

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la
Propriété Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
27 septembre 2012 (27.09.2012)

WIPO | PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/127174 A1

(51) Classification internationale des brevets :
C07D 307/80 (2006.01) C07D 307/84 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2012/050607

(22) Date de dépôt international :
23 mars 2012 (23.03.2012)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1152453 24 mars 2011 (24.03.2011) FR
1155610 24 juin 2011 (24.06.2011) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : SANO-
FI [FR/FR]; 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : GRIMAUD,
Bernard [FR/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue
La Boétie, F-75008 Paris (FR). GROSSI, Pierre-Jean
[FR/FR]; c/o Sanofi, Patent Department, 54 rue La Boétie,
F-75008 Paris (FR).

(74) Mandataire : BOURON, Estelle; c/o Sanofi, Patent De-
partment, 54 rue La Boétie, F-75008 Paris (FR).

(81) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection nationale disponible) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) États désignés (sauf indication contraire, pour tout titre
de protection régionale disponible) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,
GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

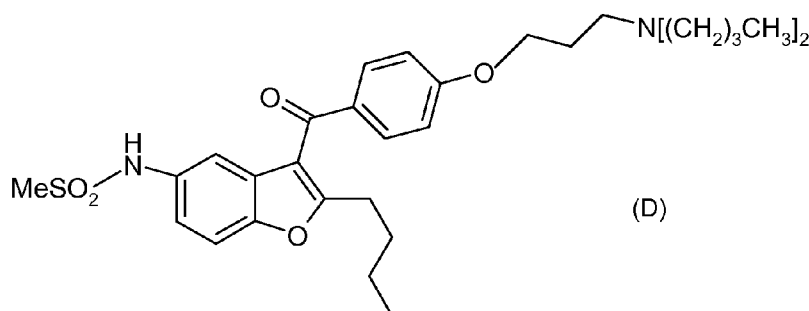
— relative à la qualité d'inventeur (règle 4.17.iv))

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale (Art. 21(3))

(54) Title : METHOD FOR SYNTHESIZING KETOBENZOFURAN DERIVATIVES

(54) Titre : PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE CETOBENZOFURANE

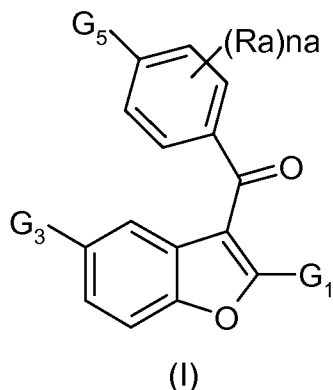


(57) Abstract : The invention relates to a method for synthesizing benzofuran derivatives, in particular the dronedarone of formula (D), including carrying out a Fries rearrangement reaction using a sulfonamido-benzofuran ester intermediate.

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de synthèse de dérivés benzofurane, en particulier de la dronédarone de formule (D), comprenant une réaction de réarrangement de Fries à partir d'un intermédiaire ester de sulfonamido-benzofurane.

PROCEDE DE SYNTHESE DE DERIVES DE CETOBENZOFURANE

La présente invention se rapporte à des dérivés céto benzofurane de formule générale (I) représentée ci-dessous ainsi qu'à leur procédé de synthèse via le couplage
5 entre une quinoneimine et un cétoester et à leurs intermédiaires de synthèse.



Dans les dérivés céto benzofurane de formule (I),

G1 représente un groupement (i) alkyle, linéaire ou ramifié, (ii) halogénoalkyle, (iii)
10 cycloalkyle, (iv) aryle, substitué ou non substitué, (v) alcène ou (vi) alcyne,

G3 représente (i) un groupement $\text{-NHSO}_2\text{Rc}$ ou (ii) un groupement -NHRc , où **Rc** représente (a) un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, (b) un groupement cycloalkyle ou (c) un groupement aryle, substitué ou non substitué,

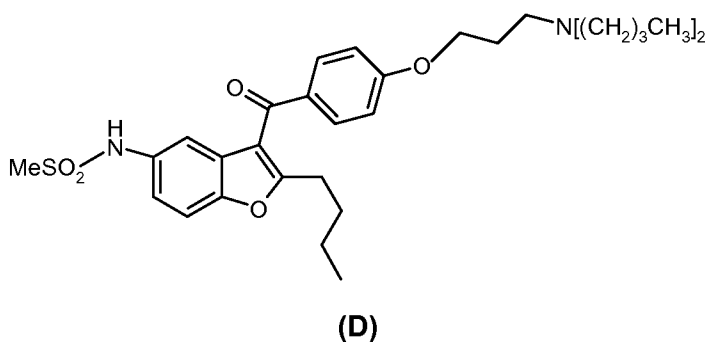
G5 représente un atome d'halogène ou un groupement -ORb où **Rb** représente
15 un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, halogénoalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou un groupement $\text{-alkylèneaminoalkyle}$,

Ra est choisi parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les groupements alkyles, halogénoalkyle, alcoxy et alcoxyalkyle,

na est un indice égale à 0, 1, 2, 3 ou 4.

20

Un dérivé particulièrement intéressant des céto benzofuranes (I) est le 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-methylsulfonamido-benzofurane connu sous le nom de dronédarone. La dronédarone de formule (D) ci-dessous:



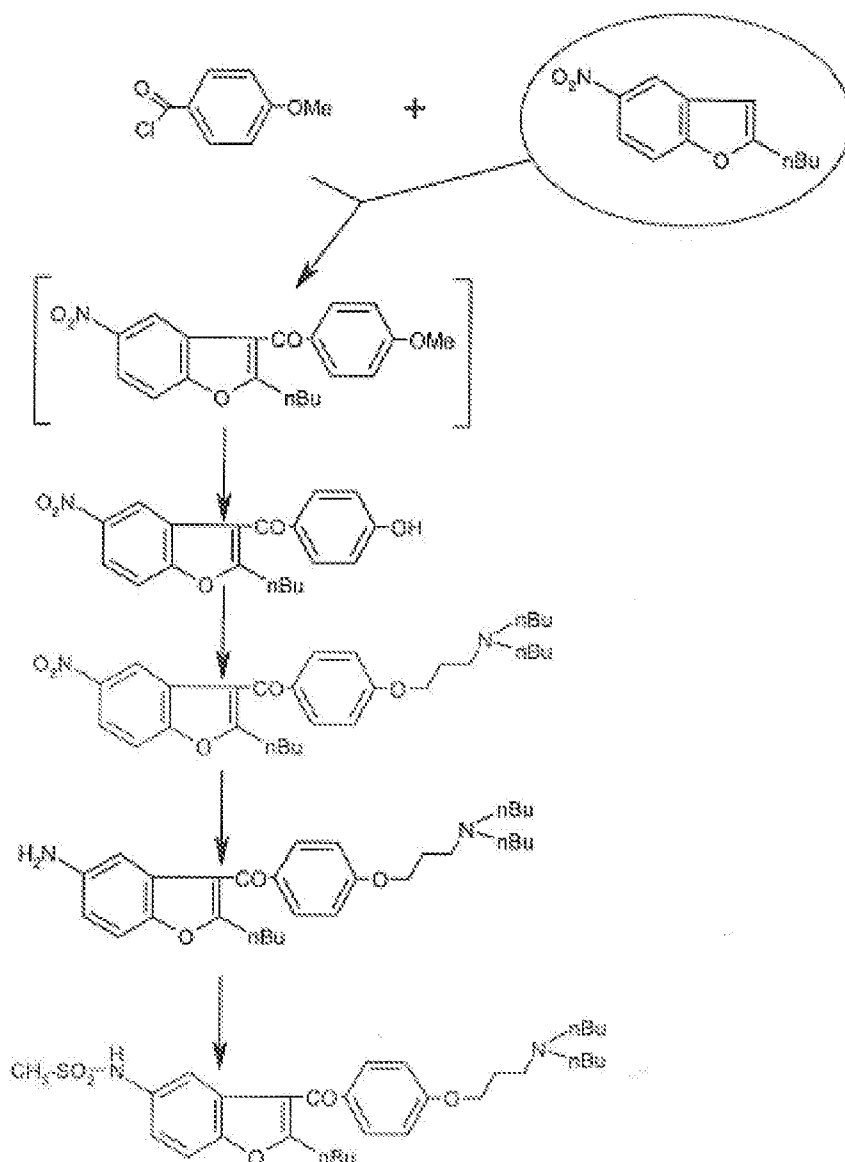
25

peut se présenter sous forme de base libre ou sous forme de sel, en particulier de sel de chlorhydrate de 2-n-butyl-3-[4-(3-di-n-butylaminopropoxy)benzoyl]-5-methylsulfonamido-benzofurane.

La dronedarone s'avère particulièrement utile comme principe actif dans les 5 indications d'arythmie cardiaque.

Actuellement, la dronedarone sous forme de base libre est synthétisée selon le procédé décrit dans EP0471609B1 via l'intermédiaire clef à noyau benzofuranique, le 2-butyl-5-nitro-benzofurane. Dans ce procédé de synthèse, l'intermédiaire 2-butyl-5-nitro-benzofurane doit être fonctionnalisé en position 3 et doit être transformé en position 5, selon le **schéma 1** ci-dessous. En effet, le groupement nitro porté en position 5 du 2-butyl-5-nitro-benzofurane doit être converti en méthanesulfonamide par une réduction du -NO₂ en -NH₂ suivi d'une sulfonylation.

Schéma 1

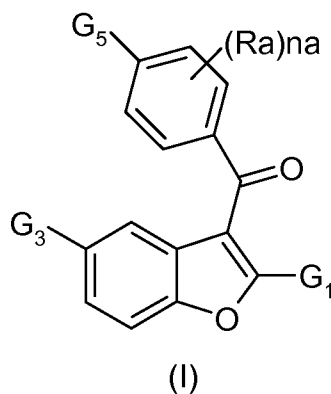


La complexité de mise en œuvre technique de ce type de procédé s'avère problématique et préjudiciable en terme de rendement, de sécurité (utilisation d'hydrogène, de réactif alkylant lors de la mésylation), et d'environnement (génération de sels de fer ou d'aluminium lors de l'étape de Friedel-Craft).

La demanderesse a donc chercher de nouvelles voies de synthèse mettant en jeu des benzofuranes, de préférence déjà fonctionnalisés en position 2, 3 et 5 du noyau benzofurane et avantageusement déjà fonctionnalisés de façon appropriée en position 2 et 5, afin de réaliser la synthèse de molécules de formule (I) ci-dessus, permettant ainsi de contourner les difficultés techniques tout en répondant au mieux aux contraintes de coût, de toxicité, de sécurité et de respect de l'environnement liées à une industrialisation d'un tel procédé de synthèse.

La demanderesse a maintenant trouvé un nouveau procédé de synthèse de dérivés céto-benzofurane de formule (I), en particulier un nouveau procédé de synthèse de la Dronédarone de formule (D) ci-dessus, comprenant une étape d'acylation de Friedel et Crafts ou une réaction de réarrangement de Fries à partir d'un intermédiaire commun. Ce procédé a l'avantage de pouvoir synthétiser la molécule (I) finale à partir d'un intermédiaire commun suivant deux chemins possibles qui sont appelés par la suite la voie A et la voie B, permettant une certaine flexibilité au niveau industriel.

Selon un premier aspect, l'invention vise un procédé de synthèse d'un dérivé céto-benzofurane, sous forme (i) d'acide, (ii) de base, (iii) de sel d'addition à un acide ou à une base, (iv) d'hydrate ou (v) de solvate, avantageusement la dronédarone ou son sel de chlorhydrate, ledit dérivé céto-benzofurane étant de formule (I) suivante :



dans laquelle,

G1 représente un groupement (i) alkyle, linéaire ou ramifié, avantageusement un groupement alkyle en C1-C8, encore plus avantageusement un groupement alkyle en

C1-C4 tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle, (ii) halogénoalkyle, (iii) cycloalkyle, (iv) aryle, substitué ou non substitué, (v) alcène ou (vi) alcyne, avantageusement **G1** représente un groupe alkyle et encore plus avantageusement **G1** représente un groupe n-butyle;

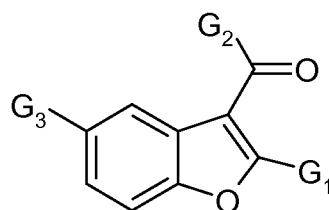
- 5 **G3** représente (i) un groupement $\text{-NHSO}_2\text{Rc}$ ou (ii) un groupement -NHRc , où **Rc** représente (a) un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, avantageusement un groupement alkyle en C1-C8, encore plus avantageusement un groupe alkyle en C1-C4, tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle, (b) un groupement cycloalkyle ou (c) un groupement aryle, substitué ou
- 10 non substitué, avantageusement **G3** représente un groupement $\text{-NHSO}_2\text{alkyle}$ ou un groupement $\text{-NHSO}_2\text{aryle}$, encore plus avantageusement **G3** représente un groupement $\text{-NHSO}_2\text{CH}_3$;

G5 représente un atome d'halogène ou un groupement -ORb où **Rb** représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, halogénoalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou un groupement $\text{-alkylèneaminoalkyle}$,
 15 avantageusement **G5** représente un groupement -ORb avec **Rb** choisi parmi les groupements $\text{-alkylèneaminoalkyle}$, avantageusement **Rb** représente un groupement 3-(di-n-butylamino)-propyle ;

Ra représente un substituant choisi parmi l'atome d'hydrogène, les atomes
 20 d'halogène, les groupements alkyle, halogénoalkyle, alcoxy et alcoxyalkyle, avantageusement **Ra** représente un substituant choisi parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogènes et les groupements alkyle,

na est un indice égale à 0, 1, 2, 3 ou 4,

ledit procédé comprenant (i) une réaction d'acylation de Friedel et Crafts ou (ii) une
 25 réaction de réarrangement de Fries, lesdites réactions ayant lieu à partir d'un intermédiaire de formule (II)



(II)

dans laquelle les groupements **G1** et **G3** sont tels que définis ci-dessus et dans laquelle le groupement **G2** est choisi,

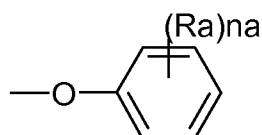
- 30 **G2** parmi les atomes d'halogène, le groupement -OH , les groupements alcoxy, aryloxy et -NRdRe avec **Rd** et **Re** étant identiques ou différents et étant choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'atome d'hydrogène, les groupements

alkyles et les groupements ayles, lesdits groupements ayles et alkyles étant éventuellement substitués, avantageusement **G2** est choisi parmi les atomes d'halogène, encore plus avantageusement **G2** est choisi parmi le chlore et le brome,

5 dans le cas où ledit intermédiaire (II) est engagé dans une réaction de Friedel et Crafts;

ou

- parmi les groupements suivants



10 dans lesquels le phényle est éventuellement substitué en position ortho et/ou méta, mais jamais en position para, par ledit radical **Ra**, avec **Ra** et **na** tels que définis ci-dessus,

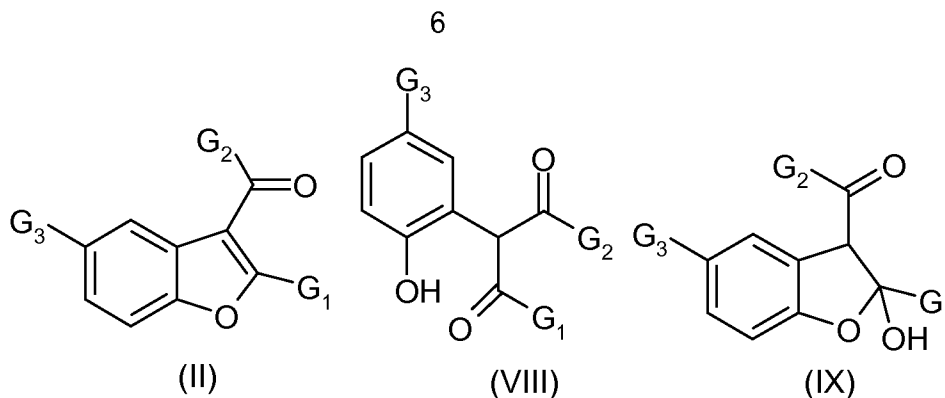
dans le cas où ledit intermédiaire (II) est engagé dans une réaction de Fries.

15 Les composés de formule (I) peuvent comporter un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques. Ils peuvent donc exister sous forme d'énantiomères ou de diastéréoisomères. Ces énantiomères, diastéréoisomères, ainsi que leurs mélanges, y compris les mélanges racémiques, font partie de l'invention.

Les composés de formule (I) peuvent exister à l'état de bases ou de sels
20 pharmaceutiquement acceptables d'addition à des acides organiques ou inorganiques. De tels sels d'addition font partie de l'invention. Ces sels peuvent être préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables, mais les sels d'autres acides utiles, par exemple, pour la purification ou l'isolement des composés de formule (I) font également partie de l'invention.

25

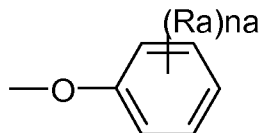
Selon un autre aspect, l'invention est également relative à des intermédiaires de synthèse tels que les composés de formule (II), (VIII) et (IX), sous forme de base, ou de sels pharmaceutiquement acceptables d'addition à des acides organiques ou inorganiques, par exemple les sels définis plus haut pour la formule (I), lesdits composés
30 (II), (VIII) et (IX) étant de formule suivante :



dans lesquelles, G1 et G3 sont tels que définis pour le céto benzofurane de formule (I) ci-dessus et dans lesquelles le groupement **G2** est choisi,

- parmi les atomes d'halogène, le groupement –OH, les groupements alcoxy, aryloxy et –NRdRe avec **Rd** et **Re** étant identiques ou différents et étant choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'atome d'hydrogène, les groupements alkyles et les groupements aryles, lesdits groupements aryles et alkyles étant éventuellement substitués, avantageusement **G2** est choisi parmi les atomes d'halogène, encore plus avantageusement **G2** est choisi parmi le chlore et le brome,
- ou

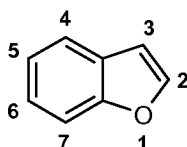
- parmi les groupements suivants



dans lesquels le phényle est éventuellement substitué en position ortho et/ou méta, mais jamais en position para, par ledit radical **Ra**, avec **Ra** et **na** tels que définis ci-dessus pour le céto benzofurane (I).

Dans le cadre de la présente invention, et sauf mention différente dans le texte, on entend par :

- la numérotation des positions du noyau benzofurane se fait de la façon suivante :



- un atome d'halogène : un atome de fluor, de chlore, de brome ou d'iode ;
- un groupe alkyle : un groupe aliphatique saturé, linéaire ou ramifié, pouvant comporter 1, 2, 3, 4 ou 5 atomes de carbone (abrégié par *-(C1-C5)alkyle*). A titre d'exemples, on peut citer comme (i) groupe *-C1alkyle*, le groupe méthyle, comme (ii) groupe *-C2alkyle*, le groupe éthyle, comme (iii) groupe *-C3alkyle*, le groupe n-propyle et le groupe isopropyle, comme (iv) groupe *-C4alkyle*, le groupe n-butyle, le groupe

isobutyle et le groupe tertbutyle, comme (v) groupe *-C5alkyle* le groupe n-pentyle et le groupe isopentyle;

- un groupe halogénoalkyle : un groupe alkyle tel que défini ci-dessus substitué par 1, 2, 3, 4 ou 5 atomes d'halogène, tels que définis précédemment. On citera par exemple
5 les groupes *-halogéno(C1-C5)alkyle*, avec (C1-C5)alkyle tel que défini ci-dessus, comme par exemple le groupe trifluorométhyle (abrégié *-CF₃*) et le groupe *-CH₂-CF₃*;
- un groupe alkylène : un groupe alkyle tel que précédemment défini, divalent saturé, linéaire ou ramifié, pouvant comporter 1, 2, 3, 4 ou 5 atomes de carbone (abrégié *-(C1-C5)alkylène-*) ou *-(CH₂)_{1 à 5} -*. A titre d'exemple, on peut citer les radicaux
10 méthylène (ou *-CH₂-*), éthylène (ou *-CH₂-CH₂-*), propylène (*-CH₂-CH₂-CH₂-* ou *-C(CH₃)₂-*);
- un groupe alcoxy : un radical *-O-alkyle* où le groupe alkyle est tel que précédemment défini. A titre d'exemples, on peut citer les groupes *-O-(C1-C5)alkyle* ou *-(C1-C5)alcoxy*, et en particulier comme (i) groupe *-O-C1alkyle*, le groupe -Ométhyle, comme (ii) groupe
15 *-O-C2alkyle*, le groupe -Oéthyle, comme (iii) groupe *-O-C3alkyle*, le groupe -Opropyle et le groupe -Oisopropyle, comme (iv) groupe *-O-C4alkyle*, le groupe -Obutyle, le groupe -Oisobutyle et le groupe -Otertbutyle, comme (v) groupe *-O-C5alkyle*, le groupe -Opentyle, le groupe -Oisopentyle et le groupe -Oneopentyle;
- un groupe aryloxy : un radical *-O-aryle* où le groupe aryle est tel que défini ci-
20 dessous ;
- un groupe aryle : un groupe aromatique cyclique comprenant 6, 7, 8, 9 ou 10 atomes de carbone. A titre d'exemples de groupes aryles, on peut citer le groupe phényle (abrégié Ph), le groupe naphthyle, un groupe *-C₆H₄-alkyle* (avec le radical alkyle, tel que défini précédemment, en position ortho, méta ou para du noyau aromatique). On peut citer
25 comme groupement *-C₆H₄-alkyle*, les groupements *-C₆H₄-CH₃* avec CH₃ en position ortho, meta ou para;
- un groupe arylealkyle : un groupe aryle, tel que défini ci-dessus, substitué par au moins un groupe alkyle, tel que défini ci-dessus. Avantageusement, il s'agit de radicaux -alkyle-aryle. On peut citer, par exemple, le benzyle c'est-à-dire le radical *-CH₂-Ph* ;
- 30 - un groupe alcoxy-alkyle : un radical de formule *-alkylène-O-alkyle*, où les groupes alkyle et alkylène, comprenant le même nombre de carbone ou ne comprenant pas le même nombre de carbone, sont tels que définis précédemment. A titre d'exemples, on peut citer les groupes *-(C1-C5)alkylène-O-(C1-C5)alkyle*, avec *-(C1-C5)alkylène-* et *-(C1-C5)alkyle* tels que définis ci-dessus ;
- 35 - un groupe alcoxy-aryle : un radical de formule *-alkylène-O-aryle*, où les groupes aryle et alkylène, comprenant le même nombre de carbone ou ne comprenant pas le même nombre de carbone, sont tels que définis précédemment. A titre d'exemples, on peut citer

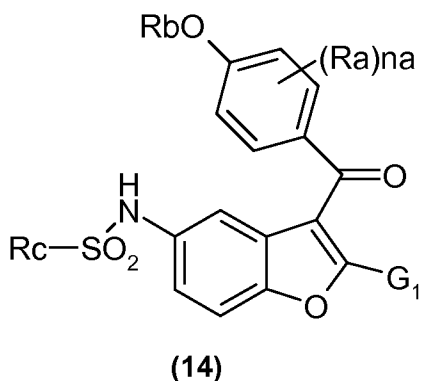
les groupes $-(C1-C5)alkylène-O-(C1-C5)alkyle$, avec $-(C1-C5)alkylène-$ et $-(C1-C5)alkyle$ tels que définis ci-dessus ;

- un groupe hétéroaryle : un groupe aromatique cyclique comprenant 2, 3, 4 ou 5 atomes de carbone et comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes, qui peu(ven)t être choisi(s) parmi l'atome d'azote, l'atome d'oxygène et l'atome de soufre, indépendamment l'un de l'autre, de manière à être identiques ou différents, lorsqu'ils sont au nombre de 2 ou indépendamment les uns des autres, de manière à être identiques ou différents, lorsqu'ils sont au nombre de 3. On peut citer les groupes pyridyle, furanyle, pyrrolyle ;
- un groupe cycloalkyle : un groupe alkyle cyclique pouvant comporter 3, 4, 5 ou 6 atomes de carbone, abrégé également $-(C3-C6)cycloalkyle$. A titre d'exemples, on peut citer les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle ;
- un hétérocycloalkyle : un groupe alkyle cyclique, éventuellement ponté, comprenant 5, 6 ou 7 atomes de carbone et comprenant 1, 2 ou 3 hétéroatomes qui peu(ven)t être choisi(s), indépendamment l'un de l'autre, de manière à être identiques ou différents, lorsqu'ils sont au nombre de 2 ou indépendamment les uns des autres, de manière à être identiques ou différents, lorsqu'ils sont au nombre de 3, parmi l'atome d'azote, l'atome d'oxygène et l'atome de soufre. On peut notamment citer les groupes pipéridinyle, pipérazinyle, pyrrolidinyle, hexaméthylèneimino, morpholinyle, 1,1-dioxydotetrahydrothiényle ;
- un groupe alkylèneaminoalkyle : un groupe de formule $-alkylène-N(alkyle)_2$ où les groupes alkylène et alkyles, comprenant le même nombre de carbone ou ne comprenant pas le même nombre de carbone, sont tels que définis précédemment. Les deux groupements alkyles peuvent comprendre un nombre de carbone différent l'un par rapport à l'autre. A titre d'exemples, on peut citer les groupes $-(C1-C5)alkylène-N[(C1-C5)alkyle]_2$, avec $-(C1-C5)alkylène-$ et $-(C1-C5)alkyle$ tels que définis ci-dessus. Avantagement, on peut citer le groupement $-(CH_2)_3N[(CH_2)_3CH_3]_2$;
- un groupe alcène : un groupe de formule $-C_nH_{2n}$ où n est un entier naturel supérieur ou égal à 2, qui peut être linéaire ou ramifié et qui est caractérisé par la présence d'au moins une double liaison covalente entre deux de ses atomes de carbone, on peut citer le groupe éthylénique, le groupe but-1,3-diénique ;
- un groupe alcyne : un groupe de formule C_nH_{2n-2} où n est un entier naturel supérieur ou égal à 2, qui peut être linéaire ou ramifié et qui est caractérisé par la présence d'au moins une triple liaison covalente entre deux de ses atomes de carbone. On peut citer un groupe acétylénique, un groupe but-1-yne, un groupe diméthyle acétylénique.
- groupe partant, dans ce qui suit, un groupe pouvant être facilement clivé d'une molécule par rupture d'une liaison hétérolytique, avec départ d'une paire électronique. Ce groupe peut ainsi être remplacé facilement par un autre groupe lors d'une réaction de

substitution, par exemple. De tels groupes partants sont, par exemple, les halogènes ou un groupe hydroxy activé tel qu'un mésyle, tosyle, triflate, acétyle, etc. Des exemples de groupes partants ainsi que des références pour leur préparation sont donnés dans « Advances in Organic Chemistry », J. March, 3rd Edition, Wiley Interscience, p. 310-316.

5

Selon un mode de réalisation, l'invention a, en particulier, pour objet un procédé de synthèse d'un composé de formule (I) pour laquelle G3 est -NH-SO₂-Rc, G5 est ORb, ce composé est appelé dérivé cétosulfonamido-benzofurane de formule (14) représentée ci-dessous,



10

dans laquelle,

G1 représente un groupement (i) alkyle, linéaire ou ramifié, avantageusement un groupement alkyle en C1-C8, encore plus avantageusement un groupement alkyle en C1-C4 tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle, (ii) halogénoalkyle, (iii) cycloalkyle, (iv) aryle, substitué ou non substitué, (v) alcène ou (vi) alcyne, avantageusement **G1** représente un groupe alkyle et encore plus avantageusement **G1** représente un groupe méthyle ou n-butyle;

et/ou

Ra représente un substituant choisi parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les groupements alkyle, halogénoalkyle, alcoxy et alcoxyalkyle, avantageusement **Ra** représente un substituant choisi parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogènes et les groupements alkyle, encore plus avantageusement **Ra** représente un atome d'hydrogène,

et/ou

na est égale à 0, 1, 2, 3 ou 4, avantageusement **na** est égale à 0, 1 ou 4,

et /ou

Rb représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, halogénoalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou un groupement – alkylèneaminoalkyle, avantageusement **Rb** est choisi parmi les groupements – alkylèneaminoalkyle, encore plus avantageusement **Rb** représente un groupement 3-(di-

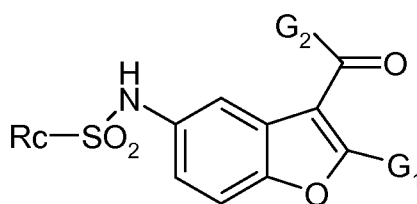
30

n-butylamino)-propyle ;

et/ou

Rc représente (a) un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, avantageusement un groupement alkyle en C1-C8, encore plus avantageusement un groupe alkyle en C1-C4, tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle, (b) un groupement cycloalkyle ou (c) un groupement aryle, substitué ou non substitué, avantageusement **Rc** représente un groupement alkyle ou un groupement aryle, encore plus avantageusement **Rc** représente un groupement -CH₃ ;

ledit procédé comprenant (i) une réaction d'acylation de Friedel et Crafts ou (ii) une réaction de réarrangement de Fries, lesdites réactions ayant lieu à partir de l'intermédiaire sulfonamido-benzofurane de formule (III), c'est à dire un composé de formule (II) pour laquelle G3 représente -NH-SO₂-Rc,



(III)

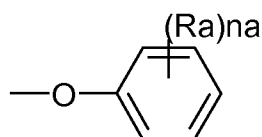
dans laquelle, **G1** et **Rc** sont tels que définis ci-dessus et le groupement **G2** est choisi,

- parmi les atomes d'halogène, le groupement -OH, les groupements alcoxy, aryloxy et -NRdRe avec **Rd** et **Re** étant identiques ou différents et étant choisis, indépendamment l'un de l'autre, parmi l'atome d'hydrogène, les groupements alkyles et les groupements aryles, lesdits groupements aryles et alkyles étant éventuellement substitués, avantageusement **G2** est choisi parmi les atomes d'halogène, encore plus avantageusement **G2** est choisi parmi le chlore et le brome,

dans le cas où ledit intermédiaire (II) est engagé dans une réaction de Friedel et Crafts;

ou

- parmi les groupements suivants



dans lesquels le phényle est éventuellement substitué en position ortho et/ou méta, mais jamais en position para, par ledit radical **Ra**, avec **Ra** et **na** tels que définis ci-dessus,

dans le cas où ledit intermédiaire (II) est engagé dans une réaction de Fries.

Selon un mode de réalisation, le groupement **G2** dans l'intermédiaire de formule (II) ou (III) est choisi parmi –OH, –Ophényle éventuellement substitué, le chlore et le brome.

5 Selon un mode de réalisation, ledit dérivé cétosulfonamido-benzofurane de formule (14) présente un radical **Ra** qui est un atome d'hydrogène, un **na** qui est égale à 4, un radical **Rc** qui est un groupement méthyle ou phényle, un radical **G1** qui est un groupement n-butyle et/ou un radical **Rb** qui est un groupe $-(CH_2)_3N[(CH_2)_3CH_3]_2$ ou un groupe $-(CH_2)_3N^+H[(CH_2)_3CH_3]_2, Cl^-$.

10 Selon un mode de réalisation, ledit dérivé cétosulfonamido-benzofurane de formule (14) est la dronédarone de formule (D) sous forme de base libre ou de sel, avantageusement sous forme de sel de chlorhydrate.

La première partie de la synthèse selon l'invention, telle que représentée sur le **schéma**
 15 **2** ci-dessous, consiste en une réaction d'oxydation d'un dérivé phénolique (V) en dérivé p-quinone (VI) où **G4** est choisi parmi (i) les groupements =NSO₂alkyle, (ii) les groupements =NSO₂aryle et (ii) les groupements =NRc où **Rc** est choisi parmi l'hydrogène, les groupements alkyle, aryle et les groupements halogénoalkyle, avantageusement le groupement **G4** représente un groupement =NSO₂alkyle, encore
 20 plus avantageusement le groupement **G4** représente un groupement =NSO₂CH₃.

On peut citer comme oxydants de cette réaction d'oxydation conforme à l'invention :

- le bichromate de sodium ou de potassium, (K₂Cr₂O₇, Na₂Cr₂O₇),
- le dioxyde de manganèse activé, (MnO₂)
- l'iodyl-benzène (C₆H₅IO₂),
- 25 - l'iodosylbenzène (C₆H₅IO), et
- le tétracétate de plomb, (Pb(OAc)₄),
- des réactifs à base de chromates tels que le réactif de collins, le réactif de Jones ; Ag₂O, des peroxydes tels que dicumyl peroxydes, hydrogénoperoxyde de cumyl ; ..., DMSO, DDQ (Dichlorodicyanoquinone),
- 30 des peracides tels que chloroperbenzoic acid, autres perbenzoic acides ; réactif à iode hypervalents (Ph- I (OAc)₂, ...), eau oxygénée, oxygène (air), eau de javel, oxydants supportés, procédés électrolytiques

dans, par exemple, des solvants tels que l'acide acétique glacial, l'acétate d'éthyle, l'acétone, l'acétonitrile, la pyridine, des solvants chlorés tels que le chlorobenzène,
 35 dichlorométhane, des solvants aromatiques tels que le benzène, des alcanes linéaires ou cycliques, l'eau, le DMSO, le DMAP, des acides carboxyliques tels que l'acide acétique.

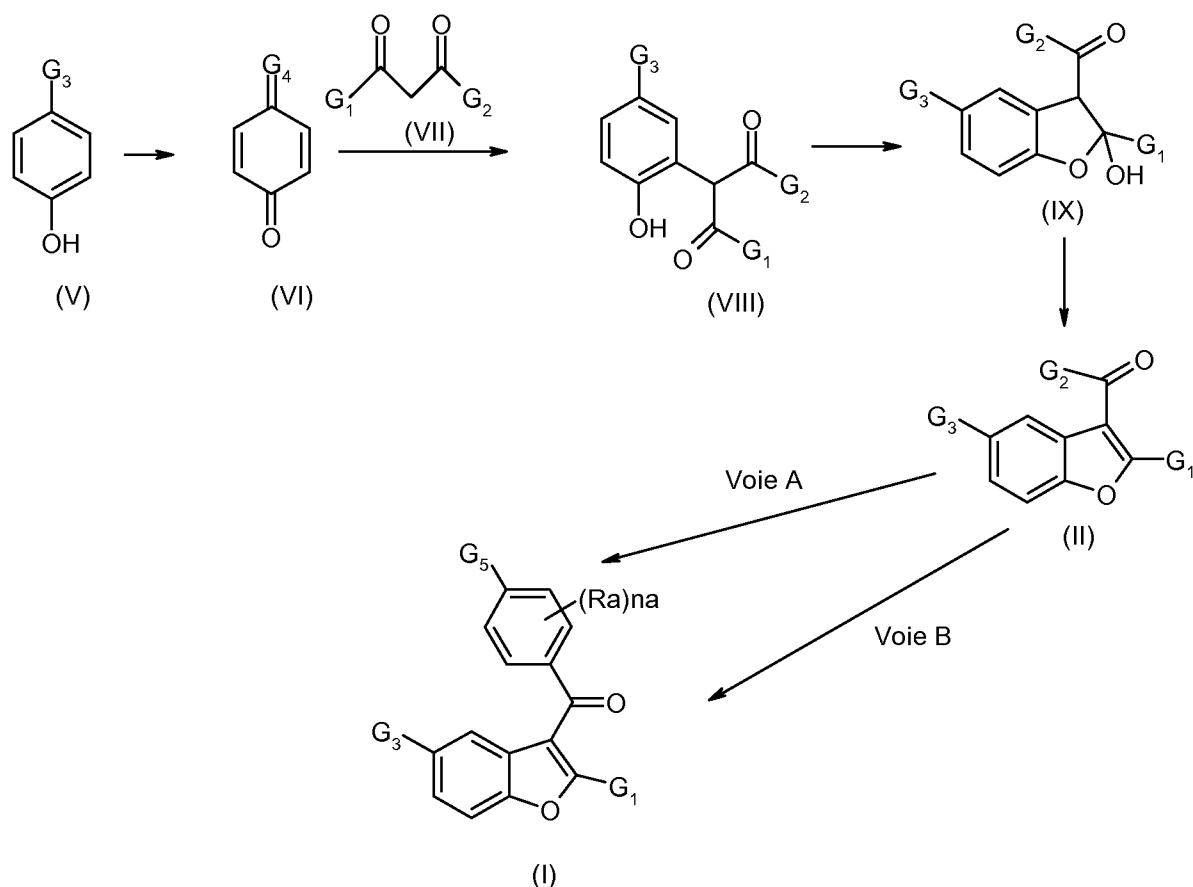
On peut ainsi citer, par exemple :

- une réaction d'oxydation avec du bichromate de sodium monohydrate dans l'acide sulfurique 20 % pendant environ une heure à température ambiante, ou
- une réaction d'oxydation avec environ 0,333 équivalent de dichromate de potassium et environ 1,333 équivalent d'acide sulfurique pour environ un équivalent de dérivé phénolique,
- une réaction d'oxydation avec une solution d'acide acétique contenant environ 0,5 équivalent de dichromate de potassium pour environ un équivalent de dérivé phénolique,
- une réaction d'oxydation conduite à chaud avec de 1 à 4 équivalents par exemple environ 1 ou 4 équivalents de MnO_2 activé (par rapport à l'aminophénol engagé) dans du benzène, ou
- une réaction d'oxydation, qui s'opère en quelques dizaines de minutes, avec un large excès de MnO_2 (environ 7 équivalents et plus) dans du dichlorométhane ou de l'acétonitrile à température ambiante,
- une réaction d'oxydation avec de l'iodyl-benzène ($\text{C}_6\text{H}_5\text{IO}_2$), dont la réactivité est accrue par catalyse avec un acide de Lewis (par exemple : acétylacétonate de vanadyle), au reflux du benzène ou du toluène pendant environ quatre heures. L'iodyl-benzène n'est pas commercialisé, il faut au préalable en effectuer la synthèse à partir d'iodobenzène. Plusieurs procédés de synthèses sont décrits utilisant principalement l'hypochlorite de sodium dans l'acide acétique.
- une réaction d'oxydation en présence de environ 2,5 équivalents d'iodosylbenzène ($\text{C}_6\text{H}_5\text{IO}$) dans du méthanol sur tamis moléculaire (4 Å) pendant environ une heure d'agitation à environ 0°C.

25

30

35

Schéma 2

Les bichromates de potassium ou de sodium sont des réactifs d'usage moins
5 chers que le tétracétate de plomb et moins toxiques.

La réaction d'oxydation qui paraît la plus avantageuse est obtenue avec MnO₂ dans l'acide acétique. Dès le début, la réaction est totale avec cet oxydant. En outre, la faible toxicité MnO₂, comparée à celle de Pb(OAc)₄, est moindre.

Avantageusement, la réaction d'oxydation du dérivé phénolique (V) en dérivé p-quinone (VI) est menée avec du K₂Cr₂O₇ ou du MnO₂ comme oxydant dans de l'acide
10 acétique.

Puis, a lieu une réaction de couplage dudit dérivé Quinonimine (VI) avec un dérivé dicarbonylé (VII), en présence d'une base par exemple une base forte telle que par
15 exemple un alcoolate. Cette réaction peut avoir lieu par exemple dans un solvant aprotique tel que du DMF ou du dioxane à température ambiante.

Le dérivé dicarbonylé (VIII) est ensuite engagé dans une réaction de cyclisation pour donner un dérivé benzodihydrofurane (IX) qui par déshydratation va ensuite conduire au
20 dérivé aromatique benzofurane (II). Cette réaction peut avoir lieu par exemple dans un solvant aprotique tel que du DMF ou du dioxane. La cyclisation/déshydratation peut avoir

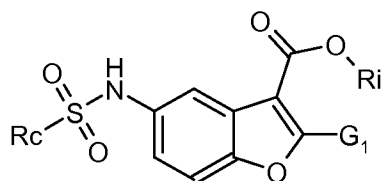
lieue en milieu acide fort, par exemple en utilisant de l'acide chlorhydrique à chaud pendant 3 heures.

Les groupements G1, G2 et/ou G3 des composés (V), (VII), (VIII), (IX) et (II) du schéma 3 ci-dessus sont tels que définis pour le cétobenzofurane de formule (I) conforme à l'invention.

Le dérivé cétobenzofurane (I) est obtenu ensuite à partir dudit dérivé intermédiaire aromatique benzofurane (II) via soit une voie A d'acylation de Friedel et Crafts ou via soit une voie B de réarrangement de Fries

10

Selon un mode de réalisation, la première partie de la synthèse selon l'invention, telle que représentée sur le **schéma 3** ci-dessous, consiste en la synthèse d'un intermédiaire (7). Ledit intermédiaire est l'ester de sulfonamido-benzofurane de formule (7) suivante :



(7)

15

dans lequel **Rc** et **G1** sont tels que définis plus haut et **Ri** représente un atome d'hydrogène, un alkyle ou un aryle, avantageusement il s'agit d'un méthyle, d'un éthyle ou d'un phényle. Cet intermédiaire (7) peut donc être obtenu à l'issue des étapes successives suivantes, représentée sur le **schéma 3** :

20

- Sulfonation du p-aminophénol de formule (1) ;
- Oxydation du p-aminosulfonylphénol (2) obtenu à l'étape précédente en p-quinone sulfonimide de formule (3), c'est à dire un composé de formule (VI) pour laquelle G4 représente =N-SO₂-Rc ;
- Couplage de ladite p-quinone sulfonimide de formule (3) avec un beta-cétoester de formule (4), c'est à dire un composé de formule (VII) pour laquelle G2 représente -ORi ;

25

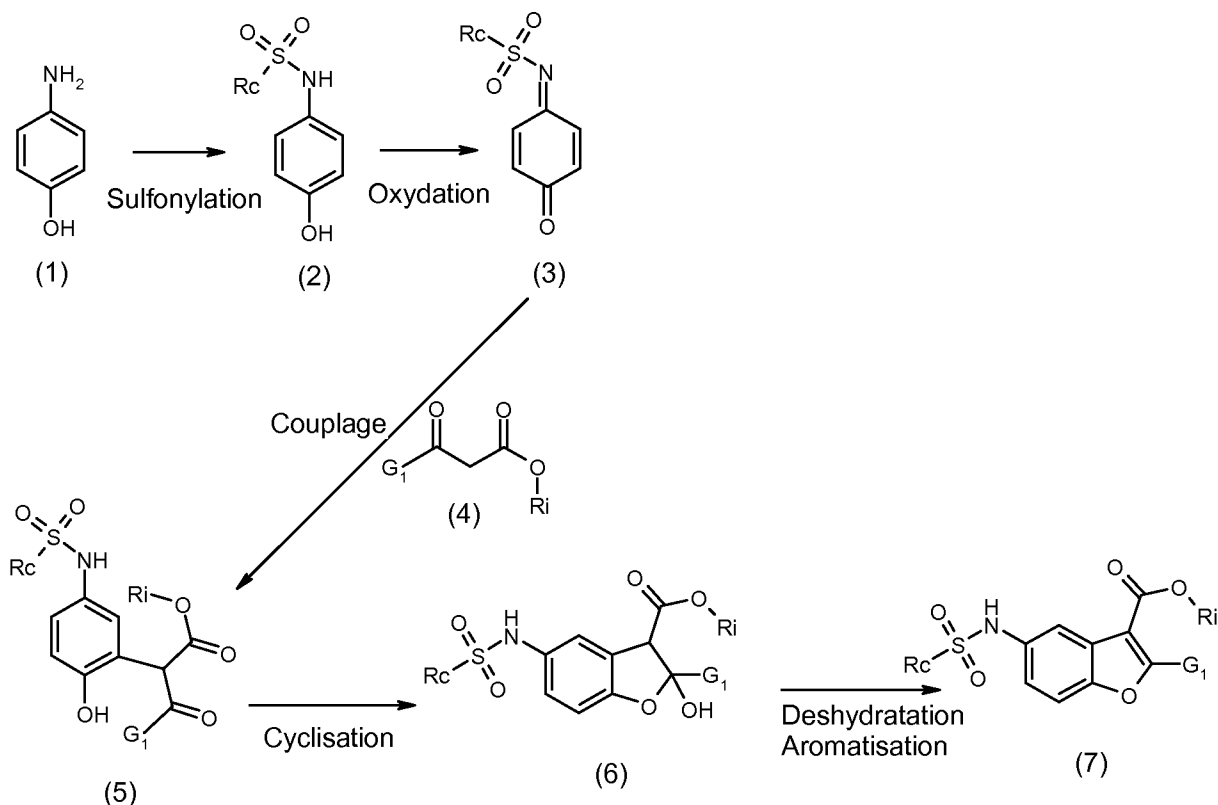
- Cyclisation du sulfonamido-cétoesterbenzofurane (5), c'est à dire un composé de formule (VIII) pour laquelle G2 représente -Ori et G3 représente -NH-SO₂-Rc conduisant à la formation sulfonamido-hydroxybenzofurane (6), c'est à dire un composé de formule (IX) pour laquelle G2 représente -Ori et G3 représente -NH-SO₂-Rc ;

30

- Déshydratation/aromatisation sulfonamido-hydroxybenzofurane (6) permettant la formation du noyau aromatique benzofuranique de l'ester de sulfonamido-

benzofurane de formule (7).

Schéma 3



5

Les groupements **G1** et/ou **Rc** des composés (2), (3), (4), (5), (6) et (7) du schéma 3 ci-dessous sont tels que définis pour le cétobenzofurane de formule (I) selon l'invention et **Ri** est tel que défini pour le composé (7) ci-dessus.

10 La réaction de sulfonylation du p-aminophénol (1) en p-sulfonamidophénol (2) peut être réalisée à l'aide de $\text{RcS(O)}_2\text{Cl}$, avec **Rc** tel que défini plus haut, en présence d'une base. Le document J.Am.Chem.Soc, 1951, 73, 1145-1149 De R.Adams et J.H.Looker décrit des conditions opératoires permettant une telle sulfonylation et oxydation.

Dans le cas où **Rc** = $-\text{CH}_3$, il s'agit du p-méthanesulfonamidophénol obtenu à partir
 15 du p-aminophénol (1) mésoylé par le chlorure de méthanesulfonyle en présence de base. Dans le cas où **Rc** = $-\text{C}_6\text{H}_5$ il s'agit du p-benzènesulfonamidophénol obtenu à partir du p-aminophénol (1) sulfonylé par le chlorure de benzènesulfonyle en présence de base.

Le solvant de la réaction peut être choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, la pyridine, le diméthylformamide (abrégié DMF), le dichlorométhane, le
 20 chloroforme, chlorobenzène, dichloroéthane, le benzène, le toluène, l'acétate d'éthyle, l'acétonitrile, l'acétone, le tétrahydrofurane (abrégié THF), le dioxane, la N-méthylpyrrolidinone, avantageusement il est choisi parmi la pyridine, le méthanol, le DMF et la

N-méthyl-pyrrolidinone.

La base peut être choisie par exemple parmi la pyridine, la triéthylamine, les hydrogénocarbonates, le carbonate de potassium, le carbonate de sodium, la soude, l'ammoniaque, avantageusement le carbonate de potassium ou de sodium.

- 5 La réaction est de préférence menée à une température inférieure à la température ambiante.

Selon un mode de réalisation $RcS(O)_2Cl$ est le chlorure de méthanesulfonyle ou le chlorure de benzènesulfonyle.

- 10 Cette réaction de sulfonylation peut être réalisée avantageusement avec 1 équivalent de chlorure de méthanesulfonyle coulé entre 10°C et 15°C sur 2 équivalents de *p*-aminophénol mis en suspension dans un peu plus de 11 volumes de méthanol (volume en ml/poids en g de *p*-aminophénol). Le deuxième équivalent de *p*-aminophénol sert à capter l'acide formé, la fonction amine jouant le rôle de base.

- 15 Elle peut également avoir lieu dans le méthanol en ajoutant un équivalent de chlorure de méthanesulfonyle et en neutralisant lentement jusqu'à pH = 6 par $NaHCO_3$.

- Le *p*-sulfonamidophénol (2) subit ensuite une réaction d'oxydation conduisant à la formation de *p*-quinone monoimide (3): lorsque **Rc** = $-CH_3$, il s'agit de la *p*-méthanesulfonamidophénole et lorsque **Rc** = $-C_6H_5$, il s'agit de la *p*-benzènesulfonamidophénole.
- 20

Cette réaction d'oxydation peut être menée, par exemple, à l'aide :

- (i) de tétracétate de plomb, avantageusement à l'aide de tétracétate de plomb dans l'acide acétique,
- (ii) de bichromate de sodium ou de potassium (ou $K_2Cr_2O_7$),
- 25 avantageusement à l'aide de bichromate de sodium monohydraté dans l'acide sulfurique ou l'acide acétique,
- (iii) de dioxyde de manganèse activé, avantageusement le MnO_2 dans l'acide acétique glacial, l'acétate d'éthyle, l'acétone, l'acétonitrile, la pyridine, des solvants chlorés tels que le chlorobenzène,
- 30 dichlorométhane, des solvants aromatiques tels que le benzène, des alcanes linéaires ou cycliques, l'eau, le DMSO, le DMAP, des acides carboxyliques tels que l'acide acétique,
- ou
- (iv) d'iodyl-benzène ($C_6H_5IO_2$) ou d'iodosylbenzène (C_6H_5IO),
- 35 avantageusement d'iodyl-benzène ($C_6H_5IO_2$) en présence d'un acide de Lewis, tel que par exemple l'acétylacétonate de vanadyle, dans le benzène ou le toluène.

Selon un mode de réalisation, le bichromate de sodium ou de potassium, avantageusement $K_2Cr_2O_7$ dans l'acide acétique, ou le dioxyde de manganèse activé sont utilisés.

5 Le p-quinone monoimide (3) subit ensuite une réaction de couplage avec :

- le cétoester de formule (4) avec **G1** et **Ri** tels que définis plus haut; avantageusement il s'agit de l'acétoacétate d'éthyle ou du 3-oxoheptanoate de méthyle,
- avantageusement en présence d'une base.

10 On peut citer comme solvant adéquat à cette réaction de couplage le dioxane ou l'acétone.

On peut citer comme base adéquat les alcoolates tel que par exemple le méthanolate de sodium, le méthanolate de lithium, l'éthanolate de sodium et l'éthanolate de lithium.

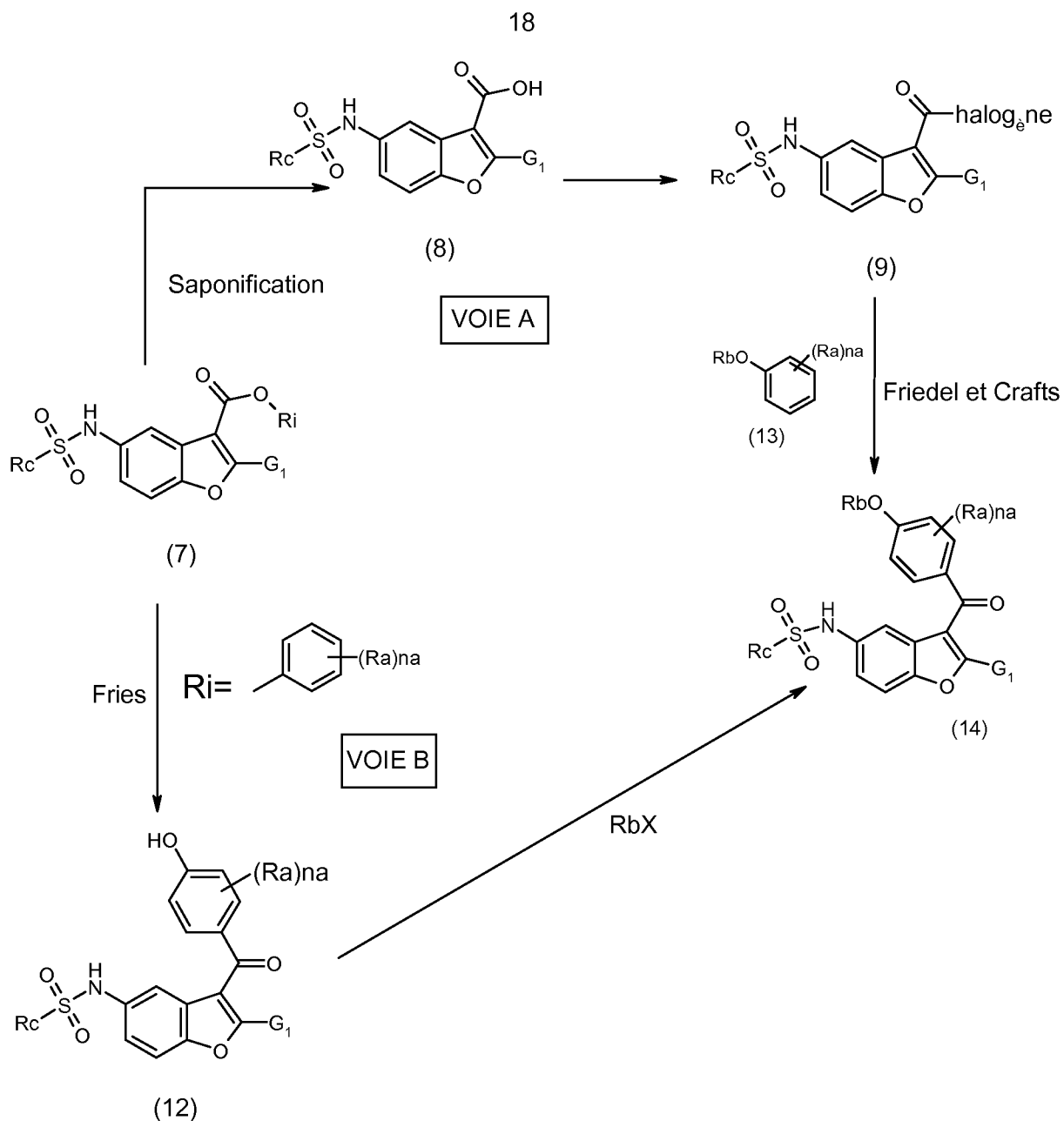
15 Lorsque **G1**= n-butyle et **Ri**= méthyle ou phényle on a alors comme cétoester (4), le 3-oxo-heptanoate de méthyle ou de phényle qui par réaction de couplage avec la p-méthanesulfonamidophénole donne directement la 2-n-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofuran-3-carboxylate de méthyle ou de phényle.

20 En effet, l'aminophénol substitué résultant du précédent couplage, de formule (5) est ensuite cyclisé en milieu acide, avantageusement en présence d'acide chlorhydrique, d'acide phosphorique, d'acide sulfurique, d'acide méthanesulfonique, d'acide trifluoroacétique, d'anhydride acétique, conduisant après déshydratation et aromatisation à l'ester de sulfonamido-benzofurane (7).

25

La seconde partie de la synthèse peut se faire à partir de l'intermédiaire ester de sulfonamido-benzofurane (7) via deux voies possibles : la voie A comprenant une étape d'acylation de Friedel et Crafts ou la voie B comprenant une étape de réarrangement de Fries, représentées sur le **schéma 4** ci-dessous conduisant toutes deux à la formation du

30 céto-benzofurane (14) conforme à l'invention.

**Schéma 4**

5

VOIE A : acylation de FRIEDEL ET CRAFTS

Selon un mode de réalisation, le procédé de synthèse selon l'invention est caractérisé en ce que le ester de sulfonamido-benzofurane de formule (7) est engagé dans une voie A dite de Friedel et Crafts telle que représentée ci-dessus dans le **schéma 4** comprenant successivement une étape:

- de saponification de la fonction ester de l'ester de sulfonamido-benzofurane de formule (7) conduisant à la formation de l'acide de sulfonamido-benzofurane (8) ;
- de formation d'un halogénure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9),

avantageusement le bromure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9') ou le chlorure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9'') à partir dudit acide de sulfonamido-benzofurane (8);

- d'Acylation de Friedel et Crafts de l'étheraromatique (13) avec **Rb**, **Ra** et **na** tels que définis plus haut, par ledit halogénure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9), en particulier le bromure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9') ou le chlorure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9'') conduisant à la formation dudit dérivé cétosulfonamido-benzofurane de formule (14) selon l'invention.

10

Dans le cas de la voie A, l'intermédiaire ester de sulfonamido-benzofurane (7) portant en position 3 une fonction ester est saponifié avec par exemple de la soude à 10% en poids, donnant l'acide sulfonamido-benzofurane de formule (8) ou son sel de sodium représenté sur le **schéma 4**. Cet acide sulfonamido-benzofurane de formule (8) est ensuite activé de manière à pouvoir être engagé avec l'intermédiaire étheraromatique (13) dans une réaction d'acylation de Friedel et Crafts.

Cette activation consiste à transformer l'acide sulfonamido-benzofurane de formule (8) en halogénure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9), avantageusement le bromure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9') et le chlorure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9'').

Selon un mode de réalisation, l'acide sulfonamido-benzofurane de formule (8) est transformé en chlorure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9'') par réaction avec le chlorure de thionyle ou le chlorure d'oxalyle.

Selon un autre mode de réalisation, l'acide sulfonamido-benzofurane de formule (8) est transformé en bromure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9') par réaction avec le bromure de thionyle ou le bromure d'oxalyle.

Une autre possibilité est de faire la réaction de Friedel et Craft avec un composé de formule PhOR' ($\text{R}' = \text{Alkyl}$ ou groupement partant). Dans ce cas à partir du composé de formule (9), on obtient un composé de formule (14) avec $\text{Rb} = \text{R}'$ qui peut être un groupe méthyle par exemple. Si $\text{Rb} = \text{R}' = \text{H}$ on obtient directement le composé de formule (12).

On peut avantageusement citer comme composé étheraromatique le phénol ($\text{Rb} = \text{H}$) (13) le *N,N*-diéthyl-*N*-(2-phénoxyéthyl)amine sous forme de base libre, sous forme de chlorhydrate ou tout autre sel de cette amine, le *N,N*-di-*n*buthyl-*N*-(2-phénoxypropyl)amine sous forme de base libre sous forme de chlorhydrate, ou tout autre

sel de cette amine, le phénol, les alkoxybenzene (anisole, ethoxybenzene, ROPh avec R résistant en milieu acide et labile en milieu basique...)

L'étheraromatique (13) peut être obtenu en faisant réagir (i) le phénol avec (ii) un composé RbX dans lequel Rb est tel que défini plus haut et X est un groupement partant, 5 avantageusement un halogène, mieux encore un chlorure ou un bromure, (iii) en présence d'une base, telle que par exemple de la soude puis en transformant l'étheraromatique (13) obtenu en sel, avantageusement en sel de chlorhydrate. Avantageusement, RbX est un halogénure d'amine tertiaire, encore plus 10 avantageusement RbX est le Cl-(CH₂)₃N[(CH₂)₃CH₃]₂ ou le Br-(CH₂)₃N[(CH₂)₃CH₃]₂.

Selon un mode de réalisation, le couplage du phénol a lieu avec la *N*-(3-chloropropyl)-*N,N*-dibutylamine donnant le *N,N*-dibutyl-*N*-(3-phénoxypropyl)amine.

Selon un mode de réalisation le *N,N*-dibutyl-*N*-(3-phénoxypropyl)amine est salifié en chlorhydrate de *N,N*-dibutyl-*N*-(3-phénoxypropyl)amine.

15

L'acylation de Friedel et Crafts du composé étheraromatique (13), sous forme de base libre ou de chlorhydrate, par l'halogénure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9) est catalysée par un acide de Lewis.

Comme acide de Lewis, on peut citer par exemple SnCl₄, AlCl₃, FeCl₃, TiCl₄, BF₃, 20 Tf₂O (Anhydride triflique)

Selon un mode de réalisation, la réaction d'acylation de Friedel et Crafts du composé étheraromatique (13) sous forme de base libre a lieu en présence de SnCl₄ comme acide de Lewis.

Selon un autre mode de réalisation, la réaction d'acylation de Friedel et Crafts du 25 composé étheraromatique (13) sous forme de chlorhydrate a lieu en présence de AlCl₃ comme acide de Lewis.

La réaction d'acylation de Friedel et Crafts peut être menée dans un solvant de type dichlorométhane, chlorobenzène, nitrobenzène, toluène, xylène.

30

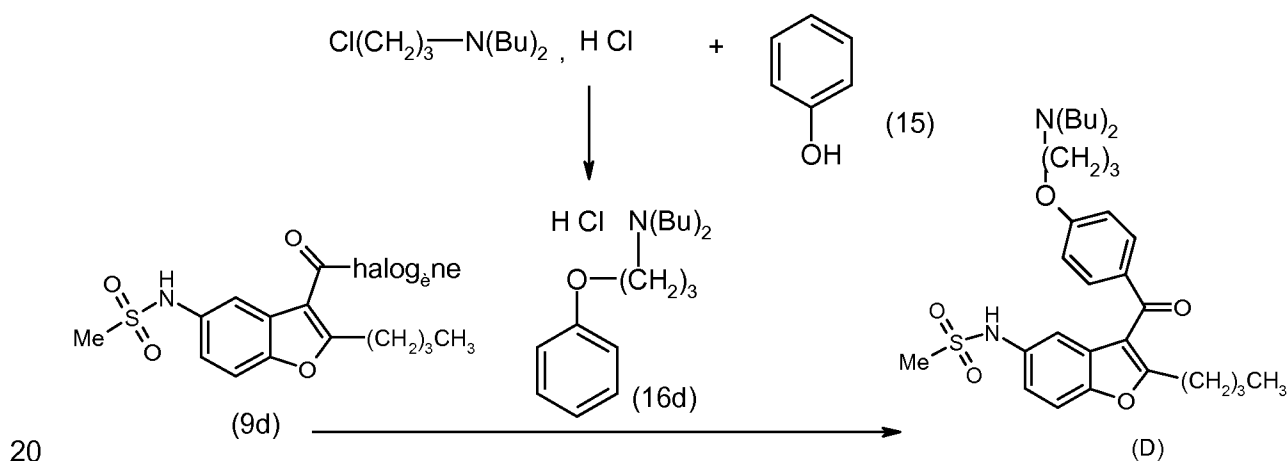
Cette réaction conduit à l'obtention du cétosulfonamido-benzofurane (14), avantageusement ledit cétosulfonamido-benzofurane sous forme de base libre dans lequel **Rc**= -CH₃, **G1**= -nBu, **Ra**=H, **na**=4 et **Rb**= -C₃H₆N(Bu)₂, encore plus 35 avantageusement le cétosulfonamido-benzofurane sous forme de chlorhydrate dans lequel **Rc**= -CH₃, **G1**= -nBu, **Ra**=H, **na**=4 et **Rb**= -C₃H₆N⁺(Bu)₂.

La réaction d'acylation de Friedel et Crafts présente l'avantage de désactiver le noyau

aromatique engagé dans cette réaction, empêchant ainsi les acylations multiples.

Selon un mode de réalisation particulièrement avantageux et représenté sur le **schéma 5** ci-dessous, l'acylation de Friedel et Crafts a lieu avec (i) l'halogénure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9d), en particulier le bromure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9d) avec halogène = Br ou le chlorure d'acyle sulfonamido-benzofurane de formule (9d) avec halogène = Cl, et (ii) avec le chlorhydrate de N, N-dibutyl-N-(3-phénoxypropyl)amine de formule (16d) lui-même obtenu en faisant réagir le phénol (15) avec du N-(3-chloropropyl)-N,N-dibutylamine en présence de soude dans l'eau, ladite réaction d'acylation conduisant à la formation de la dronedarone de formule (D) selon l'invention, qui peut en fin de réaction de Friedel et Craft être isolée directement sous forme de chlorhydrate ou être isolée sous forme de base et peut ensuite être facilement transformé en sels pharmaceutiquement acceptables par addition à des acides organiques ou inorganiques tels que définis plus haut, en particulier des sels de chlorhydrate par réaction avec de l'acide chlorhydrique 36% à une température inférieure à 50°C.

Schéma 5



Toutefois, la synthèse de dérivés cétosulfonamido-benzofurane de formule (I) selon l'invention et en particulier de dérivés cétosulfonamido-benzofurane de formule (14), comme la dronedarone de formule (D), peut également se faire par un réarrangement de Fries selon la voie B décrite ci-dessous.

25

VOIE B : Réarrangement de Fries

Selon un mode de réalisation, le procédé de synthèse selon l'invention est caractérisé en ce que l'ester de sulfonamido-benzofurane de formule (5) est engagé dans une voie B dite de Fries telle que représentée dans le **schéma 4** ci-dessus comprenant successivement une étape:

- De réarrangement de Fries de l'ester de sulfonamido-benzofurane de formule (7) pour lequel **Ri** est un groupement phényle, éventuellement substitué en position ortho et/ou méta mais jamais en position para, par un groupement **Ra** choisi parmi les atomes d'halogène, les groupements alkyle, halogénoalkyle, alcoxy et alcoxyalkyle, en cétosulfonamido-benzofurane de formule (12) ;
- De couplage du cétosulfonamido-benzofurane de formule (12) avec un composé RbX tel que défini plus haut, avantageusement un aminohalogénure RbX conduisant au dérivé cétosulfonamido-benzofurane de formule (14).

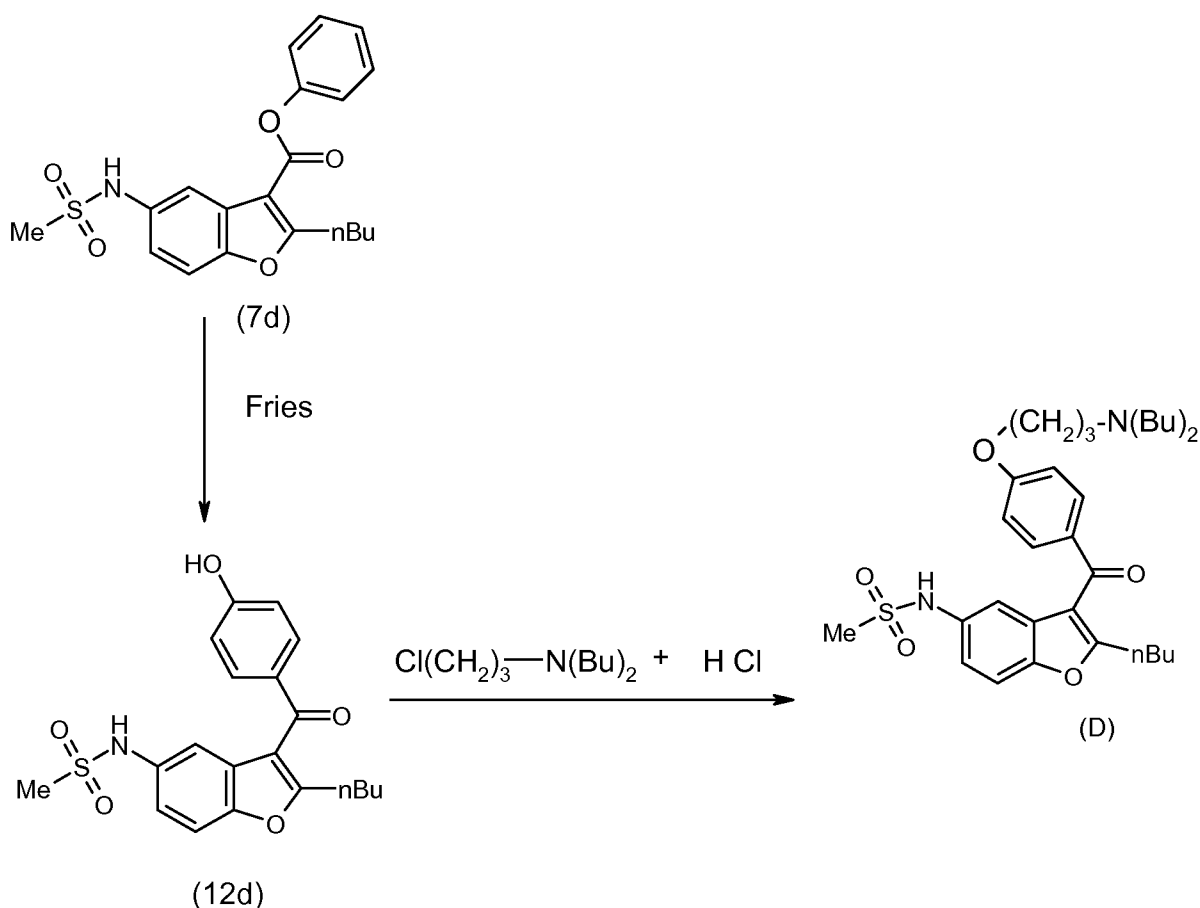
Schéma 6

schéma 6 ci-dessus, la réaction de Fries a lieu avec l'intermédiaire de formule (7d) pour laquelle G1 représente un groupe nButyle conduisant à la formation du composé (12d) qui après substitution nucléophile avec $\text{Cl}(\text{CH}_2)_3\text{N}(\text{Bu})_2$ aboutit à la formation de la dronédarone de formule (D). La dronédarone peut ensuite être facilement transformée en sels pharmaceutiquement acceptables par addition à des acides organiques ou inorganiques tels que définis plus haut, en particulier des sels de chlorhydrate par réaction avec de l'acide chlorhydrique chlorhydrique 36% à une température inférieure à 50°C

- 10 La réaction de Fries peut avoir lieu par exemple dans un solvant tel que le chlorobenzène avec 4 équivalents de chlorure d'aluminium AlCl_3 à une température d'environ 90-95°C pendant 13 à 17 heures.

