

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 49506 B1** (51) Cl. internationale : **C07D 295/205; C07D 213/75**

(43) Date de publication :
30.09.2021

(21) N° Dépôt :
49506

(22) Date de Dépôt :
29.06.2018

(30) Données de Priorité :
30.06.2017 US 201762527174 P

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/US2018/040176 29.06.2018

(71) Demandeur(s) :
Amgen Inc., One Amgen Center Drive Thousand Oaks, California 91320-1799 (US)

(72) Inventeur(s) :
CAILLE, Sebastien ; WANG, Fang ; SHI, Xianqing ; QUASDORF, Kyle ; ROOSEN, Philipp ; COSBIE, Andrew ; WU, Zufan ; NEERGUNDA, Archana ; QUAN, Bin, Peter ; GUAN, Lianxiu

(74) Mandataire :
ABU-GHAZALEH INTELLECTUAL PROPERTY TMP AGENTS

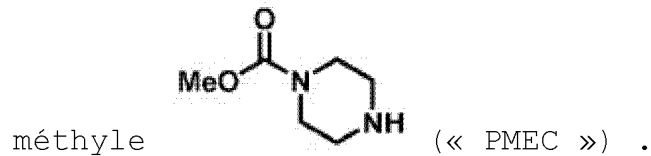
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: **18743314.9**

(54) Titre : **SYNTHÈSE D'OMECAMTIV MECARBIL**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une synthèse pour l'hydrate de dichlorhydrate d'omecamtiv mecarbیل et divers intermédiaires. (I)

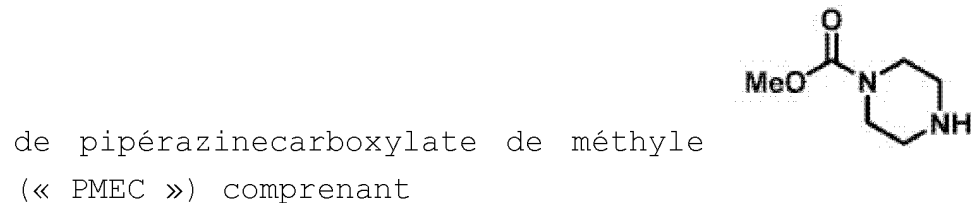
Revendications

1. Hydrate de phosphate de pipérazinecarboxylate de



5

2. Procédé pour la synthèse de l'hydrate de phosphate

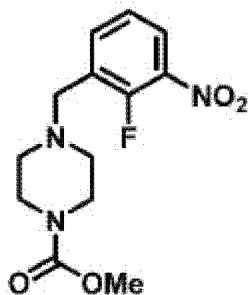


- (a) le mélange de pipérazine et de chloroformiate
10 de méthyle pour former le PMEC ;
(b) le mélange du PMEC et de 0,5 équivalent
molaire d'acide phosphorique dans une
solution aqueuse pour former l'hydrate de
phosphate de PMEC ; et
15 (c) éventuellement, la filtration de l'hydrate de
phosphate de PMEC provenant du mélange de
l'étape (b).

3. Procédé selon la revendication 2, comprenant en
20 outre l'isolement du PMEC formé de l'étape (a) en
tant qu'une solution dans du chlorure de
méthylène, du dichloroéthane, du 2-
méthyltétrahydrofuranne, ou un mélange
correspondant.

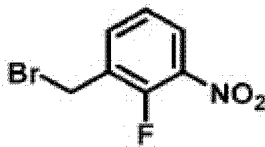
25

4. Procédé selon la revendication 3, l'isolement étant réalisé par
- (i) lavage du PMEC résultant de l'étape (a) avec un solvant organique ;
 - (ii) modification du pH de 8 à 14 par ajout d'une base pour former une solution aqueuse basique ; et
 - (iii) extraction du PMEC de la solution aqueuse basique de l'étape (ii) avec du chlorure de méthylène, du dichloroéthane, du 2-méthyltétrahydrofuranne, ou un mélange correspondant.
5. Procédé selon la revendication 2, l'étape (a) étant réalisée dans une solution aqueuse.
6. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, l'étape (a) étant réalisée à une température de 20 à 55 °C pendant 1 à 12 heures.
7. Procédé pour la synthèse du 4-(2-fluoro-3-nitrobenzyl)pipérazine-1-carboxylate de méthyle



(PIPN) comprenant

- (a) le mélange de 2-fluoro-3-nitrotoluène, de bromate de sodium, et de bisulfite de sodium dans de l'acétate d'isopropyle et de l'eau pour former le 1-(bromométhyl)-2-fluoro-3-

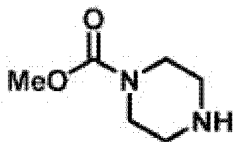


nitrobenzène

(FNB) ;

(b) éventuellement le lavage du FNB avec du thiosulfate de sodium aqueux, du chlorure de sodium aqueux, ou les deux ; et

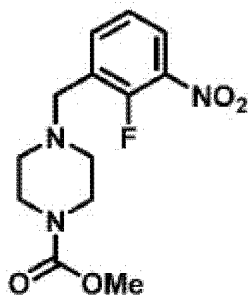
5 (c) le mélange du FNB, d'une base de type trialkylamine, et d'hydrate de phosphate de pipérazinecarboxylate de méthyle



(« PMEC ») pour former le PIPN.

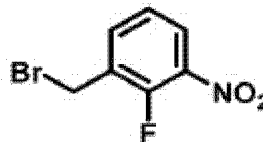
8. Procédé selon la revendication 7, le FNB étant
10 lavé avec du thiosulfate de sodium aqueux et du chlorure de sodium aqueux.

9. Procédé pour la synthèse du 4-(2-fluoro-3-nitrobenzyl)pipérazine-1-carboxylate de méthyle



15 (PIPN) comprenant

(a) le mélange de 2-fluoro-3-nitrotoluène, de peroxyde de benzoyle, de N-bromosuccinimide et d'acide acétique à une température de 70 à 95 °C pour former le 1-(bromométhyl)-2-

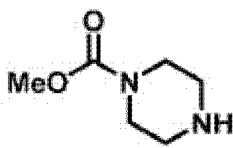


20 fluoro-3-nitrobenzène (FNB) ;

(b) éventuellement l'extraction du FNB avec du toluène, le lavage du FNB avec une solution basique aqueuse, ou les deux ;

25 (c) le mélange du FNB, d'une base de type trialkylamine, et d'hydrate de phosphate de

pipérazinecarboxylate de méthyle



(« PMECC ») pour former le PIPN.

10. Procédé selon la revendication 9, le FNB étant
5 extrait avec du toluène et lavé avec de
l'hydroxyde de sodium aqueux.
11. Procédé selon l'une quelconque des revendications
7 à 10, le PIPN étant formé en tant qu'un sel de
10 chlorhydrate.
12. Procédé selon l'une quelconque des revendications
7 à 11, l'hydrate de phosphate de PMECC étant
15 préparé par un procédé selon l'une quelconque des
revendications 2 à 6.
13. Procédé selon l'une quelconque des revendications
7 à 12, la base de type trialkylamine comprenant
de la diisopropyléthylamine ou de la
20 triéthylamine.
14. Procédé selon l'une quelconque des revendications
7 à 13, avant de mélanger le FNB, la base de type
trialkylamine, et l'hydrate de phosphate de PMECC,
25 le procédé comprenant en outre l'ajout de
diéthylphosphite et d'une trialkylamine, et le
mélange du mélange résultant à une température de
30 à 65 °C.