

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 49472 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 31/40; C07D 207/416; C07D 207/36; A61K 31/4015**

(43) Date de publication : **31.01.2022**

---

(21) N° Dépôt : **49472**

(22) Date de Dépôt : **21.06.2018**

(30) Données de Priorité : **21.06.2017 KR 20170078745**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT: **PCT/KR2018/006989 21.06.2018**

(71) Demandeur(s) : **Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd., 35-14, Jeyakgongdan 4-gil Hyangnam-eup Hwaseong-si, Gyeonnggi-do 18623 (KR)**

(72) Inventeur(s) : **LEE, Seung Chul ; SHIN, Jeong-Taek ; SON, Jeong Hyun**

(74) Mandataire : **ATLAS INTELLECTUAL PROPERTY**

(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **EP18821303.7**

---

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'INTERMÉDIAIRE DE DÉRIVÉ DE 4-MÉTHOXYPYRROLE**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un procédé permettant de préparer des intermédiaires de dérivés de 4-méthoxypyrrrole. Le procédé de préparation selon l'invention présente des avantages d'une utilisation de matières premières bon marché, ce qui permet de réduire le coût de production, une réaction à haute température n'est pas nécessaire dans son ensemble, des réactifs peu coûteux et non explosifs sont utilisés au lieu du (triméthylsilyl)diazométhane, et en outre un intermédiaire de dérivés de 4-méthoxypyrrrole peut être préparé dans son ensemble à un rendement élevé.

## Revendications

1. Procédé de préparation d'un composé représenté par la Formule Chimique 1 suivante, comprenant les étapes de :

1) mise en réaction d'un composé représenté par la Formule Chimique 1-1 suivante avec le chlorure d'ammonium et le cyanure de sodium ou le cyanure de potassium, suivie d'une réaction avec un acide pour préparer un composé représenté par la Formule Chimique 1-2 suivante ;

2) protection d'un composé représenté par la Formule Chimique 1-2 suivante avec un groupe protecteur d'amine (P) pour préparer un composé représenté par la Formule Chimique 1-3 suivante ;

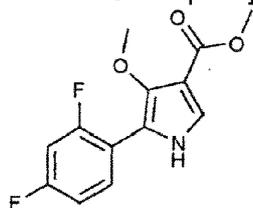
3) mise en réaction d'un composé représenté par la Formule chimique 1-3 suivante avec (i) le malonate de potassium de méthyle ou le malonate de sodium de méthyle, (ii) le carbonyldiimidazole et (iii) l'halogénure de magnésium, suivie d'une réaction avec un acide pour préparer un composé représenté par la Formule Chimique 1-4 suivante ;

4) mise en réaction d'un composé représenté par la Formule Chimique 1-4 suivante avec le N,N-diméthylformamide diméthylacétal pour préparer un composé représenté par la Formule Chimique 1-5 suivante ;

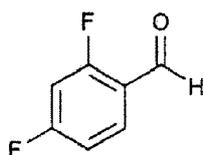
5) mise en réaction d'un composé représenté par la Formule Chimique 1-5 suivante avec le sulfate de diméthyle pour préparer un composé représenté par la Formule Chimique 1-6 suivante ; et

6) mise en réaction d'un composé représenté par la Formule Chimique 1-6 suivante avec un acide pour préparer un composé représenté par la Formule Chimique 1 suivante :

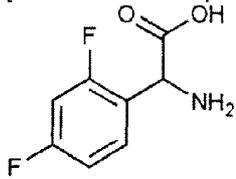
[Formule Chimique 1]



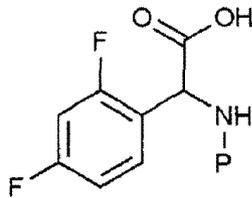
[Formule Chimique 1-1]