Le procédé selon l'invention présente en particulier les avantages suivants :

- 15 - Synthèse convergente ;
- Nombre d'étapes de synthèse limité ;
- Enchaînement possible de plusieurs étapes ne nécessitant pas l'isolement des produits obtenus ;
- Réactions simples et technologiquement faciles à réaliser ;
20 - Pas d'étape d'hydrogénation pour obtenir une fonction amino en position 5 du benzofurane ;
- Matières premières et réactifs courants, facilement accessibles et peu onéreux.

L'invention va maintenant être décrite plus en détail.

25

EXEMPLES :

Les modes opératoires et exemples suivants décrivent la préparation d'intermédiaire de la Dronédarone. Ces modes opératoires et exemples ne sont pas limitatifs et ne font qu'illustrer la présente invention.

- 30 Dans les modes opératoires et exemples ci-dessous :

- Les spectres de RMN (résonance magnétique nucléaire) sont réalisés sur un spectromètre à transformée de Fourier (BRUKER), à 300 MHz (protons échangeables non enregistrés) ;

- s = singulet,
35 - d = doublet,
- m = multiplet,
- br = signal large (broad signal)

- t = triplet,
- q = quadruplet
- DMSO-d₆ = diméthylsulfoxyde deutéré
- CDCl₃ = chloroforme deutéré ;

- 5 Les mélanges de solvants sont quantifiés en rapports volumétriques ;
Les spectres RMN et spectres de masse confirment les structures des composés obtenus selon les exemples ci-dessous.

- Temps de rétention par analyse HPLC sont en minutes

Les conditions d'HPLC sont les suivantes :

- 10 - Colonne : Xterra RP18 3.5µm, 100mm*4.6mm.

- Phase mobile :

A - Tampon KH₂PO₄ 0.01M

B - Acétonitrile

- Débit : 1,0ml/ min.

- 15 - Gradient :

Temps (min)% de A % de B

0 80 20

15 25 75

25 25 75

- 20 **27 80 20**

37 80 20

- Détecteur : UV à 226 nm

- Injection : 10µl de produit dans Dioxane/H₂O (95/5)

- Rétention :

- 25 **Temps de rétention Produits**

2.6 min *p*-méthanesulfonamidophénol

3.4 min *p*-quinone monométhanesulfonimide

10.6 min dronedarone HCl

11.3 min 2-butyl-5-(methanesulfonamido)benzofuran-3-carbonyl chloride

- 30

Dans les exemples qui suivent, on utilise les abréviations suivantes :

H : heure

min : minute

Eq : équivalent

- 35 DMF : N,N-diméthylformamide

MTBE : méthyltertbutyléther

DCE : dichloroéthane

DCM : dichlorométhane

DMSO : diméthylsulfoxyde

TA : température ambiante (entre 20 et 25°C)

Pf : Point de fusion

5 Rdt : rendement

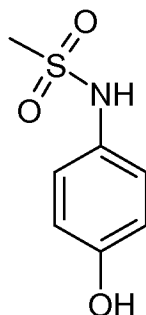
HCl : acide chlorhydrique

Litt. : littérature

Dans les schémas généraux de synthèse qui suivent, les composés de départ et les
10 réactifs, quand leur mode de préparation n'est pas décrit, sont disponibles dans le commerce ou décrits dans la littérature, ou bien peuvent être préparés selon des méthodes décrites ou connues de l'homme du métier.

EXEMPLE 1 :

15 ***Synthèse du p-méthanesulfonamidophénol (ou N-(4-hydroxyphenyl)methanesulfonamide) selon une méthode I***



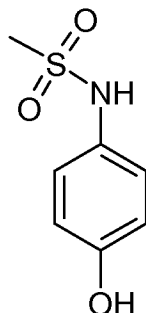
Dissoudre 5,4 g (49,5 mmoles) de p-aminophénol dans 40 ml de pyridine anhydre et couler en 15 minutes à 20°C sous balayage d'azote, 5,7 g (1 équivalent) de chlorure de méthanesulfonyle dilué dans 12 ml de pyridine. Agiter 3 jours à 20°C puis couler le milieu réactionnel sur 1,5 litre d'eau contenant une quantité suffisante d'acide chlorhydrique (67 g d'HCl 36%) pour neutraliser la pyridine et se retrouver à pH ≤ 1,5. Décanter et extraire 2 fois la phase aqueuse avec 250 ml d'acétate d'éthyle. Réunir les phases organiques et laver avec 2 fois 250 ml d'eau puis concentrer sous vide.
25 Recristalliser le résidu dans 40 ml d'acétate d'éthyle. Filtrer à 0°C et laver les cristaux avec 15 ml d'acétate d'éthyle. 2,14 g de p-méthanesulfonamidophénol brut sont obtenus.

Rendement massique : 23 % en poids

Pf : 156,5°C (litt 154,5-155,5°C)

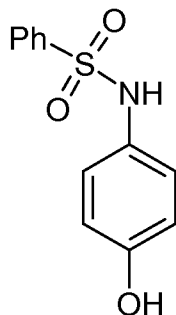
RMN ¹H (DMSO) δ 3,08 (s, 3H, CH₃S), 6,74 (d, 2 H, CH_{arom}), 7,02 (d, 2H, CH_{arom}), 9,26 (s large, 2H, OH et NH) ; RMN ¹³C (DMSO) δ 38,3 (1-CH₃), 115,5, 124,0 (4-CH_{arom}), 129,0 (1-C_{arom}-N), 154,8 (1-C_{arom}-O).
30

Synthèse du *p*-méthanesulfonamidophénol (ou *N*-(4-hydroxyphenyl)methanesulfonamide) selon une méthode II



- Dissoudre 10 g (91,6 mmoles) de *p*-aminophénol dans 250 ml de méthanol
- 5 additionné de 0,5 ml d'acide chlorhydrique à 36 %. Agiter fortement et couler entre 20 et 23°C en 10 minutes 10,6 g (1 Eq) de chlorure de méthanesulfonyle. Maintenir 1 H à 20-23°C puis neutraliser très lentement (2 H) jusqu'à pH = 5,5-6 par ajout d'hydrogénocarbonate de sodium (8,2 g total). Maintenir 30 minutes puis acidifier avec 5 ml d'acide chlorhydrique 36 %. Eliminer les sels formés par filtration et concentrer sous
- 10 vide le milieu réactionnel jusqu'à un volume résiduel de 35 ml. Ajouter alors 100 ml d'acide chlorhydrique 1 N et concentrer de nouveau jusqu'à un volume résiduel de 95 ml afin d'éliminer le méthanol résiduel. Recueillir par filtration le produit précipité (13,3 g, 75,6 %) et extraire les eaux mères de filtration avec 3 fois 50 ml d'acétate d'éthyle. Concentré à sec, l'acétate d'éthyle donne 1,9 g supplémentaire (11,6 %).
- 15 Rendement total : 87,2 % en poids.
Pf : 157,1°C (litt 154,5-155,5°C).

Exemple 2 : Synthèse du *p*-benzènesulfonamidophénol (ou *N*-(4-hydroxyphenyl)benzenesulfonamide)



20

A partir de 10,9 g (0,1 mole) de *p*-aminophénol dans 40 ml de pyridine anhydre et 18 g (1 équivalent) de chlorure de benzènesulfonyle, suivre la même procédure que ci-dessus (**exemple 1**). 14,8 g de *p*-benzènesulfonamidophénol sont obtenus.

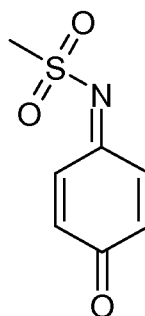
Rendement massique : 59,4 % en poids

25 Pf 156°C (litt 154,5-155,5°C)

RMN ^1H (DMSO) δ 6,6 (d, 2 H_{arom}), 6,8 (d, 2 H_{arom}), 7,5 (m, 5 H_{arom}), 9,3 et 9,7 (2 s larges, OH et NH); RMN ^{13}C (DMSO) δ 115,4, 124,0, 126,6, 128,9, 132,9 (9- CH_{arom}), 128,3 (1- $\text{C}_{\text{arom}}\text{-N}$), 139,5 (1- $\text{C}_{\text{arom}}\text{-S}$), 154,8 (1- $\text{C}_{\text{arom}}\text{-O}$).

5 Exemple 3 :

Synthèse de la p-quinone monométhanesulfonimide ou N-(4-oxocyclohexa-2,5-dien-1-ylidene)methanesulfonamide) par Oxydation du p-méthanesulfonamidophénol par $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$



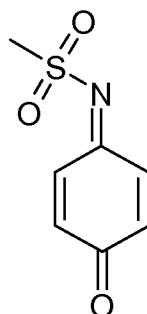
- 10 Agiter pendant une heure à 20°C, 0,8 g (2,72 mmoles) de $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ dans 20 ml d'acide acétique. La dissolution reste partielle. Ajouter 1 g (5,34 mmoles) de p-méthanesulfonamidophénol et agiter pendant 2 h 30 min à 20°C. Puis ajouter 40 ml d'eau et rapidement extraire le milieu réactionnel par 3 fois 25 ml de dichlorométhane. Réunir les phases organiques et les laver avec 25 ml d'eau. La concentration à sec
- 15 permet d'obtenir 0,85 g de produit.

Rendement massique : 86 % en poids.

RMN ^1H (DMSO) δ 3,41 (s, 3 H), 6,83 (m, 2 H, CH_{arom}), 7,17 (m, 1H, CH_{arom}), 7,84 (m, 1H, CH_{arom}) ; RMN ^{13}C (DMSO) δ 42,5 (1- CH_3), 129,5, 135,6, 136,0, 139,9 (4-CH), 164,2 (1- $\text{C}=\text{N}$), 186,0 (1- $\text{C}=\text{O}$).

20

- **Synthèse de la p-quinone monométhanesulfonimide par Oxydation du p-méthanesulfonamidophénol par MnO_2**



Agiter à $25 \pm 5^\circ\text{C}$ le mélange contenant 20 g (0,107 mole) de p-25 méthanesulfonamidophénol, 44 g (4 Eq) de MnO_2 activé 85 % et 300 ml (15 vol) d'acide

acétique pendant 45 min puis filtrer et laver l'insoluble avec 2 fois 150 ml d'acide acétique. Réunir les eaux mères de filtration et les eaux de lavages et concentrer sous vide. Reprendre le résidu avec 300 ml de dichlorométhane. Eliminer par filtration la partie non dissoute et laver avec 100 ml de dichlorométhane. La concentration sous vide des 5 phases dichlorométhaniques donne 13,6 g de *p*-quinone monométhanesulfonimide.

Rendement massique : 68,7 %.

Point de fusion en accord avec la littérature (134°C).

Temps de rétention par analyse HPLC identique à la *p*-quinone monométhanesulfonimide obtenue par la méthode de R. Adams et coll.

10

OU

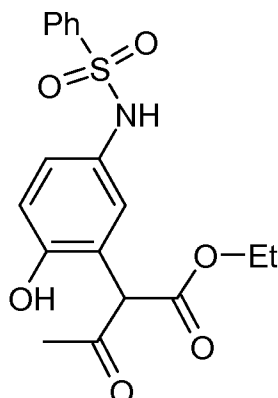
Agiter à $25 \pm 5^{\circ}\text{C}$ le mélange contenant 30 g (0,160 mole) de *p*-méthanesulfonamidophénol, 18 g (1.1 Eq) de MnO_2 activé 85 % et 450 ml (15 vol) 15 d'acide acétique pendant 1 h puis filtrer et laver l'insoluble avec 4 fois 200 ml d'acide acétique. Réunir les eaux mères de filtration et les eaux de lavages et concentrer sous vide. Reprendre le résidu avec le mélange 600 ml de dichlorométhane et 250 ml d'eau. Décanter, conserver la phase organique et réextraire la phase aqueuse avec dichlorométhane 150 ml. Concentrer sous vide les phases dichlorométhaniques réunies, 20 reprendre le solide obtenu avec éthanol 250 ml. Filtrer et sécher sous vide. Sont obtenus 27,06 g de *p*-quinone monométhanesulfonimide.

