

BREVET D'INVENTION**ROYAUME DE BELGIQUE****SPF ECONOMIE, P.M.E.,
CLASSES MOYENNES & ENERGIE**

Office de la Propriété intellectuelle

NUMERO DE PUBLICATION : 1019431A3

NUMERO DE DEPOT : 2010/0456

Classif. Internat. : C07C

Date de délivrance le : 03 Juillet 2012

Le Ministre pour l'entreprise,

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 23 Juillet 2010 à 11H45 à l'Office de la Propriété Intellectuelle

ARRETE:Article unique.-Il est délivré à : AURIGA INTERNATIONAL
Chemin des Roussettes 2, B-1410 WATERLOO(BELGIQUE)

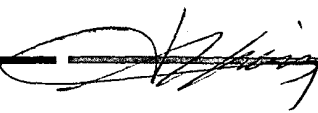
représenté(e)s par : COULON Ludivine, GEVERS, Holidaystraat 5 - B 1831 DIEGEM.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE DE SYNTHESE D'ISOTHIOCYANATES ET LEURS DERIVES ET UTILISATIONS DE CEUX-CI.

INVENTEUR(S) : Dubois Jacques, Rue de Piraumont 18, B-1495 Villers-la-Ville (BE); Marchal Alfred, Chemin des Roussettes 2, B-1410 Waterloo (BE); Lacroix Damien, Rue de la première division marocaine 9b, B-5030 Ernage (BE); Cabou Jérôme, Rue de Thivencelle 7, F-59163 Sainte Aybert (FR)

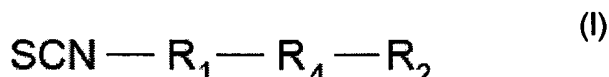
ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Pour expédition certifiée conforme

Bruxelles, le 03 Juillet 2012
PAR DELEGATION SPECIALE :
DRISQUE S.
Conseiller
S. DRISQUE
Conseiller**.be**

**“PROCEDE DE SYNTHÈSE D'ISOTHIOCYANATES ET LEURS
DERIVES ET UTILISATIONS DE CEUX-CI ”**

La présente invention se rapporte à un procédé de synthèse d'un isothiocyanate de formule générale (I)

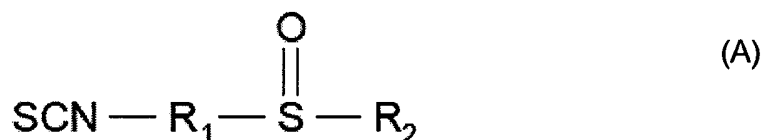


5

dans laquelle R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, aryle ou alkylaryle R_4 représente un groupement carbonyle, sulfinyle, sulfonyle, et de ses dérivés.

10 Plus particulièrement, la présente invention se rapporte à un procédé de synthèse de sulforaphane, un isothiocyanate particulier selon la formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un groupement butyle, R_2 représente un groupement méthyle et R_4 représente un groupement sulfinyle et de ses dérivés.

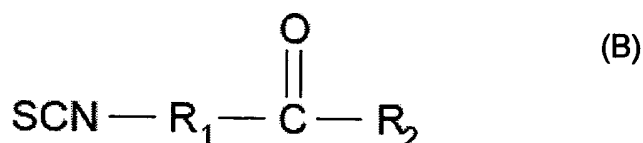
15 Le sulforaphane présente donc la formule générale suivante (A)



dans laquelle R_1 représente un groupement butyle, R_2 représente un groupement méthyle.

20 La présente invention se rapporte également à la fabrication d'analogues du sulforaphane tels que l'oxomate qui présente la formule (B), c'est-à-dire un isothiocyanate particulier selon la formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un groupement butyle, R_2 représente un groupement méthyle et R_4 représente un groupement carbonyle, et de ses dérivés tels que les thiourées obtenues à partir du sulforaphane ou de
25 l'oxomate, les alcools ou thiols également obtenus à partir du sulforaphane et de l'oxomate.

2



Le sulforaphane est une molécule naturellement présente dans les crucifères, tel le brocoli ou le chou de Bruxelles. Cette molécule a suscité un grand intérêt dans les années 1990 car on lui attribue l'origine des effets bénéfiques sur la santé de la consommation de ces végétaux, notamment comme anticancéreux.

A ce jour, de nombreuses études ont été réalisées avec cette molécule dans le domaine de la protection des cellules contre les agressions et les cancers, cependant diverses limitations n'ont pas encore été levées et semblent avoir empêché toute évolution vers des études de grande envergure ou toute application commerciale.

En effet, le sulforaphane n'est disponible sur le marché qu'à des prix élevés, ceci vient du fait que la molécule doit être extraite des végétaux (avec beaucoup de perte par dégradation), que les quelques méthodes de synthèse décrites présentent des rendements faibles à modérés ou ne sont pas reproductibles. De plus, la molécule est instable et donc difficile à incorporer dans une préparation cosmétique ou pharmaceutique.

Un procédé de synthèse d'alkylsulfinylalkylamine, en particulier de 4-méthylsulfinylbutylamine ainsi que de sulforaphane synthétique a été décrit dans le document WO 02/58664.

Dans ce document, du 4-chlorobutyronitrile est dissout dans de l'alcool éthylique absolu préalablement distillé sur sodium, et du méthane thioate est ensuite ajouté. La suspension obtenue est finalement filtrée, le filtrat concentré et repris dans de l'éther éthylique. La solution étherée contenant du 4-méthylthiobutyronitrile brut est alors obtenue et engagée dans d'autres étapes.

Dans cette étape de synthèse, la solution de 4-méthylthiobutyronitrile est ajoutée à une suspension d'hydruure de lithium-

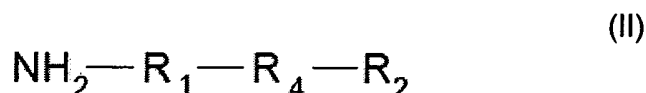
aluminium pour obtenir la méthylthiobutylamine. La méthylthiobutylamine est ensuite oxydée à l'aide de peroxyde d'hydrogène en présence d'acétone pour obtenir le précurseur du sulforaphane, c'est-à-dire la 4-méthylsulfinylbutylamine pendant une nuit à 50°C.

5 Dans une phase ultérieure du procédé selon le document WO 02/058664, la 4-méthylsulfinylbutylamine réagit en présence de thiophosgène et de NaOH pour former le D,L-sulforaphane.

Malheureusement, d'une part les rendement de cette voie de synthèse sont très peu élevés car les étapes utilisées mènent souvent à la formation de sous-produit gênants pour les étapes ultérieures, ce qui nécessite des étapes de purification intermédiaires ayant un effet négatif sur les rendements globaux. En effet, le document WO02/058664 décrit un rendement de 31% pour l'étape de création de l'isothiocyanate combinées avec une étape de distillation, ce qui conduit à un rendement global de 18% sur tout le procédé de synthèse décrit dans le document WO 02/058664. D'autre part, les réactifs utilisés dans cette voie de synthèse connue sont tous couteux, nocifs pour l'environnement ou toxiques.

Il existe donc un réel besoin de produire un sulforaphane ou un analogue de celui-ci sous la forme oxomate ainsi que leur dérivés de manière propre, non toxique et qui présente de bons rendements.

A cette fin, le procédé selon l'invention prévoit un procédé tel que mentionné au début comprenant une réaction d'une alkylalkylamine présentant la formule générale (II)



25 dans laquelle dans laquelle R₁ et R₂ représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, aryle ou alkylaryle, R₄ représente un groupement carbonyle, sulfinyle, sulfonyle, en présence de sulfure de

carbone et de dicarbonate de di-tert-butyle avec formation de l'isothiocyanate susdit correspondant de formule générale (I).

De cette façon, des composés isothiocyanates selon la formule générale (I), tels que par exemple le sulforaphane ou l'oxomate
5 sont synthétisés à partir de leur amine correspondante en évitant l'emploi de thiophosgène qui est une substance particulièrement toxique sans utiliser de réactions de "transfert de thiocarbonyle" réalisées avec des "substituants" du thiophosgène comme le thiocarbonylditriazole ou le thiocarbonyldiimidazole ou encore le dipyridyl-thionocarbonate. Ces
10 substituants peuvent, en effet être efficaces, mais ils ne sont pas économiques en termes d'atomes et génèrent donc des sous-produits pas toujours faciles à éliminer en fin de synthèse. De tels procédés vont donc demander une étape supplémentaire telle qu'une distillation ou purification chromatographique qui nuit au rendement, au cout de production et ne
15 donne pas toujours une pureté satisfaisante, surtout compte tenu du fait que le sulforaphane se dégrade à la chaleur.

Dans le procédé selon l'invention, l'utilisation de sulfure de carbone CS_2 et de dicarbonate de di-tert-butyle (BOC_2O) ne génère que des sous-produits simples et faciles à éliminer à moindre coût et donc
20 sans incidence sur le rendement du procédé selon l'invention et sur l'environnement. En effet, les sous-produits générés par la réaction du procédé selon l'invention sont : CO_2 ; COS ; $tBuOH$.

Comme on l'a mentionné précédemment, un des but selon l'invention est de procurer d'une manière propre et peu couteuse du
25 sulforaphane ou de l'oxomate et leurs dérivés ou analogues en vue de disposer d'une quantité suffisante pour étudier les effets potentiels de ceux-ci en cosmétique ou en traitement contre le cancer.

Avantageusement, dans le procédé selon l'invention, R_4 représente un groupement sulfinyle et ladite alkylalkylamine est une
30 alkylsulfinylalkylamine. Plus particulièrement, ladite alkylalkylamine de

formule générale (I) est de la 4-méthylsulfinylbutylamine et ledit isothiocyanate formé correspondant est le sulforaphane.