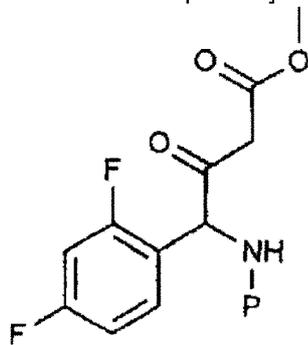
[Formule Chimique 1-2]



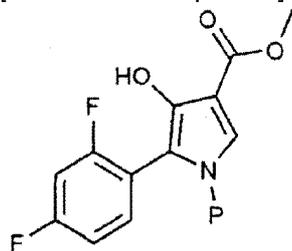
[Formule Chimique 1-3]



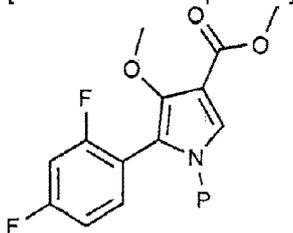
[Formule Chimique 1-4]



[Formule Chimique 1-5]



[Formule Chimique 1-6]



2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel

à l'étape 1, le rapport molaire du composé représenté par la Formule Chimique 1-1 au chlorure d'ammonium va de 10:1 à 1:10, et

le rapport molaire du composé représenté par la Formule Chimique 1-1 au cyanure de sodium ou au cyanure de potassium va de 10:1 à 1:10.

**3.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel à l'étape 1, la réaction avec le composé représenté par la Formule Chimique 1-1, le chlorure d'ammonium et le cyanure de sodium ou le cyanure de potassium est effectuée à une température de 0 à 40°C, et la réaction avec un acide est effectuée à une température de 80 à 120°C.

**4.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'acide à l'étape 1 est l'acide acétique ou l'acide chlorhydrique.

**5.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel, le groupe protecteur d'amine (P) à l'étape 2 est le tert-butoxycarbonyle (Boc), le fluorénylméthoxycarbonyle (Fmoc), un Tosyle ou un Acyle.

**6.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réaction de l'étape 2 est effectuée à une température de 10 à 40°C.

**7.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'halogénure de magnésium à l'étape 3 est le chlorure de magnésium ou le bromure de magnésium.

**8.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel

à l'étape 3, le rapport molaire du composé représenté par la Formule Chimique 1-3 au malonate de potassium de méthyle ou au malonate de sodium de méthyle va de 10:1 à 1:10, et

le rapport molaire du composé représenté par la Formule Chimique 1-3 au carbonyldiimidazole va de 10:1 à 1:10, et

le rapport molaire du composé représenté par la Formule Chimique 1-3 à l'halogénure de magnésium va de 10:1 à 1:10.

**9.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'acide à l'étape 3 est l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique.

**10.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réaction entre le composé représenté par la Formule Chimique 1-3 et (i) le malonate de potassium de méthyle ou le malonate de sodium de méthyle, (ii) le carbonyldiimidazole, et (iii) l'halogénure de magnésium à l'étape 3 est effectuée à une température de 50 à 100°C, et la réaction avec l'acide est effectuée à une température de 0 à 40°C.

- 11.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel le rapport molaire du composé représenté par la Formule Chimique 1-4 au N,N-diméthylformamide diméthylacétal à l'étape 4 va de 1:1 à 1:10.
- 12.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réaction de l'étape 4 est effectuée à une température de 20 à 70°C.
- 13.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel le rapport molaire du composé représenté par la Formule Chimique 1-5 au sulfate de diméthyle à l'étape 5 va de 10:1 à 1:10.
- 14.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réaction de l'étape 5 est effectuée à une température va de 20 à 60°C.
- 15.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel le rapport molaire du composé représenté par la Formule Chimique 1-6 à l'acide trifluoroacétique à l'étape 6 va de 1:1 à 1:30.
- 16.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel la réaction de l'étape 6 est effectuée à une température de 10 à 40°C.
- 17.** Procédé selon la revendication 1, dans lequel l'acide de l'étape 6 est l'acide trifluoroacétique, l'acide chlorhydrique, l'acide nitrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique.