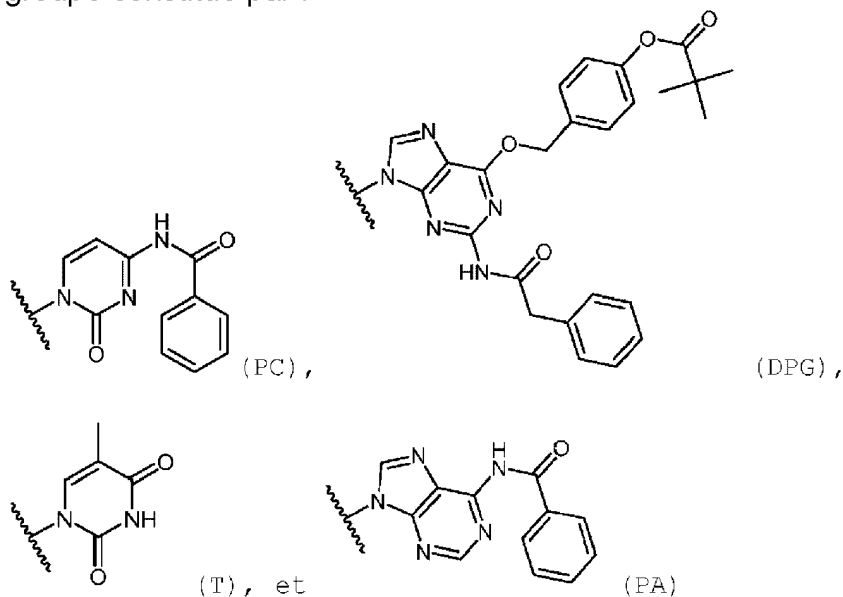
Itération n°	R^2	Itération n°	R^2	Itération n°	R^2
1	PC	11	DPG	21	PA
2	PC	12	DPG	22	T
3	PA	13	PA	23	T
4	PA	14	PA	24	T
5	PC	15	DPG	25	PC
6	PA	16	PA	26	T
7	T	17	T	27	PA
8	PC	18	DPG	28	DPG
9	PA	19	DPG		
10	PA	20	PC		

pour former un composé de formule (IX) :



(IX) ;

dans lequel R¹ est un milieu de support,
 dans lequel R² est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le
 groupe constitué par :



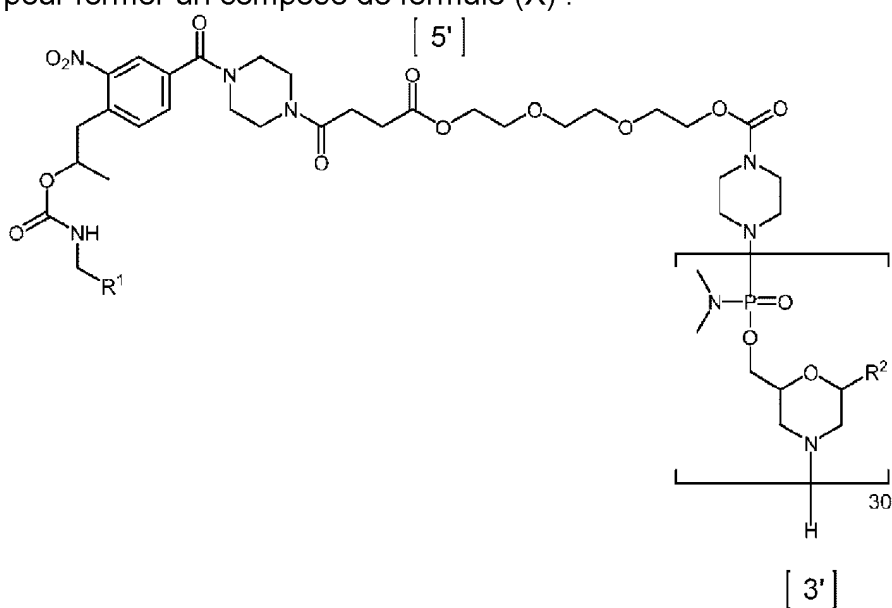
, et

dans lequel R² se trouve à chaque position de 1 à 30 et de 5' à 3' :

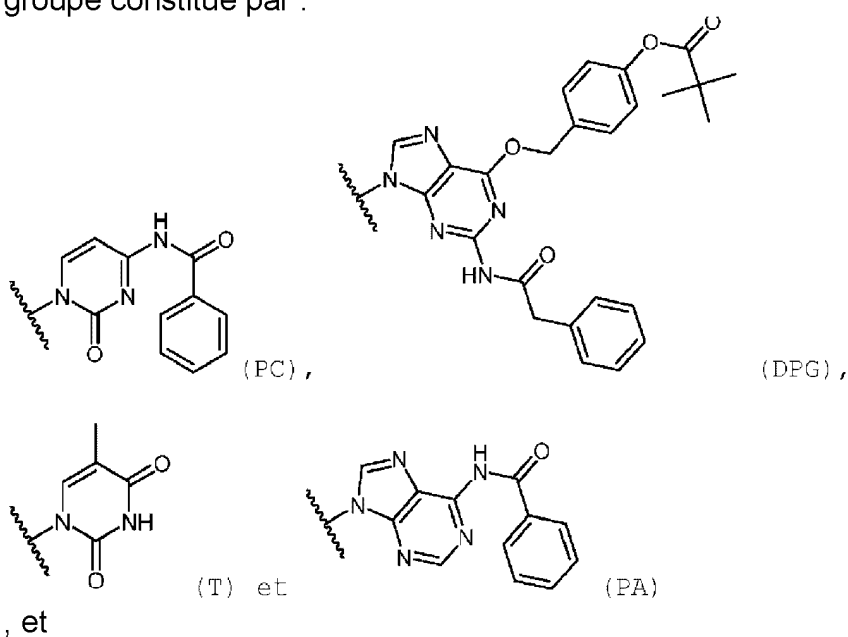
Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T

Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

(h) mise en contact du composé de formule (IX) avec un agent de déblocage pour former un composé de formule (X) :



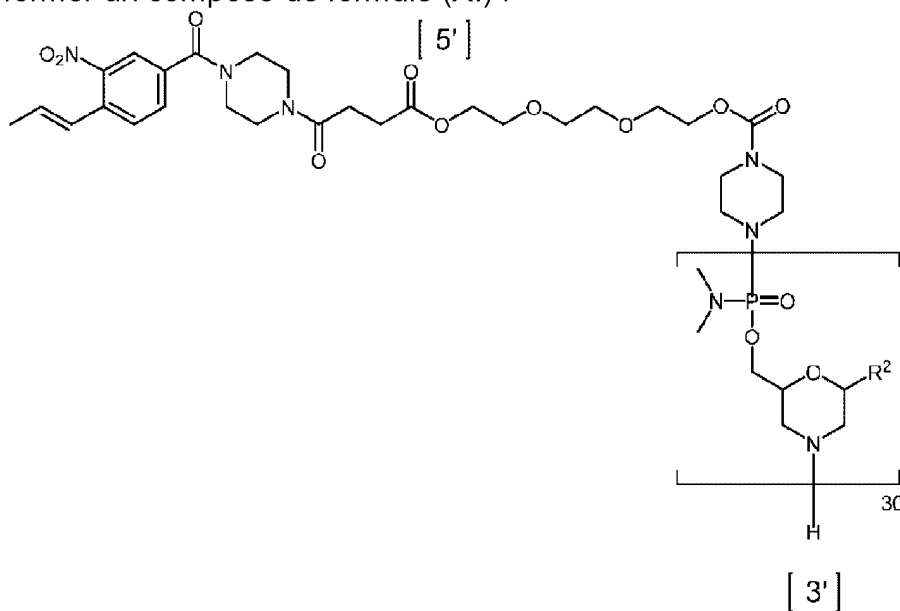
dans lequel R¹ est un milieu de support,
dans lequel R² est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :



dans lequel R² se trouve à chaque position de 1 à 30 et de 5' à 3' :

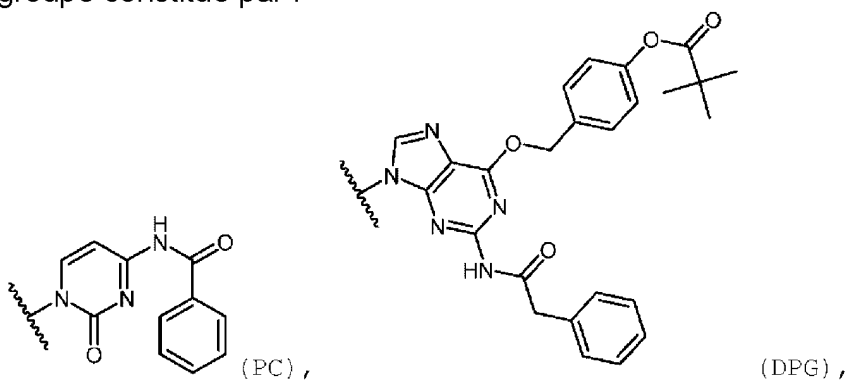
Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

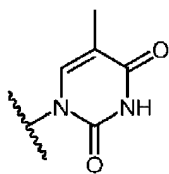
(i) mise en contact du composé de formule (X) avec un agent de clivage pour former un composé de formule (XI) :



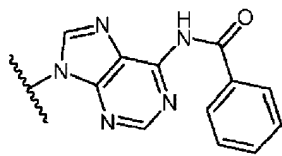
(XI) ,

dans lequel R² est, en fonction du numéro de position, sélectionné dans le groupe constitué par :





(T) et



(PA)

, et

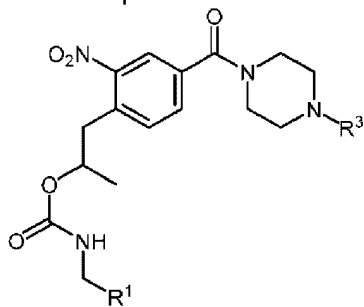
dans lequel R² se trouve à chaque position de 1 à 30 et de 5' à 3' :

Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

et

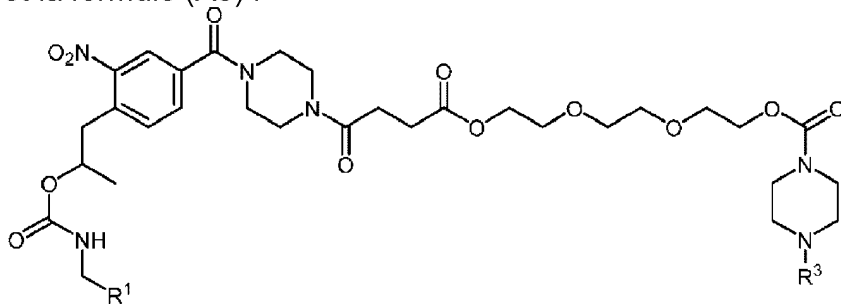
(j) mise en contact du composé de formule (XI) avec un agent de déprotection pour former le composé oligomérique de formule (E).

10. Composé sélectionné dans le groupe constitué par la formule (A1) :



(A1),

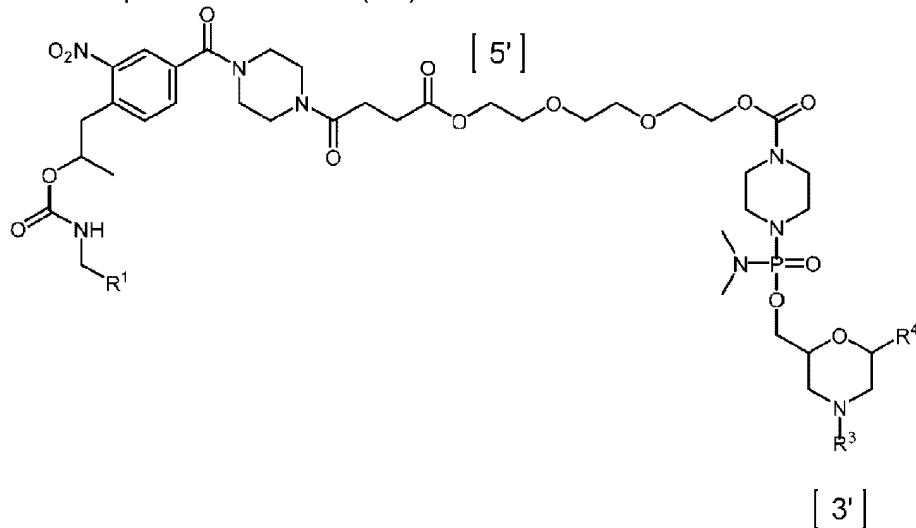
et la formule (A3) :



(A3)

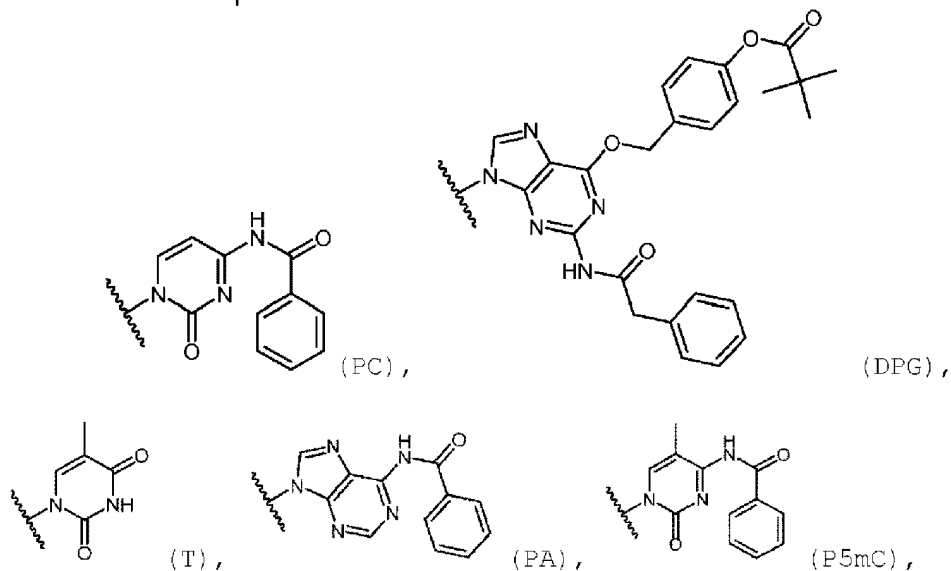
ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, dans lequel :
 chaque R¹ est indépendamment un milieu de support ; et
 chaque R³ est sélectionné indépendamment dans le groupe constitué par
 hydrogène, trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle.

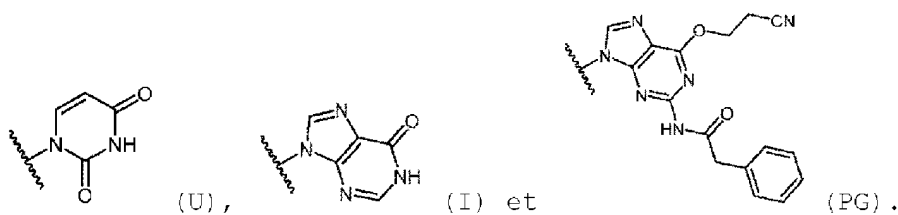
11. Composé de formule (A5) :



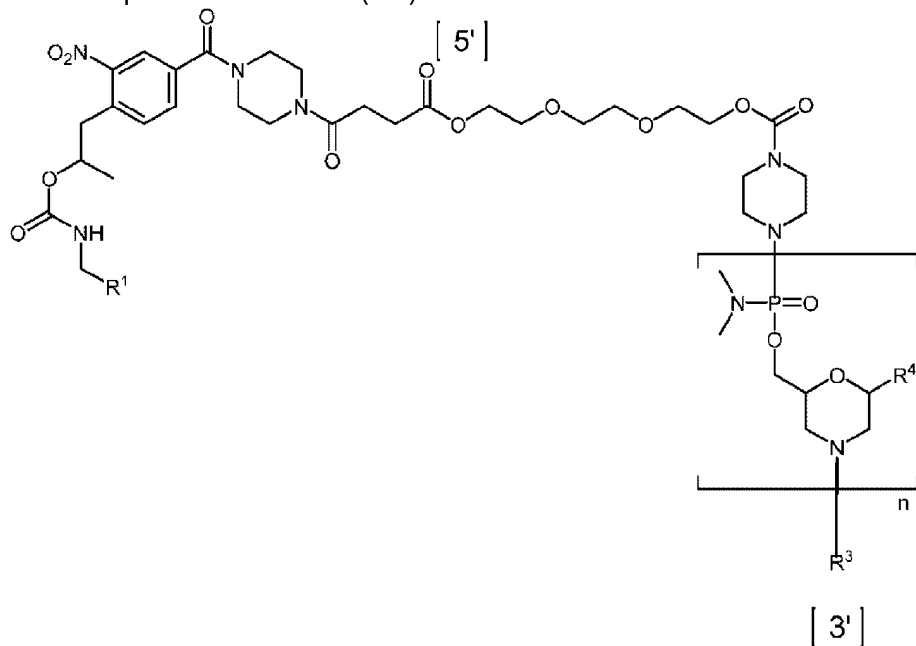
(A5)

ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, dans lequel :
 R¹ est un milieu de support ;
 R³ est sélectionné dans le groupe constitué par hydrogène, trityle,
 monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ; et
 R⁴ est, indépendamment à chaque occurrence, sélectionné dans le groupe
 constitué par :





12. Composé de formule (A9) :



(A9) ,

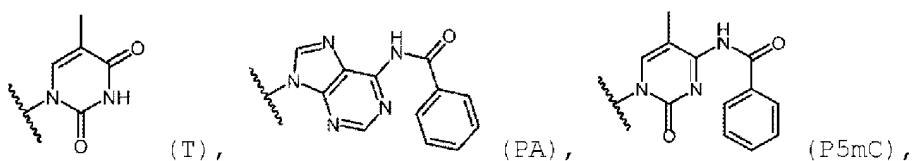
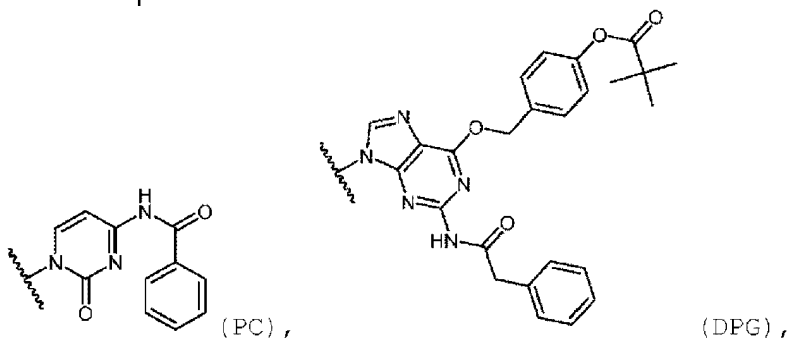
ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, dans lequel :

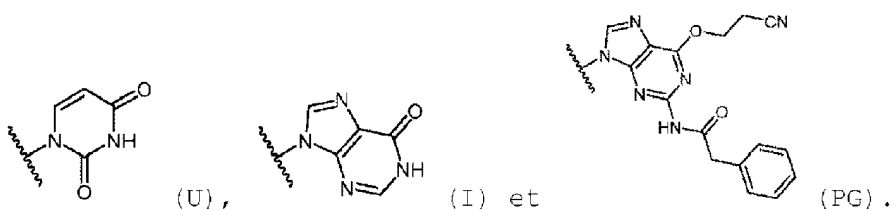
n est un entier de 10 à 40 ;

R¹ est un milieu de support ;

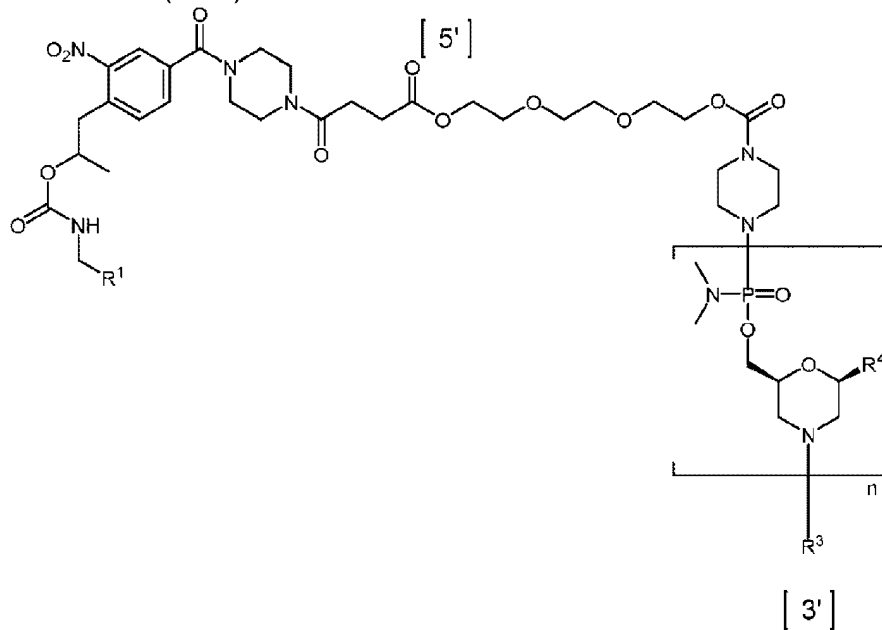
R³ est sélectionné dans le groupe constitué par hydrogène, trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle ; et

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





13. Composé selon la revendication 12, dans lequel le composé de formule (A9) est de formule (A9A) :



(A9a) ;

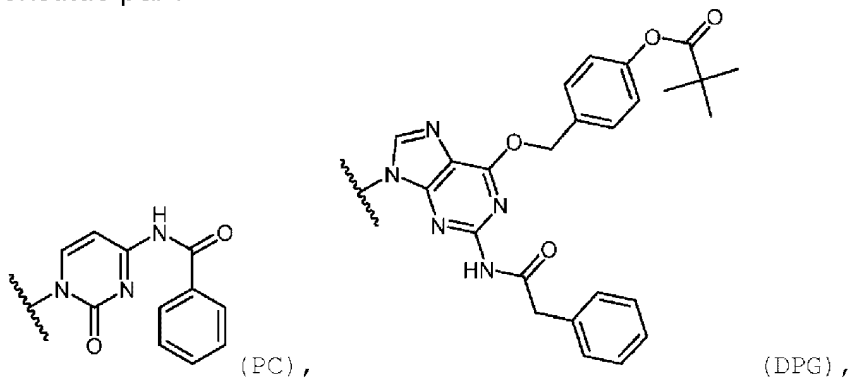
dans lequel :