Dans une forme de réalisation avantageuse du procédé selon l'invention, ladite alkylsulfinylalkylamine est obtenue par oxydation de
5 alkylthioalkylamine en solution dans un solvant à base de trifluoroéthanol.

~~Comme on peut le constater de ce qui précède, le procédé~~
selon l'invention utilise du trifluoroéthanol comme solvant pour réaliser l'oxydation de l'alkylthioalkylamine en alkylsulfinylalkylamine. L'utilisation de trifluoroéthanol comme solvant permet une cinétique plus rapide (30
10 min environ à 0°C après ajout de l'oxydant puis une heure à T° ambiante). Cette durée est bien plus courte que celle du document WO 02/58664 (une nuit à 50°C avec l'acétone comme solvant). De plus suivant l'invention, le produit obtenu est pur et ne présente pas de traces de sulfonyle, ce qui signifie que l'oxydation est contrôlée et n'aboutit pas
15 en la formation de produit suroxydés mélangés au sulfinyle ainsi produit.

De plus, suivant l'invention, le produit d'oxydation est obtenu de manière isolée et est pur en fin d'étape, ce qui permet une certaine flexibilité résidant dans le fait d'enchaîner d'autres étapes ou de stocker le produit sous cette forme. En tout cas, le rendement est
20 meilleur puisqu'il n'est pas nécessaire d'enchaîner une multitude d'étapes de purification pour obtenir le produit.

De cette façon, l'usage d'acétone habituellement employé dans les synthèses de ce type ou celles du sulforaphane est évité par l'utilisation de trifluoroéthanol comme milieu pour l'agent oxydant. Ceci
25 permet un meilleur contrôle de la réaction (pas de sur-oxydation) ce qui améliore le rendement.

Cette étape de synthèse est donc propre et ne génère donc pas de produits de suroxydation, le solvant fluoré qui coûte plus cher qu'un solvant classique sera avantageusement récupéré, par simple distillation,
30 afin de réduire encore les coûts du procédé selon l'invention.

Dans une variante selon l'invention, R_4 représente un groupe carbonyle et ladite alkylalkylamine est une alkylcétoalkylamine.

Plus particulièrement, ladite alkylcétoalkylamine est de la 4-méthylcétobutylamine et l'isothiocyanate correspondant formé est
5 l'oxomate.

Dans une forme de réalisation préférentielle selon l'invention, le procédé comprend également une réaction dudit isothiocyanate correspondant, comme par exemple le sulforaphane ou son analogue l'oxomate, de formule générale (I) avec une amine primaire ou secondaire
10 pour former une thiourée, dérivé donné à titre d'exemple du sulforaphane ou de l'oxomate.

En effet, il est possible d'envisager le couplage d'un large panel d'amines choisies comme molécules de référence pour ces synthèses, car elles sont supposées avoir un effet dépigmentant qui
15 pourrait venir renforcer l'effet dépigmentant du sulforaphane ainsi que celui potentiel de l'oxomate, tous deux des isothiocyanates (correct).

En général, chez l'homme, les isothiocyanates, sont rapidement absorbés et se conjuguent ensuite avec les thiols de protéines, de la cystéine ou du glutathion. Dans l'organisme, cette réaction de
20 conjugaison est un processus réversible et l'adduit peut se dissocier pour libérer à nouveau l'isothiocyanate.

Lorsque les isothiocyanates se conjuguent avec le glutathion, ils sont ensuite métabolisés par la voie des acides mercapturiques pour être finalement excrétés dans les urines principalement sous la forme
25 d'adduits de la N-acétyl cystéine.

Comme décrit ci-dessus, c'est donc la fonction isothiocyanate qui est impliquée dans la métabolisation du sulforaphane. Elle réagit notamment avec le glutathion et les thiols des acides aminés, pour cette raison, on peut prévoir que l'oxomate représentera un analogue
30 intéressant étant donné sa structure proche et la présence du radical isothiocyanate.

C'est notamment grâce à ce type d'interactions que le sulforaphane peut induire les nombreux effets qui lui sont attribués (par exemple : stimulation des enzymes de phase II, inhibition de AP1 facteur de transcription impliqué dans les cancers cutanés par interaction entre le
5 sulforaphane et les thiols des cystéines, ...).

Par ailleurs, le sulforaphane est accumulé dans les cellules sous sa forme conjuguée au glutathion. En effet, la majeure partie des formes intracellulaires des isothiocyanates sont des formes dithiocarbamates résultant de la réaction de l'isothiocyanate sur le
10 glutathion. Ainsi, 95 % du produit accumulé dans les cellules l'est sous cette forme.

De plus, il a été démontré que, bien que la forme dithiocarbamate soit la forme de stockage du sulforaphane au niveau cellulaire (accumulation rapide en concentrations élevées), les cellules ne
15 sont pas capables d'absorber directement cette forme si on la leur présente déjà préformée en lieu et place de l'isothiocyanate correspondant. Dans ce cas, il y aurait, dans un premier temps, hydrolyse extracellulaire du dithiocarbamate afin de revenir à l'isothiocyanate libre, forme qui peut alors être intégrée par la cellule puis convertie pour
20 stockage sous forme de dithiocarbamate.

L'accumulation rapide et à de fortes concentrations de ces isothiocyanates, stockés sous forme dithiocarbamate, semble jouer un rôle crucial dans leur capacité à induire le système des enzymes de phase II et un effet protecteur anti-cancer notamment.

25 De ce qui est mentionné ci-dessus, il ressort que les dérivés du sulforaphane, et potentiellement ceux de l'oxomate, tel que le produit de couplage avec le glutathion, ne peuvent pas être stockés directement par la cellule, mais sont d'abord clivés in-vivo pour revenir au sulforaphane ou à l'oxomate qui est phagocyté par les cellules, pour être ensuite stocké
30 sous forme glutathion.

Ainsi, les structures couplées amine-sulforaphane ou amine-oxomate selon la présente invention, chez l'homme seraient également clivées lors de la métabolisation, ce qui provoquerait une libération de sulforaphane d'une part à effet dépigmentant (ou de l'oxomate) et d'autre
5 part de l'amine libre qui pourrait aussi jouer son rôle de dépigmentant. Dès lors, ces dérivés du sulforaphane ou de l'oxomate permettent plusieurs possibilités d'action : soit la thiourée est active en elle-même, soit elle est métabolisée pour libérer 2 molécules ayant chacune un effet dépigmentant ou potentiellement un effet dépigmentant.

10 Bien entendu ce qui a été décrit ici pour l'effet dépigmentant est également application contre l'hyperpigmentation, la protection solaire, l'effet anti-cancer et autres effets mentionnés ci-avant. Selon l'invention, l'amine choisie sera fonction de l'effet souhaité pour le composé de couplage.

15 Par exemple, il est de même possible d'envisager, par exemple, le couplage d'amines connues pour avoir un effet filtre UV (par exemple : acide para-amino benzoïque ou anthranilate) ou encore le couplage avec des diamines comme la pipérazine pour obtenir une molécules portant deux fonctions thiourées avec 2 unités "sulforaphane"
20 ou "oxomate" et une diamine centrale.

Dans une forme de réalisation avantageuse du procédé selon l'invention, l'amine est une amine primaire présentant la formule générale HNR_5R_6 dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 un groupement méthylsulfinylbutyle. Ceci permet d'atteindre la 1,3-bis-(4-
25 (méthylsulfinyl)butyl)-thiourée.

Ce dérivé du sulforaphane est entre-autres décrit dans la demande de brevet WO 02/58664. Selon ce document, la synthèse de cette thiourée utilise le processus de dégradation du sulforaphane dans l'eau (dégradation du sulforaphane en 4-méthylsulfinylbutylamine et c'est
30 cette dernière qui réagit sur le sulforaphane encore présent pour former la thiourée). Selon l'invention, le but est d'atteindre cette thiourée de manière

contrôlée et à haut rendement, par exemple, à partir des 2 réactifs purs dans un solvant approprié. Ainsi, la réaction est réalisée à plus basse température (45°C au lieu de 100°C et en un temps plus court (1h au lieu de 24h)) et le rendement obtenu est d'environ 97%, ce qui permet d'obtenir
5 un produit pur qui peut-être utilisé pour des analyses ultérieures.

Dans une variante selon l'invention, l'amine est une amine primaire présentant la formule générale HNR_5R_6 dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, linéaire cyclique ou ramifié comportant éventuellement un ou
10 plusieurs hétéroatomes.

Dans une autre variante selon l'invention, l'amine est une amine secondaire présentant la formule générale HNR_5R_6 dans laquelle R_5 et R_6 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, linéaire cyclique ou ramifié comportant
15 éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes.

Dans une forme de réalisation alternative selon l'invention, l'analogue du sulforaphane ou de l'oxomate est un dérivé de celui-ci formé par une réaction entre le sulforaphane ou l'oxomate et un agent nucléophile, en particulier un alcool ou un thiol et de préférence de l'alcool
20 éthylique.

Dans une autre forme de réalisation, le procédé selon l'invention comprend comprenant une oxydation du radical sulfinyle en radical sulfonyle, par l'addition d'un agent oxydant, en particulier d'un acide perbenzoïque ou d'un de ses dérivés halogénés, en particulier l'acide
25 méta-chloroperbenzoïque. Cette oxydation peut avoir lieu soit sur le sulforaphane directement avant la réaction d'addition d'une amine ou d'un agent nucléophile, soit directement sur l'analogue formé.

D'autres formes de réalisation du procédé suivant l'invention sont indiquées dans les revendications annexées.

30 L'invention a aussi pour objet un Composé de formule générale (III) obtenu par le procédé selon l'invention,



dans laquelle R_4 est un groupement carbonyle, sulfinyle ou sulfonyl, R_7 représente un groupement amino, isothiocyanato, amine primaire ou secondaire, alcoolate, ou thiolate et R_1 et R_2 représentent tous deux, indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, aryle ou alkylaryle.

En particulier, l'invention se rapporte aux composés particuliers :

- au sulforaphane synthétique obtenu par le procédé selon l'invention, c'est-à-dire au composé de formule générale (III) dans lequel R_4 est un groupement sulfinyle et R_7 représente un groupement isothiocyanato, R_1 représente un groupement butyle et R_2 représente un groupement méthyle. est un groupement sulfocyanate;

- à l'oxomate synthétique obtenu par le procédé selon l'invention c'est-à-dire au composé de formule générale (III) dans lequel R_4 est un groupement carbonyle et R_7 représente un groupement isothiocyanato, R_1 représente un groupement butyle et R_2 représente un groupement méthyle;

- aux thiourées de synthèse obtenues par le procédé selon l'invention, en particulier la 1,3-bis-(4-(méthylsulfinyl)butyl)-thiourée, N-(4-(méthylsulfinyl)butyl)pipéridine-1-carbothioamide, la 4-méthyl-N-(4-(méthylsulfinyl)butyl)pipérazine-1-carbothioamide, N-(4-(méthylsulfinyl)butyl)morpholine-4-carbothioamide, 1-(1-benzylpiperidin-4-yl) -3-(4-(méthylsulfinyl)butyl)thiourée de synthèse obtenue par le procédé selon l'invention.

En outre, la présente invention se rapporte aussi aux dérivés de formule (IX) dans lesquels R_2 est par exemple, sans toutefois y être limité, un groupement O-éthyl-carbamothioate obtenus par le procédé selon l'invention, c'est-à-dire par couplage d'un alcool (par exemple l'éthanol) sur du sulforaphane, au sulforaphane oxydé (4-

(méthylsulfonyl)butylisothiocyanate ; R_4 étant alors un groupement sulfonyle),

- aux thiourées obtenues par couplage d'amines primaires ou secondaires sur le sulforaphane oxydé (comme par exemple la 1-(4-
5 (méthylsulfinyl)butyl)-3-(4-méthylsulfonyl)butyl)thiourée et le 1,3-bis(4-méthylsulfonyl)butyl)thiourée), les produits de couplage entre un alcool (ou un thiol) et le sulforaphane oxydé et les précurseurs comme la 4-méthylsulfonybutylamine.

-aux thiourée obtenues par couplage d'amines primaires ou
10 secondaires sur l'oxomate, tel que mentionné ci-après.

D'autres formes de réalisation des composés suivant l'invention sont indiquées dans les revendications annexées.

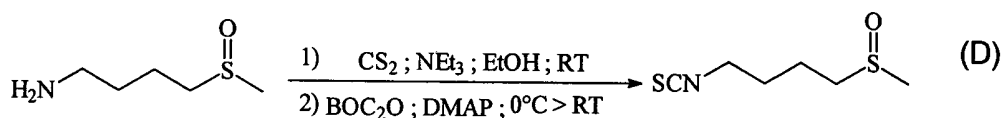
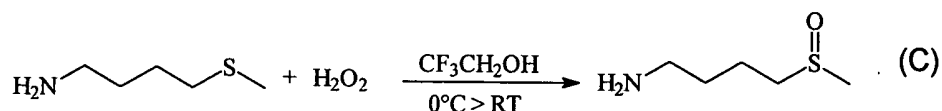
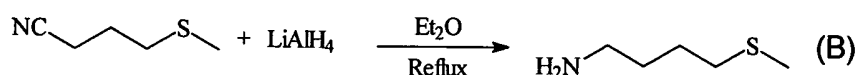
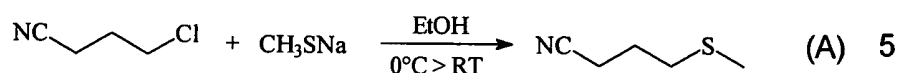
La présente invention se rapporte également à une utilisation des composés suivant l'invention comme agent dépigmentant, dans le
15 traitement de l'hyperpigmentation, comme inducteur des enzymes de phase II dans un traitement anti-cancer, comme inhibiteur ou modérateur des enzymes de phase I dans un traitement anti-cancer, dans le traitement de la canitie, dans la protection de la peau contre les UV et effets de ceux-ci, par exemple dans des photothérapies, radiothérapies, expositions
20 solaires au niveau des érythèmes, dommages à l'ADN, induction, réparation, signalisation, cancérisation, dans le traitement de l'inflammation, de la dermatite atopique, dans la protection de la peau contre les effets de la pollution, et dans le traitement de la lucite.

D'autres formes de réalisation des utilisations suivant
25 l'invention sont indiquées dans les revendications annexées

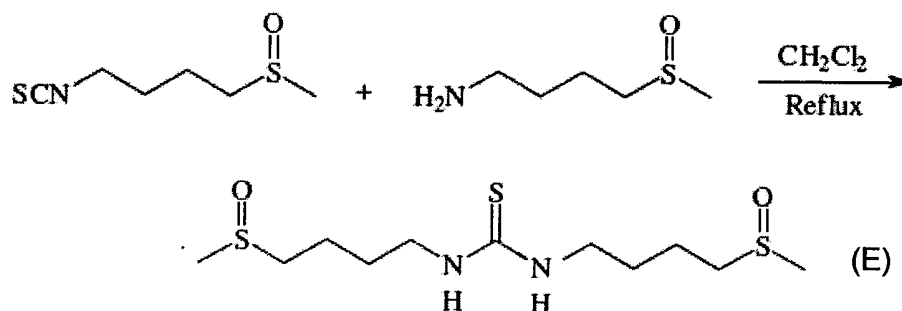
D'autres caractéristiques, détails et avantages de l'invention ressortiront de la description donnée ci-après, à titre non limitatif et en faisant référence aux exemples non limitatifs.

La présente invention se rapporte donc à un procédé de
30 synthèse de sulforaphane comprenant principalement les étapes successives de synthèse du 4-méthylthiobutyronitrile (A), synthèse de la

4-méthylthiobutylamine (B), synthèse de la 4-méthylsulfinylbutylamine (C) et synthèse du sulforaphane (4-méthylsulfinylbutyl isothiocyanate) (D). Ces étapes sont indiquées ci-dessous.



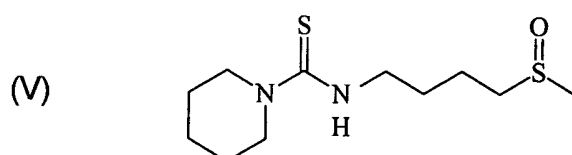
15 Egalement selon l'invention, une fois le sulforaphane formé, il peut alors réagir avec des amines pour former des analogues du sulforaphane comme par exemple la 1,3-bis-(4-(méthylsulfinyl)butyl)-thiourée selon la réaction globale (E)



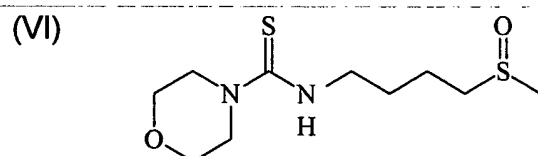
20

Un autre dérivé du sulforaphane qui peut être produit selon l'invention est la *N*-(4-(méthylsulfinyl)butyl)pipéridine-1-carbothioamide par l'addition d'une amine, la pipéridine. Ce composé présente la formule (V).

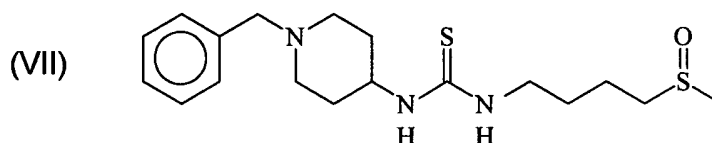
25



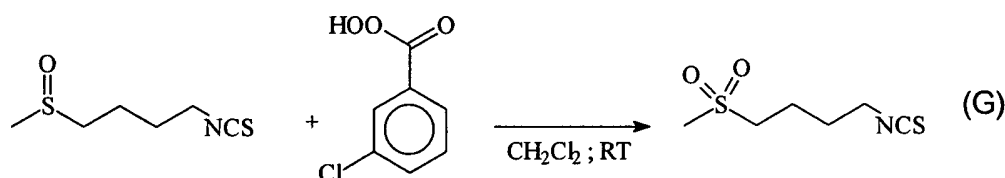
Un autre dérivé du sufloraphane qui peut être produit selon l'invention est la *N*-(4-(méthylsulfinyl)butyl)morpholine-4-carbothioamide par l'addition d'une amine, la morpholine. Ce composé présente la formule (VI).



Encore un autre dérivé du sufloraphane qui peut être produit selon l'invention est la 1-(1-benzylpiperidin-4-yl)-3-(4-(méthylsulfinyl)butyl)thiourée par l'addition d'une amine, la benzylpipéridine. Ce composé présente la formule (VII).



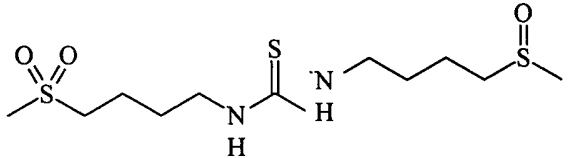
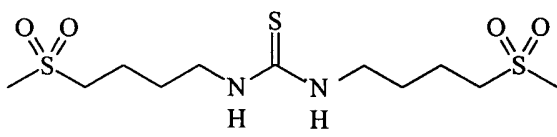
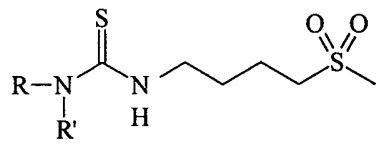
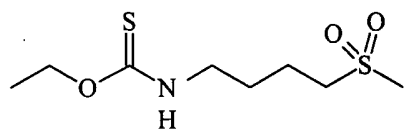
De plus, comme mentionné précédemment, l'invention prévoit également la fabrication de certains dérivés du sulforaphane comme par exemple la forme oxydée de celle-ci selon la réaction (G).



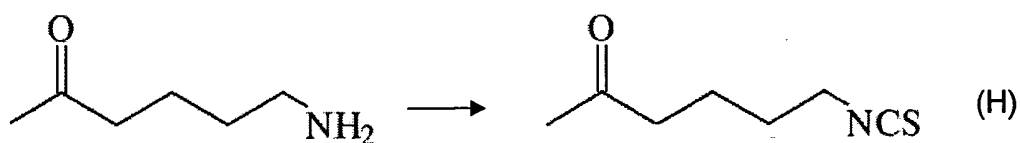
Au sens de l'invention, d'autres formes oxydées des dérivés du sulforaphane sont également obtenues selon l'invention d'une manière analogue à celle décrite ci-dessus. Les thiourées dérivant du sulforaphane oxydé suivant les deux cas possibles 1-(4-(méthylsulfinyl)butyl)-3-(4-méthylsulfonyl)butyl) thiourée présentant la formule suivante (VIII) et 1-(4-(méthylsulfinyl)butyl)-3-(4-méthylsulfonyl)butyl) thiourée présentant la formule suivante (IX). En outre, d'autres thiourées peuvent être obtenues

- par un couplage d'amines primaires ou secondaires cycliques ou non sur le sulforaphane oxydé. Ces amines seront par exemple choisies en fonction des propriétés desdites amines, ces composés présentent alors la formule suivante (X). Si le couplage du sulforaphane oxydé est réalisé avec un alcool ou un thiol, on obtient un composé selon la formule (XI). Les formules (VIII) à (XI) sont présentées au tableau.

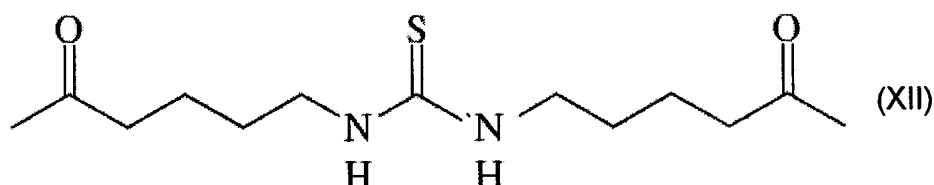
Tableau

N° formule	Produit
(VIII)	
(IX)	
(X)	
(XI)	

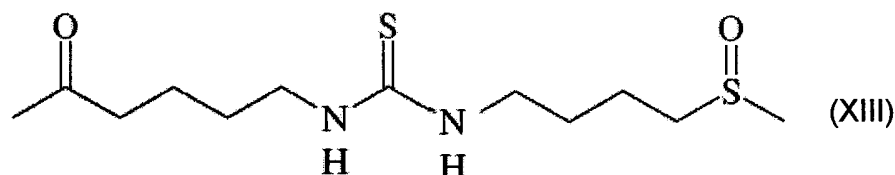
- La présente invention se rapporte donc également à un procédé de synthèse d'oxomate (6-isothiocyanatohexan-2-one) comprenant l'étape de synthèse (H) mentionnée ci-dessous.



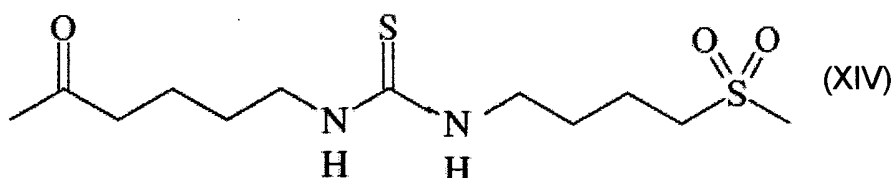
Divers analogues ou dérivés de l'oxomate qui peuvent être produits selon l'invention sont mentionnés ci-dessous. Par exemple un des dérivés que l'on peut obtenir selon l'invention est le est la 1,3-bis(5-oxohexyl)thiourée Par dégradation de l'oxomate dans l'eau. Ce composé présente la formule (XII).



Par exemple un des dérivés que l'on peut obtenir selon l'invention est la 1-(4-(methylsulfinyl)butyl)-3-(5-oxohexyl)thiourée par l'addition de 4-methylsulfinylbutylamine. Ce composé présente la formule (XIII).

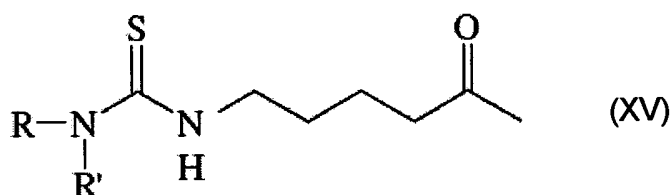


Par exemple un des dérivés que l'on peut obtenir selon l'invention est la 1-(4-(methylsulfonyl)butyl)-3-(5-oxohexyl)thiourée par l'addition d'une amine 4-methylsulfonylbutylamine. Ce composé présente la formule (XIV).

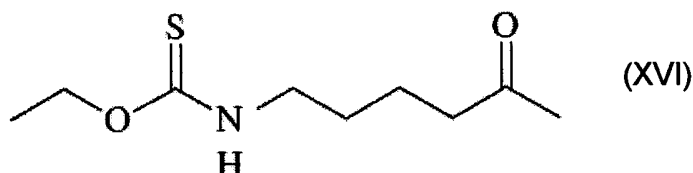


Par exemple un des dérivés que l'on peut obtenir selon l'invention est la *N*-(5-oxohexyl)morpholine-4-carbothioamide par l'addition de morpholine. Ce composé présente la formule (XV).

16



Par exemple un des dérivés que l'on peut obtenir selon l'invention est le O-éthyl-5-oxohexylcarbamothioate par l'addition d'un alcool (l'éthanol). Ce composé présente la formule (XVI).



EXEMPLE 1.- Synthèse du 4-méthylthiobutyronitrile

53,38 g de 4-chlorobutyronitrile (1 équivalent) en solution dans 250 ml d'éthanol sont placés dans une ampoule à brome isobare surmontant un ballon de 1 litre.

1,1 équivalents de méthaneethiolate de sodium, sous forme d'une solution aqueuse de méthaneethiolate de sodium à 21 % (Sigma-Aldrich), sont introduits dans le réacteur.

Le ballon est refroidi au moyen d'un bain eau – glace et le système est dégazé, puis placé sous azote et maintenu sous agitation.

La solution contenant le nitrile est alors coulée dans le réacteur en une heure environ (goutte à goutte rapide).

Passé ce délai, le bain de glace est retiré afin de revenir à température ambiante. L'agitation est alors maintenue 24 h supplémentaires à cette température.

En fin de réaction, 400 ml d'eau sont ajoutés, ainsi que 200 ml de dichlorométhane. La solution est décantée et la phase aqueuse extraite deux fois encore avec du dichlorométhane. Les phases

organiques réunies sont ensuite lavées à l'eau, puis séchées sur sulfate de magnésium et filtrées.

Le solvant est finalement éliminé à l'évaporateur rotatif. 58,59 g d'un liquide incolore sont alors récupérés et engagés dans l'étape suivante sans nécessiter de purification complémentaire. Le rendement est considéré comme quantitatif.

CCM : Eluant : Hexane - Et₂O 50 / 50 ;
Révélateur : Acide phosphomolybdique ;
R_f = 0,45

10 **RMN ¹H (300MHz ; CDCl₃) :**

□ (ppm) : 2,62 (t, 2H, J = 6,6Hz, CH₂CN) ; 2,51 (t, 2H, J = 7,0Hz, CH₂SCH₃) ; 2,10 (s, 3H, CH₂SCH₃) ; 1,94 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂)

RMN ¹³C (75MHz ; CDCl₃) :

□ (ppm) : 119,1 ; 32,6 ; 24,6 ; 15,8 ; 15,3

15 **EXEMPLE 2.- La Synthèse de la 4-méthylthiobutylamine**

17,26 g de 4-méthylthiobutyronitrile (1 équivalent) en solution dans 80 ml d'éther anhydre sont placés dans une ampoule à brome isobare surmontant un ballon de 1 litre. 1,5 équivalents de LiAlH₄, ainsi que 300 ml d'éther diéthylique anhydre sont introduits dans le réacteur surmonté d'un réfrigérant.

Le montage est dégazé, puis placé sous azote et maintenu sous agitation à température ambiante.

Le 4-méthylthiobutyronitrile est alors coulé lentement. L'addition provoque un échauffement du milieu, la vitesse d'ajout est alors contrôlée de manière à maîtriser le reflux qui se met en place.

Après addition, le milieu est maintenu sous agitation et au reflux 3 h durant.

Passé ce délai, le réacteur est refroidi à l'aide d'un bain eau-glace, puis 100 ml d'eau distillée sont coulés lentement par l'intermédiaire de l'ampoule à brome afin de neutraliser l'excès de LiAlH₄.

Le mélange est ensuite filtré sur fritté et le filtre lavé plusieurs fois à l'éther.

Le filtrat est alors décanté, la phase organique est filtrée sur charbon, le filtre est rincé et les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium.

Le solvant est finalement éliminé à l'évaporateur rotatif. 18,10 g d'un liquide légèrement jaune sont alors récupérés et engagés dans l'étape suivante sans nécessiter de purification complémentaire. Le rendement est considéré comme quantitatif.

- 10 **CCM :** IPC - Eluant : Hexane – Et₂O 50 /50 ;
 Révélateur : Acide phosphomolybdique
 Produit fini - Eluant : MeOH – 5 % HCOOH ;
 Révélateur : Acide phosphomolybdique ou ninhydrine ;
 R_f = 0,5
- 15 **RMN ¹H (300MHz ; CDCl₃) :**
 □ (ppm) : 2,70 (t, 2H, J = 7,0Hz, CH₂NH₂) ; 2,50 (t, 2H, J = 7,0Hz, CH₂SCH₃) ; 2,09 (s, 3H, CH₂SCH₃) ; 1,65-1,48 (m, 6H, CH₂(CH₂)₂CH₂ + CH₂NH₂)
RMN ¹H (300MHz ; D₂O) :
 20 □ (ppm) : 2,64 (t, 2H, J = 7,0Hz, CH₂NH₂) ; 2,57 (t, 2H, J = 7,0Hz, CH₂SCH₃) ; 2,11 (s, 3H, CH₂SCH₃) ; 1,68-1,47 (m, 4H, CH₂(CH₂)₂CH₂)
RMN ¹³C (75MHz ; CDCl₃) :
 □ (ppm) : 41,7 ; 34,1 ; 32,8 ; 26,5 ; 15,5
RMN ¹³C (75MHz ; D₂O) :
 25 □ (ppm) : 40,2 ; 33,2 ; 30,8 ; 25,8 ; 14,2

EXEMPLE 3.- La Synthèse de 4-méthylsulfinylbutylamine

- 17,98 g de 4-méthylthiobutylamine (1 équivalent) sont introduits dans le réacteur refroidi à 0°C. Le montage est dégazé, puis placé sous azote et sous agitation. 75 ml de trifluoroéthanol sont alors coulés lentement afin de former la solution d'amine. L'addition doit se faire à 0°C, car une exothermie est détectée.

1,1 équivalents de peroxyde d'hydrogène (35% dans l'eau) sont alors coulés goutte à goutte dans le réacteur, en 30 minutes, par le biais d'une ampoule à brome isobare.

Un fois l'addition terminée, la mélange réactionnel est ramené à température ambiante et maintenu sous agitation, à cette température, durant 1h.

Passé ce délai, 3g de charbon actif sont introduits dans le réacteur. Après 20 minutes d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est filtré sur célite et le filtre lavé par 100 ml d'éthanol.

Le filtrat est récupéré et concentré à l'évaporateur rotatif à une température de bain de 50°C. Le produit est repris par 60 ml de dichlorométhane et séché sur MgSO₄, puis le solvant est éliminé à l'évaporateur rotatif.

18,35g d'un liquide légèrement jaune sont ainsi obtenus, soit un rendement de 90 %. Le produit est engagé dans l'étape suivante sans nécessiter de purification supplémentaire.

CCM : Eluant : MeOH – 5 % HCOOH ;

Révélateur : acide phosphomolybdique ou ninhydrine ;

R_f = 0,45.

RMN ¹H (300MHz ; CDCl₃) :

□ (ppm) : 2,79 – 2,62 (m, 4H, -S(O)-CH₂- + -CH₂-NH₂) ; 2,56 (s, 3H, CH₃) ; 1,87 – 1,76 (m, 2H, -CH₂-CH₂-) ; 1,71 – 1,59 (m, 2H, -CH₂-CH₂-) ; 1,57 (pic large, 2H, NH₂).

RMN ¹H (300MHz ; D₂O) :

□ (ppm) : 2,92 (m, 2H, -S(O)-CH₂-) ; 2,70 (s, 3H, CH₃) ; 2,68 (t, J = 7,0 Hz, 2H, -CH₂-NH₂) ; 1,83 – 1,72 (m, 2H, -CH₂-CH₂-) ; 1,67 – 1,56 (m, 2H, -CH₂-CH₂-).

RMN ¹³C (75MHz ; CDCl₃) :

□ (ppm) : 54,39 (-CH₂-NH₂) ; 41,56 (-S(O)-CH₂-) ; 38,52 (CH₃-) ; 32,56 (-CH₂-CH₂-NH₂) ; 19,97 (-S(O)-CH₂-CH₂-).

RMN ¹³C (75MHz ; D₂O) :

□ (ppm) : 55,21 ; 42,81 ; 39,22 ; 33,29 ; 22,29.

EXEMPLE 4.- La Synthèse du sulforaphane

18,39 g de 4-méthylthiosulfinylbutylamine (1 équivalent), ainsi que 200 ml d'éthanol absolu sont introduits dans un réacteur, puis le
5 mélange agité à température ambiante est dégazé et placé sous azote.

1 équivalent de triéthylamine est ensuite coulé dans le réacteur, suivi de 10 équivalents de disulfure de carbone. L'addition de CS₂ est exothermique et doit se faire goutte à goutte ; le milieu prend une coloration jaune.

10 Le mélange ainsi formé est maintenu sous agitation à température ambiante durant 30 min avant d'être refroidi à 0°C.

0,99 équivalents de dicarbonate de di-tert-butyle dissous dans 100 ml d'éthanol absolu sont alors ajoutés via une ampoule à brome isobare en 30 min environ. Il s'en suit l'addition, par ce même moyen, de 3
15 mol% de DMAP en solution dans 50 ml d'éthanol absolu.

Le milieu réactionnel est alors maintenu sous agitation et à 0°C durant 15 min, puis le bain de glace est retiré et la réaction est poursuivie 2h durant à température ambiante.

Le brut réactionnel est transvasé dans un ballon mono col et
20 concentré à l'évaporateur rotatif, puis repris dans 30 ml de dichlorométhane pour être filtré sur charbon. Le filtre est rincé au dichlorométhane et les filtrats réunis sont de nouveaux placés à l'évaporateur rotatif. 23,1 g d'une huile orange sont ainsi obtenus.

Le produit brut contient essentiellement des traces de DMAP
25 résiduel. Une purification sur colonne chromatographique a initialement été envisagée, mais nous pouvons avantageusement la remplacer par un simple lavage.

Ce produit brut est alors repris dans 100 ml de dichlorométhane afin de réaliser un lavage acide. La solution obtenue est
30 alors brièvement agitée en présence de 200 ml d'HCl 1N. Après décantation la phase aqueuse est extraite une nouvelle fois au

dichlorométhane, puis les phases organiques réunies sont lavées à l'eau, séchées sur MgSO_4 . Le solvant est finalement éliminé à l'évaporateur rotatif. 21,12 g d'un liquide jaune (huileux) sont ainsi obtenus, soit un rendement de 88 %.

- 5 Le rendement global de la réaction, en 4 étapes, est donc de : 79 % ce qui est, à notre connaissance, bien au dessus de tous les rendements décrits dans la littérature pour les diverses voies d'accès au sulforaphane (classiquement 7 à 50 % environ).

CCM : Eluant : AcOEt – MeOH 9 / 1 ;

- 10 Révélateur : acide phosphomolybdique ;
Rf = 0,3.

RMN ^1H (300MHz ; CDCl_3) :

□ (ppm) : 3,60 (t, 2H, J = 6,1Hz, $-\text{CH}_2\text{NCS}$) ; 2,73 (m, 2H, $-\text{S(O)}-\text{CH}_2-$) ; 2.59(s, 3H, CH_3) ; 1,82-2,00 (m large, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

- 15 **RMN ^{13}C (75MHz ; CDCl_3) :**

□ (ppm) : 53,48 ($-\text{CH}_2-\text{NCS}$) ; 44,62 ($-\text{S(O)}-\text{CH}_2-$) ; 38,71 ($\text{CH}_3-\text{S(O)}-$) ; 28,97 ($-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NCS}$) ; 20,067 ($-\text{S(O)}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

Spectre UV :

□_{max} = 242 nm.

- 20 **EXEMPLE 5.- Synthèse de la 1,3-bis-(4-(méthylsulfinyl)butyl)-thiourée**

- 25 4,43 g de sulforaphane (1 équivalent), sont dissous dans 10 ml de dichlorométhane et placés dans une ampoule à brome isobare surmontant un réacteur dans lequel sont placés 4,79 g de 4-méthylsulfinylbutylamine (1,1 équivalent), ainsi que 40 ml de dichlorométhane.

- 30 Le mélange est porté à reflux et maintenu ainsi, sous agitation, durant 1 heure. Le solvant est alors éliminé à l'évaporateur rotatif, puis le brut est repris dans le dichlorométhane additionné d'hexane afin d'obtenir la précipitation de la thiourée. Le solide ainsi obtenu est broyé, puis lavé successivement à l'éther diéthylique et à l'hexane avant

d'être séché. 7,6 g d'une poudre blanche sont finalement obtenus, soit un rendement de 97 %.

CCM : Eluant : CH_2Cl_2 – MeOH 8 / 2 ;

Révélateur : acide phosphomolybdique ou ninhydrine ;

5 Rf = 0,45.

RMN ^1H (300MHz ; CDCl_3) :

□ (ppm) : 6,91 (s large, 2H, $-\text{NH}-$) ; 3,54 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{NH}-$) ; 2,74 (t, J = 7,2 Hz, 4H, $-\text{S}(\text{O})-\text{CH}_2-$) ; 2,57 (s, 6H, $\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})-$) ; 1,70 - 1,87 (m, 8H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

10 **RMN ^{13}C (75MHz ; CDCl_3) :**

□ (ppm) : 182,51 ; 53,60 ; 43,32 ; 38,49 ; 28,09 ; 19,98.

Spectre UV :

□_{max} = 239 nm

EXEMPLE 6.- Synthèse de la N-(4-

15 **(méthylsulfinyl)butyl)pipéridine-1-carbothioamide**

La N-(4-(méthylsulfinyl)butyl)pipéridine-1-carbothioamide a été synthétisée en faisant chauffer au reflux pendant 1 heure dans du dichlorométhane 1.1 équivalents de pipéridine en présence de 1 équivalent de sulforaphane. En fin de réaction, le solvant est évaporé. La

20 thiourée a ensuite été cristallisée sous la forme d'un solide jaunâtre et l'excès d'amine est éliminé dans les eaux de lavage du solide. Le rendement est de 90 % pour l'étape finale de couplage de l'amine sur le sulforaphane.

RMN ^1H (300MHz ; CDCl_3) :

25 □ (ppm) : 6,16 (pic large, 1H, $-\text{NH}-$) ; 3,75 (t, J = 5,3 Hz, 4H, $-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-$ pipéridine) ; 3,70 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$) ; 2,73 (t, J = 7,4 Hz, 2H, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$) ; 2,54 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})-$) ; 1,75 - 1,88 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ; 1,67 - 1,51 (m, 6H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ pipéridine).

RMN ^{13}C (75MHz ; CDCl_3) :

30 □ (ppm) : 180,94 ; 53,36 ; 48,74 ; 44,94 ; 38,55 ; 28,00 ; 25,39 ; 24,20 ; 19,73.

Spectre UV :

λ_{max} = 218 et 242 nm

EXEMPLE 7.- Synthèse de la 4-méthyl-N-(4-(méthylsulfinyl)butyl)pipérazine-1-carbothioamide

- 5 La 4-méthyl-N-(4-(méthylsulfinyl)butyl)pipérazine-1-carbothioamide a été synthétisée en faisant chauffer au reflux pendant 1 heure dans du dichlorométhane 1.1 équivalents de pipérazine en présence de 1 équivalent de sulforaphane. En fin de réaction, le solvant est évaporé. La thiourée a ensuite été récupérée sous la forme d'une huile visqueuse
- 10 sur colonne chromatographique de gel de silice et le rendement est 97 % pour l'étape finale de couplage de l'amine sur le sulforaphane.

RMN ¹H (300MHz ; CDCl₃) :

- $\square$ (ppm) : 6,24 (pic large, 1H, -NH-); 3,84 (t, J = 4,9 Hz, 4H, -CH₂-N-CH₂-cycle); 3,74 (m, 2H, -CH₂-NH-C(S)-); 2,75 (t, J = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-S(O)-);
- 15 2,57 (s, 3H, CH₃-S(O)-); 2,43 (t, J = 5,1 Hz, 4H, -CH₂-N(Me)-CH₂-cycle); 2,30 (s, 3H, CH₃-N cycle); 1,93 - 1,83 (m, 4H, -CH₂-CH₂-).

RMN ¹³C (75MHz ; CDCl₃) :

$\square$ (ppm) : 181,91 ; 54,45 ; 52,99 ; 47,30 ; 45,79 ; 45,03 ; 38,61 ; 27,67 ; 19,79.

Spectre UV :

λ_{max} = 217 et 242 nm

EXEMPLE 8.- Synthèse de la N-(4-(méthylsulfinyl)butyl)morpholine-4-carbothioamide

- 25 La N-(4-(méthylsulfinyl)butyl)morpholine-4-carbothioamide a été synthétisée en faisant chauffer au reflux pendant 1 heure dans du dichlorométhane 1.1 équivalents de morpholine en présence de 1 équivalent de sulforaphane. En fin de réaction, le solvant est évaporé. La thiourée a ensuite été cristallisée sous la forme d'un solide blanc et l'excès d'amine est éliminé dans les eaux de lavage du solide. Le rendement est
- 30 de 95 % pour l'étape finale de couplage de l'amine sur le sulforaphane.

RMN ¹H (300MHz ; CDCl₃) :

□ (ppm) : 6,46 (pic large, 1H, -NH-) ; 3,83 – 3,69 (m, 10H, -CH₂-N-CH₂-cycle + -CH₂-O-CH₂-cycle + -CH₂-NH-) ; 2,76 (t, J = 7.0 Hz, 2H, -CH₂-S(O)-) ; 2,57 (s, 3H, CH₃-S(O)-) ; 1,96 – 1,81 (m, 4H, -CH₂-CH₂-).

RMN ¹³C (75MHz ; CDCl₃) :

5 □ (ppm) : 182,43 ; 66,22 ; 52,84 ; 47,55 ; 44,97 ; 38,61 ; 27,49 ; 19,76.

Spectre UV :

□_{max} = 218 et 242 nm

EXEMPLE 9.- Synthèse de la 1-(1-benzylpipéridin-4-yl) -3-

(4-(méthylsulfinyl)butyl)thiourée

10 La 1-(1-benzylpipéridin-4-yl) -3-(4-(méthylsulfinyl)butyl) thiourée a été synthétisée en faisant chauffer au reflux pendant 1 heure dans du dichlorométhane 1.1 équivalents de benzylpipéridine en présence de 1 équivalent de sulforaphane. En fin de réaction, le solvant est évaporé. La thiourée a ensuite été récupérée sous la forme d'une très visqueuse qui

15 se solidifie au réfrigérateur sur colonne chromatographique de gel de silice et le rendement est 93 % pour l'étape finale de couplage de l'amine sur le sulforaphane.

RMN ¹H (300MHz ; CDCl₃) :

□ (ppm) : 6,65 (pic large, 1H, -NH-) ; 6,34 (pic large, 1H, -NH-) ; 4,06 (pic large, 1H, -NH-CH-) ; 3,56 (massif large, 2H, -CH₂-NH-) ; 3,48 (s, 2H, -CH₂-ph) ; 2,71 – 2,82 (m, 4H, -CH₂-S(O)- + cycle pipéridine) ; 2,58 (s, 3H, CH₃-S(O)-) ; 2,18 – 1,42 (massif de 4 multiplets, 10H, -CH₂-CH₂- + Cycle pipéridine).

20

RMN ¹³C (75MHz ; CDCl₃) :

25 □ (ppm) : 181,33 ; 138,16 ; 129,07 ; 128,15 ; 126,97 ; 63,00 ; 53,48 ; 52,11 ; 51,04 ; 43,41 ; 38,55 ; 32,04 ; 28,00 ; 20,13.

Spectre UV :

□_{max} = 243 nm

EXEMPLE 10.- Synthèse du sulforaphane alcool.

30 Le sulforaphane est solubilisé dans de l'éthanol absolu. Après dégazage et mise sous azote, le mélange est porté à reflux jusqu'à

conversion totale. L'éthanol est finalement éliminé à l'évaporateur rotatif. Un liquide jaune visqueux est obtenu, il est purifié sur colonne chromatographique pour fournir un solide beige avec un rendement de 84 %.

5 **RMN ^1H (300MHz ; CDCl_3) :**

Comme pour le sulforamate, on détecte la présence d'un tautomère minoritaire (66 % / 33%).

O-éthyl 4-(méthylsulfinyl)butylcarbamothioate

- (ppm) : 6,65 (pic large, 1H, $-\text{NH}-$) ; 4,45 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)
 10 ; 3,60 (q, $J = 6,6$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$) ; 2,75 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$) ; 2,57 (s, 3H, $-\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})-$) ; 1,86 – 1,79 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ; 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-$)

Tautomère minoritaire :

- (ppm) : 7,10 (pic large, 1H, $-\text{NH}-$) ; 4,53 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$)
 15 ; 3,31 (q, $J = 6,5$ Hz, 2H, $\text{CH}_2-\text{NH}-\text{C}(\text{S})-$) ; 2,72 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{S}(\text{O})-$) ; 2,57 (s, 3H, $-\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})-$) ; 1,80 – 1,70 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ; 1,35 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{O}-$)

RMN ^{13}C (75MHz ; CDCl_3) :

- (ppm) : 190,57 ; 66,22 ; 53,66 ; 44,15 ; 38,55 ; 28,22 ; 19,82 ; 14,20

20 **Spectre UV :**

- _{max} = 242 nm

EXEMPLE 10.- Oxydation du sulforaphane.

1,77 g de sulforaphane (1 équivalent), ainsi que 15 ml de dichlorométhane sont introduits dans le réacteur, puis le mélange est
 5 dégazé et placé sous azote.

1,6 équivalents d'acide méta-chloroperbenzoïque solubilisés dans 25 ml de dichlorométhane sont placés dans une ampoule à brome isobare et coulés goutte à goutte (en 20 min), à température ambiante, dans le réacteur. L'addition provoque une exothermie.

10 L'agitation est maintenue durant 2h, à température ambiante. Un précipité blanc se forme.

Passé ce délai, le réacteur est refroidi à -20°C et maintenu 1h à cette température avant d'effectuer une filtration.

15 Le filtrat et le solide sont analysés par RMN. Le solide contient les dérivés du MCPBA, tandis que le filtrat contient le produit oxydé, ainsi que quelques traces de résidus aromatiques et de sulforaphane résiduel.

20 Le produit est lavé par un minimum d'une solution saturée en NaHCO_3 afin d'éliminer l'acide benzoïque, puis chromatographié sur gel de silice, éluant CH_2Cl_2 100 % puis AcOEt 100 %.

Après évaporation des solvants, 1,27g d'un liquide jaunâtre qui se solidifie sont obtenus avec un rendement de 66 %.

CCM : Eluant : AcOEt 100 % ;

Révélateur : acide phosphomolybdique ;

25 $R_f = 0,5$.

RMN ^1H (300MHz ; CDCl_3) :

□ (ppm) : 3.61 (t, 2H, $-\text{CH}_2-\text{NCS}$) ; 3,07 (t, 2H, $-\text{S}(\text{O})_2-\text{CH}_2$) ; 2,94 (s, 3H, $\text{CH}_3-\text{S}(\text{O})_2-$) ; 2,07 - 1,85 (m, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

RMN ^{13}C (75MHz ; CDCl_3) :

30 □ (ppm) : 53,63 ; 44,44 ; 40,74 ; 28,55 ; 19.79.

Spectre UV :

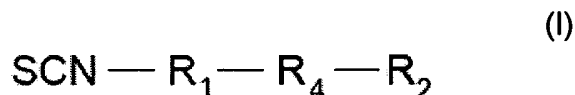
$\lambda_{\text{max}} = 245 \text{ nm}$

Il est bien entendu que la présente invention n'est en aucune façon limitée aux formes de réalisations décrites ci-dessus et que bien des modifications peuvent y être apportées sans sortir du cadre des revendications annexées.

5

REVENDECATIONS

1. Procédé de synthèse d'un isothiocyanate de formule générale (I)



- 5 dans laquelle R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, aryle ou alkylaryle, R_4 représente un groupement carbonyle, sulfinyle, sulfonyle, et de ses dérivés comprenant une étape de réaction d'une alkylalkylamine présentant la formule générale (II)



- 10 dans laquelle dans laquelle R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, aryle ou alkylaryle, R_4 représente un groupement carbonyle, sulfinyle, sulfonyle, en présence de sulfure de carbone et de dicarbonate de di-tert-butyle avec formation de l'isothiocyanate susdit correspondant

- 15 2. Procédé selon la revendication 1, dans lequel ledit groupement R_4 représente un groupement sulfinyle et dans lequel ladite alkylalkylamine est une alkylsulfinylalkylamine.

- 20 3. Procédé selon la revendication 2, dans lequel ladite alkylsulfinylalkylamine est obtenue par oxydation de alkylthioalkylamine en solution dans un solvant à base de trifluoroéthanol.

4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, dans lequel ladite alkylalkylamine de formule générale (I) est de la 4-méthylsulfinylbutylamine et ledit isothiocyanate formé correspondant est le sulforaphane.

- 25 5. Procédé selon la revendication 1, dans lequel R_4 représente un groupe carbonyle et dans lequel ladite alkylalkylamine est une alkylcétoalkylamine.

6. Procédé selon la revendication 5, dans lequel ladite alkylcétoalkylamine est de la 4-méthylcétobutylamine et le l'isothiocyanate correspondant formé est l'oxomate.

5 7. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, comprenant une réaction dudit isothiocyanate correspondant de formule générale (I) avec une amine primaire ou secondaire pour former une thiourée.

8. Procédé selon la revendication 7, dans lequel l'amine est une amine primaire présentant la formule générale HNR_5R_6 dans laquelle
10 R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 un groupement méthylsulfinylbutyle.

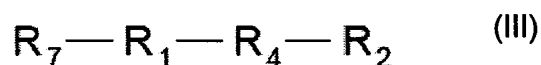
9. Procédé selon la revendication 7, dans lequel l'amine est une amine primaire présentant la formule générale HNR_5R_6 dans laquelle R_5 représente un atome d'hydrogène et R_6 un groupement alkyle, alcényle, alcynyle, linéaire cyclique ou ramifié comportant éventuellement un ou
15 plusieurs hétéroatomes.

10. Procédé selon la revendication 7, dans lequel l'amine est une amine secondaire présentant la formule générale HNR_5R_6 dans laquelle R_5 et R_6 représentent, indépendamment l'un de l'autre, un
20 groupement alkyle, alcényle, alcynyle, linéaire cyclique ou ramifié comportant éventuellement un ou plusieurs hétéroatomes.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant une réaction entre ledit isothiocyanate de formule générale (I) et un agent nucléophile, en particulier un alcool ou un thiol.

25 12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 4 et 6 à 11, comprenant une oxydation du radical sulfinyle en radical sulfonyle, par l'addition d'un agent oxydant, en particulier d'un acide perbenzoïque ou d'un de ses dérivés halogénés.

13. Composé de formule générale (III) obtenu par le procédé
30 selon l'une quelconque des revendications 1 à 12,



dans laquelle R_4 est un groupement carbonyle, sulfinyle ou sulfonyle, R_7 représente un groupement amino, isothiocyanato, amine primaire ou secondaire, alcoolate, ou thiolate et R_1 et R_2 représentent tous deux,
 5 indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, aryle ou alkylaryle.

14. Utilisation d'un composé selon la revendication 13 ou obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, comme agent dépigmentant ou dans le traitement de l'hyperpigmentation.

15 10 15 16. Utilisation d'un composé selon la revendication 13 ou obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, comme inducteur des enzymes de phase II dans un traitement anti-cancer, comme inhibiteur ou modérateur des enzymes de phase I dans un traitement anti-cancer, dans la protection de la peau contre les effets de la pollution.

15 20 16. Utilisation d'un composé selon la revendication 13 ou obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, dans le traitement de la canitie, dans la protection de la peau contre les UV et effets de ceux-ci, par exemple dans des photothérapies, radiothérapies, expositions solaires, au niveau des érythèmes, dommages à l'ADN, réparation, signalisation et cancérisation de la peau dans le traitement de la lucite, dans le traitement de l'inflammation, en particulier, de la dermatite atopique.

ABREGE**“PROCEDE DE SYNTHÈSE D'ISOTHIOCYANATES ET LEURS
DERIVES ET UTILISATIONS DE CEUX-CI ”**

- 5 Procédé de synthèse d'un isothiocyanate de formule générale (I)



dans laquelle R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, aryle ou alkylaryle, R_4 représente un groupement carbonyle, sulfinyle, sulfonyle, et de ses dérivés comprenant une étape de réaction

- 10 d'une alkylalkylamine présentant la formule générale (II)



dans laquelle dans laquelle R_1 et R_2 représentent indépendamment l'un de l'autre un groupe alkyle, aryle ou alkylaryle, R_4 représente un groupement carbonyle, sulfinyle, sulfonyle, en présence de sulfure de carbone et de

- 15 dicarbonate de di-tert-butyle avec formation de l'isothiocyanate susdit correspondant, composés obtenus par ce procédé ainsi que leurs utilisations

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL ETABLI EN VERTU DE L'ARTICLE 21 § 9 DE LA LOI BELGE SUR LES BREVETS D'INVENTION DU 28 MARS 1984

IDENTIFICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE	REFERENCE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE 8023134/CL
Demande nationale belge n° 2010/0456	Date du dépôt 23-07-2010
	Date de priorité revendiquée
Déposant (Nom) AURIGA INTERNATIONAL	
Date de la requête d'une recherche de type international 27-10-2010	Numéro attribué par l'administration chargée de la recherche internationale à la requête d'une recherche de type international SN 55028
I. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE (en cas de plusieurs symboles de la classification, les indiquer tous)	
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB	
C07C315/02	C07C317/28
C07C323/25	C07C323/60
C07C333/20	C07C335/08
C07C319/14	C07C319/20
C07C331/20	C07C333/04
C07D211/06	C07D241/04
II. DOMAINES RECHERCHES	
Documentation minimale consultée	
Système de classification	Symboles de la classification
IPC 8	C07C C07D A61K
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents font partie des domaines consultés	
III. ☐ IT A ETE ESTIME QUE CERTAINES REVENDEICATIONS NE POUVAIENT FAIRE L'OBJET D'UNE RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)	
IV. ☐ ABSENCE D'UNITE DE L'INVENTION ET/OU CONSTATATION RELATIVE A L'ETENDUE DE LA RECHERCHE (Observations sur la feuille supplémentaire)	

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Demande de recherche No

BE 201000456

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE				
INV.	C07C315/02	C07C317/28	C07C319/14	C07C319/20
	C07C323/60	C07C331/20	C07C333/04	C07C333/20
	C07D211/06	C07D241/04	C07D265/30	A61K31/17
				A61K31/26
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB				
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE				
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) C07C C07D A61K				
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche				
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data				
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS				
Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents			no. des revendications visées
X,D	WO 02/058664 A1 (LMD [FR]; JEAN DANIEL [FR]) 1 août 2002 (2002-08-01) cité dans la demande * exemple 3 * * page 2, ligne 21 - ligne 28 * * page 5, ligne 7 - ligne 11 * -----			13,14
X	US 5 411 986 A (CHO CHEON-GYU [US] ET AL) 2 mai 1995 (1995-05-02) * colonne 1 - colonne 3 * * figures 4-7, 9-10; exemples 4, 16 * ----- -/--			13,15
☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents ☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe				
° Catégories spéciales de documents cités:				
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée		*T* document ultérieur publié après la date de dépôt ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche de type international a été effectivement achevée			Date d'expédition du rapport de recherche de type international	
18 février 2011				
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040. Fax: (+31-70) 340-3016			Fonctionnaire autorisé Lacombe, Céline	

C.(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	HOU X ET AL: "Dithiocarbamic acid esters as anticancer agent. Part 1: 4-Substituted-piperazine-1-carbodithioic acid 3-cyano-3,3-diphenyl-propyl esters", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 16, no. 16, 15 août 2006 (2006-08-15), pages 4214-4219, XP025107440, ISSN: 0960-894X, DOI: DOI:10.1016/J.BMCL.2006.05.085 [extrait le 2006-08-15] * page 4214 * -----	13,15
X	US 2008/027129 A1 (COMMO STEPHANE [FR]) 31 janvier 2008 (2008-01-31) * revendication 1 * -----	13,16
A	FR 2 124 786 A5 (DEGUSSA) 22 septembre 1972 (1972-09-22) * exemple 1 * -----	1-12

RAPPORT DE RECHERCHE DE TYPE INTERNATIONAL

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande de recherche n

BE 201000456

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 02058664	A1 01-08-2002	CA 2435942 A1 CZ 20032012 A3 EP 1353644 A1 FR 2820036 A1 HU 0303018 A2 JP 2004520371 T MX PA03006731 A PL 364826 A1 SK 9612003 A3 US 2004077715 A1	01-08-2002 14-01-2004 22-10-2003 02-08-2002 29-12-2003 08-07-2004 15-10-2004 27-12-2004 02-03-2004 22-04-2004
US 5411986	A 02-05-1995	WO 9419948 A1	15-09-1994
US 2008027129	A1 31-01-2008	CN 101229105 A EP 1872769 A1 FR 2902325 A1 JP 2008001694 A KR 20070120913 A KR 20090122160 A	30-07-2008 02-01-2008 21-12-2007 10-01-2008 26-12-2007 26-11-2009
FR 2124786	A5 22-09-1972	BE 779018 A1 CA 959856 A1 DE 2105473 A1 GB 1329674 A JP 52039012 B NL 7200645 A US 3787472 A	30-05-1972 24-12-1974 21-09-1972 12-09-1973 03-10-1977 08-08-1972 22-01-1974



OPINION ÉCRITE

Dossier N° SN55028	Date du dépôt (jour/mois/année) 23.07.2010	Date de priorité (jour/mois/année)	Demande n° BE201000456
Classification internationale des brevets (CIB) INV. C07C315/02 C07C317/28 C07C319/14 C07C319/20 C07C323/25 C07C323/60 C07C331/20 C07C333/04 C07C333/20 C07C335/08 C07D211/06 C07D241/04 C07D265/30 A61K31/17 A61K31/26 A61P17/16 A61P17/18			
Déposant AUGRIA INTERNATIONAL			

La présente opinion contient des indications et les pages correspondantes relatives aux points suivants :

- ☒ Cadre n° I Base de l'opinion
- ☐ Cadre n° II Priorité
- ☐ Cadre n° III Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- ☐ Cadre n° IV Absence d'unité de l'invention
- ☒ Cadre n° V Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- ☐ Cadre n° VI Certains documents cités
- ☐ Cadre n° VII Irrégularités dans la demande
- ☒ Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

Formulaire BE237A (feuille de titre) (Janvier 2007)	Examineur Lacombe, Céline
---	------------------------------

OPINION ÉCRITE

Demande n°
BE201000456

Cadre n°I Base de l'opinion

1. Cette opinion a été établie sur la base des revendications déposées avant le commencement de la recherche.
2. En ce qui concerne **la ou les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande, le cas échéant, cette opinion a été effectuée sur la base des éléments suivants :
 - a. Nature de l'élément:
 - ☐ un listage de la ou des séquences
 - ☐ un ou des tableaux relatifs au listage de la ou des séquences
 - b. Type de support:
 - ☐ sur papier
 - ☐ sous forme électronique
 - c. Moment du dépôt ou de la remise:
 - ☐ contenu(s) dans la demande telle que déposée
 - ☐ déposé(s) avec la demande, sous forme électronique
 - ☐ remis ultérieurement
3. ☐ De plus, lorsque plus d'une version ou d'une copie d'un listage des séquences ou d'un ou plusieurs tableaux y relatifs a été déposée, les déclarations requises selon lesquelles les informations fournies ultérieurement ou au titre de copies supplémentaires sont identiques à celles initialement fournies et ne vont pas au-delà de la divulgation faite dans la demande internationale telle que déposée initialement, selon le cas, ont été remises.
4. Commentaires complémentaires :

OPINION ÉCRITE

Demande n°
BE201000456

Cadre n° V Opinion motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui :	Revendications	1-12
	Non :	Revendications	13-16
Activité inventive	Oui :	Revendications	1-12
	Non :	Revendications	13-16
Possibilité d'application industrielle	Oui :	Revendications	1-16
	Non :	Revendications	

2. Citations et explications

voir feuille séparée

Cadre n° VIII Observations relatives à la demande

voir feuille séparée

Concernant le point V

Déclaration motivée quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1 Documents

Il est fait référence aux documents suivants :

- D1 WO 02/058664 A1 (LMD [FR]; JEAN DANIEL [FR]) 1 août 2002 (2002-08-01) cité dans la demande
- D2 US 5 411 986 A (CHO CHEON- GYU [US] ET AL) 2 mai 1995 (1995-05-02)
- D3 HOU X ET AL: "Dithiocarbamic acid esters as anticancer agent. Part 1: 4-Substituted-piperazine-1-carbodithioic acid 3-cyano-3,3-diphenyl-propyl esters",
BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS
vol. 16, no. 16, 15 août 2006 (2006-08-15), pages 4214-4219,
ISSN: 0960-894X, DOI:10.1016/J.BMCL.2006.05.085
- D4 US 2008/027129 A1 (COMMO STEPHANE [FR]) 31 janvier 2008 (2008-01-31)
- D5 FR 2 124 786 A5 (DEGUSSA) 22 septembre 1972 (1972-09-22)

2 Clarté

- 2.1 La revendication 13 ne remplit pas les condition de brevetabilité, car sa portée n'est pas claire. La raison est la suivante : les définitions de R₁ et R₂ et R₇ ne sont pas limitées, elles n'ont pas de sens précis pour l'homme du métier, ce qui l'empêche de décider quels composés sont compris dans les revendications et lesquels ne le sont pas. En particulier, les termes suivant sont problématiques: "alkyle", "aryle" et "arylalkyle", "alcoolate", "thiolate", "amino": ces termes n'incluent aucune limitation concernant le nombre d'atomes de carbone du groupement, ou la possibilité et la nature d'éventuels substituants.

- 2.2 De plus, la définition de R_7 pose problème. En effet, dans la description et suivant le procédé de préparation décrits R_7 n'est jamais alcoolate et thiolate, mais un groupement de la forme $-NH-(C=S)-A$, où A est un alcoolate ou un thiolate (voir page 9, lignes 16 à 20, page 10 ligne 18 à page 11, ligne 10). Cette erreur dans la définition, répétée dans la description page 10, lignes 1 à 5, nuit à la clarté de l'application.

3 Nouveauté

- 3.1 De plus, nonobstant le manque de clarté mentionné ci-dessus, l'objet des revendications 13 à 16 n'est pas nouveau, et les conditions de brevetabilité ne sont donc pas remplies.

- 3.2 Les revendications de produit dans lesquelles le produit est défini par son procédé de fabrication ne sont admissibles que si la demande ne contient aucune autre information permettant au demandeur de définir le produit de manière satisfaisante par référence à sa composition, à sa structure ou à tout autre paramètre pouvant être testé et si les produits en tant que tels satisfont aux exigences de brevetabilité (c'est-à-dire s'ils sont nouveaux et impliquent une activité inventive). Un produit ne devient pas nouveau par le seul fait qu'il est obtenu par un nouveau procédé. Dans le cas présent, il ne semble pas que les produits de formule (III) de la revendication 13 soient nouveaux par rapport aux documents D1 à D4 (voir paragraphes suivants pour les explications détaillées pour chaque document). De plus, suite au problème de clarté discuté dans le paragraphe 2.1 de cette communication, la formule (III) inclut un nombre infini de composés dont beaucoup sont déjà connus dans l'art antérieur, et au vu du nombre de documents pertinents il n'est pas possible de tout citer. Par conséquent, seuls les documents les plus représentatifs sont cités dans cette opinion.

- 3.3 D1 divulgue l'utilisation du sulforaphane comme agent dépigmentant (voir page 5, lignes 7 à 11 et page 2, lignes 21 à 28).

Par conséquent, l'objet des revendications 13 et 14 n'est pas nouveau.

- 3.4 D2 divulgue l'utilisation du sulforaphane et de dérivés correspondant à la formule (III) de la revendication 13 de la présente demande comme inducteurs des enzymes de phase II ou I (voir colonne 1 - colonne 3 ; figures 4-7, 9-10 ; exemples 4, 16, composés GHP 1001 à 1003, 1005 à 1010, 1062 à 1068, 1073, 1079 à 1081 et 1105).

Par conséquent, l'objet des revendications 13 et 15 n'est pas nouveau.

- 3.5 D3 divulgue l'utilisation du sulforaphane et de l'oxomate comme inducteur des enzymes de phase II et agents chimioprotecteurs de cancer. (voir page 4214).

Par conséquent, l'objet des revendications 13 et 15 n'est pas nouveau.

- 3.6 D4 divulgue l'utilisation du sulforaphane comme agent dans le traitement de la canitie (voir revendication 1).

Par conséquent, l'objet des revendications 13 et 16 n'est pas nouveau.

4 Activité inventive

- 4.1 D1 qui est considéré comme l'état de la technique le plus proche de l'objet de la revendication 1, divulgue un procédé de préparation d'isothiocyanate (en particulier le sulforaphane) par réaction de l'amine correspondante avec du thiophosgène en présence de chloroforme et d'hydroxyde de sodium (voir exemple 3).

- 4.2 Par conséquent, l'objet de la revendication 1 diffère de ce procédé connu en ce que les réactifs utilisés sont différents: le thiophosgène est remplacé par du disulfure de carbone et du dicarbonate de di tertbutyle ; il est donc nouveau.

- 4.3 L'effet technique résultant de cette modification est que les réactifs utilisés sont moins toxiques et génèrent des sous produits faciles à éliminer.

- 4.4 Le problème que la présente invention se propose de résoudre peut être considéré comme la provision d'un procédé amélioré de préparation d'isothiocyanates de formule (I) utilisant des réactifs moins toxiques et générant des sous-produits faciles à éliminer.

La solution proposée par le demandeur est l'utilisation combinée de disulfure de carbone et de dicarbonate de di-tertbutyle.

- 4.5 La solution à ce problème, proposée dans la revendication 1 de la présente demande, est considérée comme impliquant une activité inventive pour les motifs suivants : partant de D1, l'homme du métier ne trouve aucune indication l'incitant à modifier les réactifs décrits par l'association spécifique revendiquée. Bien que quelques documents de l'art antérieur, dont D5 (voir exemple 1), décrivent l'utilisation de CS_2 pour la préparation d'isothiocyanates à partir d'amines, aucun ne l'associe au dicarbonate de di-tertbutyle. Par conséquent, la solution n'est pas évidente.
- 4.6 Les revendications 2 à 12 dépendent de la revendication 1 et satisfont donc également, en tant que telles, aux exigences de nouveauté et d'activité inventive.

Concernant le point VIII

Certaines observations relatives à la demande

Dans la partie "exemples" de la description, les caractères grecs δ et λ ne sont pas imprimés correctement.