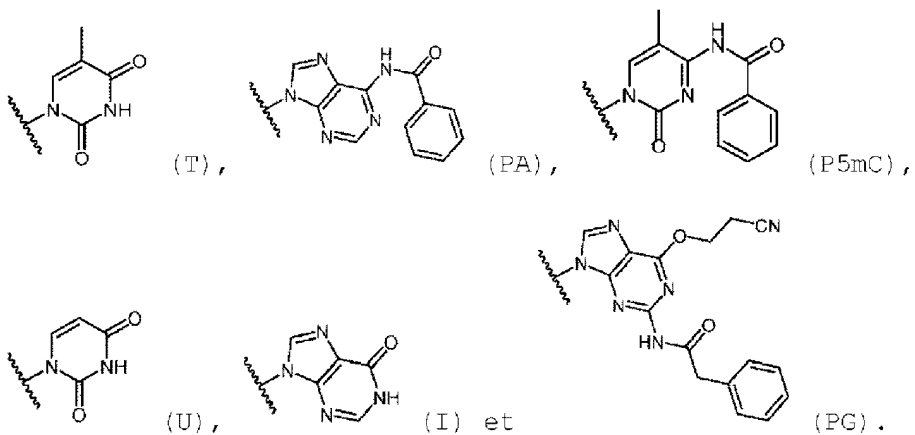
n est un entier de 10 à 40,

R¹ est un milieu de support

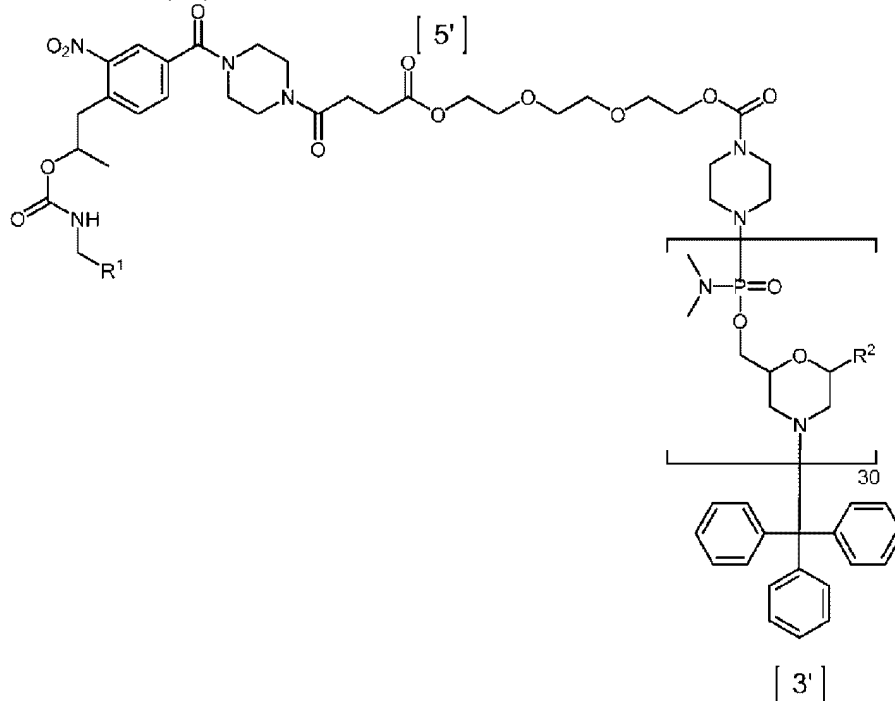
R³ est sélectionné dans le groupe constitué par trityle, monométhoxytrityle, diméthoxytrityle et triméthoxytrityle, et

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





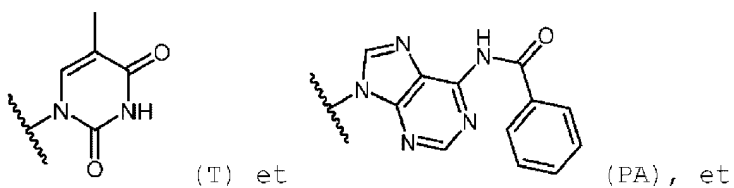
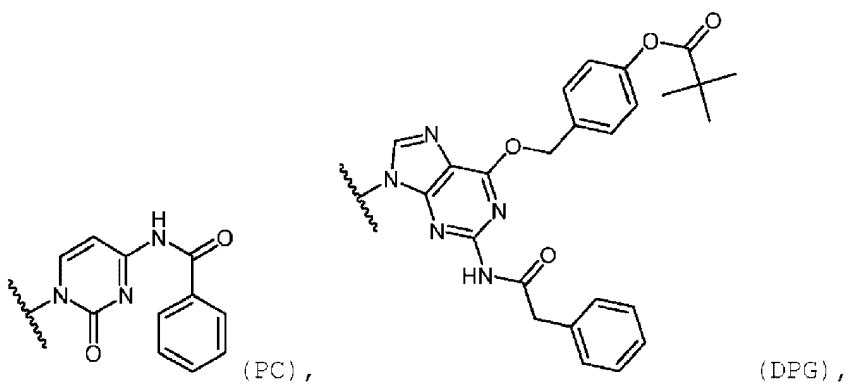
14. Composé selon la revendication 12, dans lequel le composé de formule (A9) est de formule (IX) :



ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, dans lequel :

R¹ est un milieu de support et

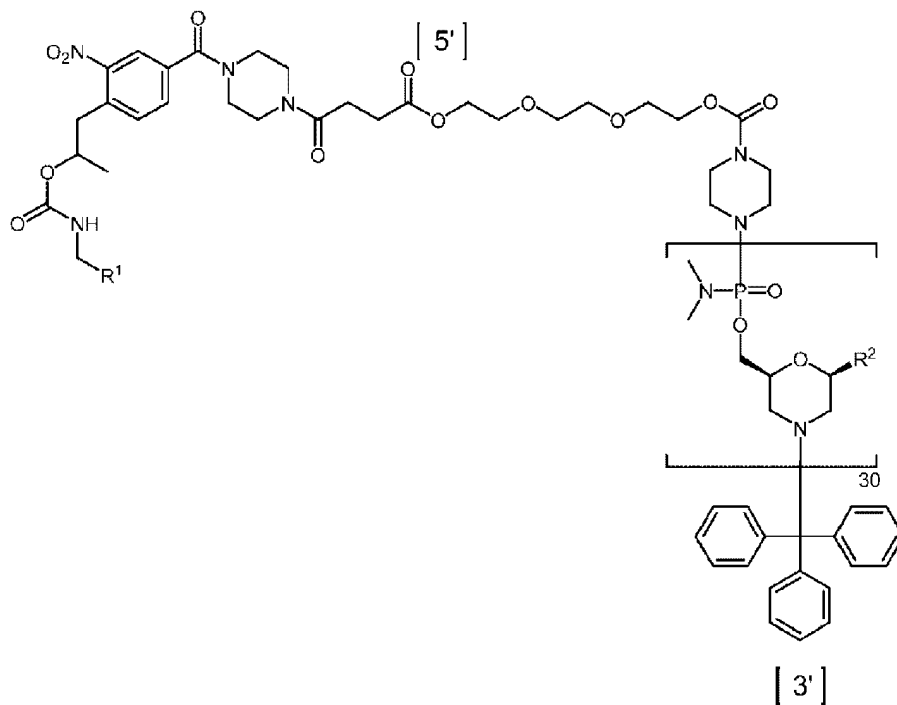
R² est, indépendamment à chaque occurrence, sélectionné dans le groupe constitué par :



dans lequel R² se trouve à chaque position de 1 à 30 et de 5' à 3' :

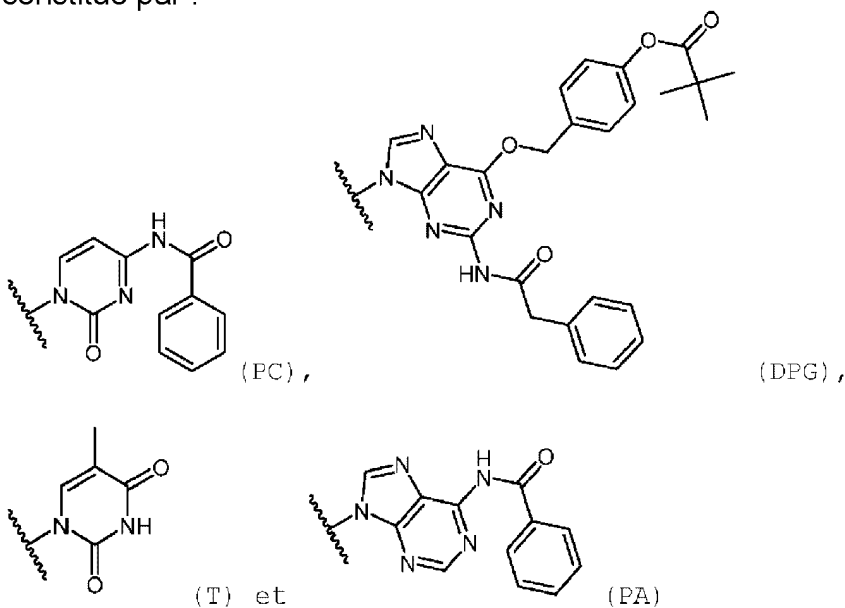
Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG

15. Composé selon la revendication 14, dans lequel le composé de formule (IX) est de formule (IXa) :



(IXa),

ou sel pharmaceutiquement acceptable correspondant, dans lequel
 R¹ est un milieu de support, et
 R² est, indépendamment à chaque occurrence, sélectionné dans le groupe
 constitué par :



, et
 dans lequel R² se trouve à chaque position de 1 à 30 et de 5' à 3' :

Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²
1	PC	11	PA	21	DPG
2	T	12	PA	22	PC
3	PC	13	DPG	23	PA

MA

45155B1

Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²	Position n° 5' à 3'	R ²
4	PC	14	DPG	24	T
5	PA	15	PA	25	T
6	PA	16	PA	26	T
7	PC	17	DPG	27	PC
8	PA	18	PA	28	T
9	T	19	T	29	PA
10	PC	20	DPG	30	DPG