Rendement massique : 91.5 %.

Point de fusion en accord avec la littérature (134°C).

Temps de rétention par analyse HPLC identique à la *p*-quinone 25 monométhanesulfonimide obtenue par la méthode de R. Adams et coll.

Exemple 4 : Synthèse de ethyl 2-[5-(benzenesulfonamido)-2-hydroxy-phenyl]-3-oxo-butanoate



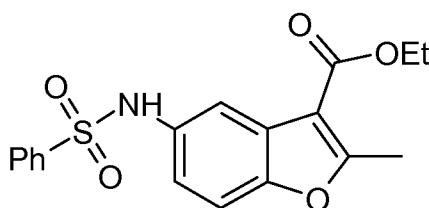
- 5 Agiter à $20 \pm 3^\circ\text{C}$ pendant 5 min le mélange contenant 1 g (3,7 mmoles) de *p*-quinone monobenzènesulfonimide et de 0,55 g (1,1 Eq) d'acétoacétate d'éthyle dans 20 ml de 1,4-dioxane puis ajouter 30 mg de méthylate de sodium (poudre). Maintenir sous agitation à 20°C pendant 30 min puis filtrer et concentrer sous vide le milieu réactionnel pour éliminer la moitié du solvant et ajouter 130 ml de méthylcyclohexane par portions de
- 10 30 à 50 ml alternées par une distillation afin d'éliminer le dioxane par azéotropie. Reprendre l'huile formée par 100 ml d'éthanol et concentrer jusqu'à un volume résiduel de 10 ml. Refroidir à 0°C pendant une heure, filtrer et laver les cristaux avec 2 fois 3 ml d'éthanol à 0°C . 0,5 g de produit brut sont obtenus.

Rendement massique : 35,6 % en poids

- 15 RMN ^1H (DMSO) δ 1,15 (t, 3H, CH_3), 1,96 (s, 3H, CH_3), 4,09 (q, 2H, CH_2), 4,98 (s, 1 H, CH), 6,73 (d, 1 H, CH_{arom}), 6,74 (d, 1 H, CH_{arom}), 6,87 (dd, 1 H, CH_{arom}), 7,41 à 7,61 (m, 5 H, CH_{arom}), 9,77, 9,82 (2 s larges, 2 H, NH et OH) ; RMN ^{13}C (DMSO) δ 13,8 (1- CH_3), 28,6 (1- CH_3), 57,8 (1-CH), 60,8 (1- CH_2), 115,4, 123,7, 123,8 (3- CH_{arom}), 120,2, 128,5, 139,2, 152,4 (4- C_{arom}), 126,5, 128,9, 132,5 (5- CH_{arom}), 168,3, 201,8 (2- $\text{C}=\text{O}$).

20

Exemple 5 : Synthèse du 5-benzènesulfonamido-2-méthyl-benzofuran-3-carboxylate d'éthyle (ou ethyl 5-(benzenesulfonamido)-2-methyl-benzofuran-3-carboxylate)



25

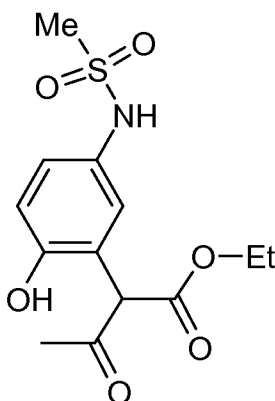
Agiter 0,25 g du produit précédemment obtenu dans 12,5 ml d'acide chlorhydrique à 20%

pendant 3 heures au reflux puis filtrer à 0°C et laver avec 4 ml d'eau glacée. 0,24 g de 5-benzènesulfonamido-2-méthyl-benzofuran-3-carboxylate d'éthyle brut sont obtenus.

Rendement massique : 100%

RMN ¹H (DMSO) δ 1,34 (t, 3H, CH₃), 2,66 (s, 3H, CH₃), 4,29 (q, 2H, CH₂), 7,04 (dd, 1 H, CH_{arom}), 7,46 (d, 1 H, CH_{arom}), 7,64 (d, 1 H, CH_{arom}), 7,48 à 7,61 et 7,70 à 7,76 (m, 5 H, CH_{arom}), 10,3 (s, 1 H, NH) ; RMN ¹³C (DMSO) δ 14,0 (2-CH₃), 60,0 (1-CH₂), 111,3, 113,5, 118,4 (3-CH_{arom}), 108,1, 125,9, 133,8, 139,2, 150,0 (5-C_{arom}), 126,6, 129,1, 132,7 (5-CH_{arom}).

10 **Exemple 6 : Synthèse de ethyl 2-[2-hydroxy-5-(methanesulfonamido)phenyl]-3-oxobutanoate**

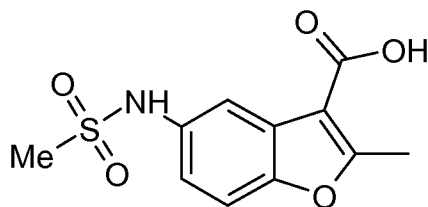


15 Opérer de la même manière que précédemment dans l'**exemple 4** avec 1 g (5 mmoles) de *p*-quinone monométhanesulfonimide, obtenu à partir de 1,75 g de *p*-méthanesulfonamidophénol substitué sous forme d'huile.

RMN ¹H (DMSO) δ 1,18 (t, 3H, CH₃), 2,13 (s, 3H, CH₃), 2,84 (s, 3H, CH₃S), 4,12 (q, 2H, CH₂), 5,10 (s, 1 H, CH), 6,84 (d, 1 H, CH_{arom}), 6,97 (d, 1 H, CH_{arom}), 7,03 (dd, 1 H, CH_{arom}) , 9,77, 9,82 (2 s larges, 2 H, NH et OH) ; RMN ¹³C (DMSO) δ 13,8 (1-CH₃), 28,9 (1-CH₃), 38,2 (1-CH₃), 58,0 (1-CH), 60,8 (1-CH₂), 115,5, 123,4, 123,8 (3-CH_{arom}), 120,4, 129,2, 152,4 (3-C_{arom}), 154,8 (1-C_{arom}-O), 168,4, 201,9 (2-C=O).

25 **Exemple 7 : Synthèse de l'acide 5-méthanesulfonamido-2-méthyl-benzofuran-3-carboxylique (ou 5-(methanesulfonamido)-2-methyl-benzofuran-3-carboxylic acid)**

31

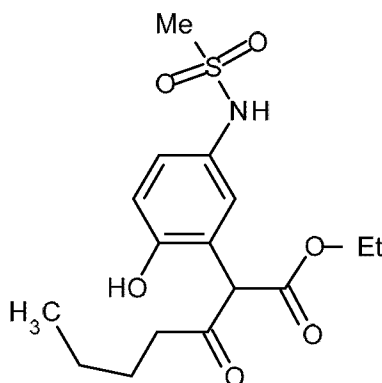


1 g de du produit obtenu à l'**exemple 6** est cyclisé dans 40 ml d'acétone et 25 ml d'HCl à 36 %. Chauffer le tout au reflux pendant 12 heures puis concentrer sous vide et reprendre le résidu par 10 ml de soude à 10% et agiter à 30°C pendant 1 heure
5 (saponification de la partie ester). La phase aqueuse est extraite par 10 ml de DCM puis acidifiée jusqu'à pH < 4 par une solution d'HCl à 36 %. Le précipité est filtré. 0,64 g d'acide 5-méthanesulfonamido-2-méthyl-benzofuran-3-carboxylique brut sont obtenus.

Rendement massique : 74,4 %

RMN ¹H (DMSO) δ 2,70 (s, 3H, CH₃), 2,91 (s, 3H, CH₃S), 7,21 (dd, 1 H, CH_{arom}), 7,55 (d, 1 H, CH_{arom}), 7,81 (d, 1 H, CH_{arom}), 13,04 (s, 1 H, NH) ; RMN ¹³C (DMSO) δ 14,1 (1-CH₃), 38,5 (1-CH₃), 111,2, 113,7, 118,5 (3-CH_{arom}), 108,9, 126,7, 134,4, 150,1 (4-C_{arom}), 164,0, 164,7 (2-C).

Exemple 8 : Synthèse de methyl 2-[2-hydroxy-5-(methanesulfonamido)phenyl]-3-oxo-heptanoate



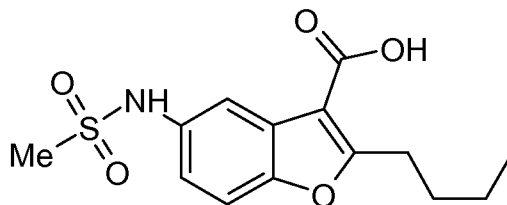
Agiter à 20 °C ± 3°C le mélange contenant 2 g (10,8 mmoles) de *p*-quinone monométhanesulfonimide et 1,88 g (1,1 Eq) de 3-oxoheptanoate de méthyle dans 50 ml de 1,4-dioxane puis ajouter 50 mg de méthylate de sodium (poudre) et maintenir sous agitation pendant 30 min. Filtrer le milieu réactionnel et reprendre le résidu par 40 ml d'acétone.

RMN ¹H (DMSO) δ 0,79 (t, 3H, CH₃), 1,18 (m, 2H, CH₂), 1,42 (quintuplet, 2H, CH₂), 2,49 (m, 2H, CH₂), 2,84 (s, 3H, CH₃), 3,65 (s, 3H, CH₃), 5,16 (s, 3H, CH₃), 6,83 (d, 1H, CH_{arom}), 6,97 (d, 1H, CH_{arom}), 7,03 (dd, 1H, CH_{arom}), 9,22, 9,85 (2 s larges, 2 H, NH et OH) ; RMN ¹³C (DMSO) δ 13,5 (1-CH₃), 21,3 (1-CH₂), 25,1 (1-CH₂), 38,2 (1-CH₃), 40,6 (1-CH₂), 52,1 (1-CH et 1-CH₃O), 115,5, 123,4, 123,9 (3-CH_{arom}), 120,2, 128,8, 152,3 (3-C_{arom}), 168,9,

204,0 (2-CO).

Exemple 9 :

- Synthèse de l'acide 2-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofuran-3-carboxylique (ou 2-butyl-5-(methanesulfonamido)benzofuran-3-carboxylic acid) selon une méthode I**

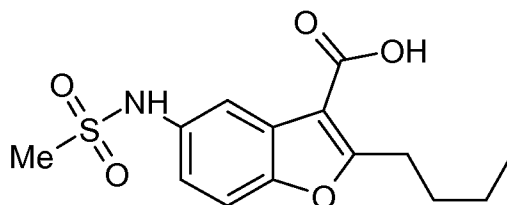


- Ajouter à 20 ml de la solution à base d'acétone obtenu à l'issu de l'**exemple 8**, 70 ml d'acétone et 57,5 ml d'acide chlorhydrique à 36%. Porter à reflux ce mélange pendant 5 heures puis concentrer sous vide. Le résidu est agité pendant une heure en présence de 220 ml d'une solution de soude à 10% (pH = 13-14) puis extrait par 3 fois avec 10 ml de DCM et pour finir précipité par une solution d'HCl à 36 %. 1,1 g d'acide 2-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofuran-3-carboxylique brut sont obtenus.

Rendement : 66,4 % en poids

- RMN ¹H (DMSO) δ 0,90 (t, 3H, CH₃), 1,33 (sextuplet, 2H, CH₂), 1,69 (quintuplet, 2H, CH₂), 2,91 (s, 3H, CH₃), 3,15 (t, 2H, CH₂), 7,56 (d, 1H, CH_{arom}), 7,21 (dd, 1H, CH_{arom}), 7,83 (d, 1H, CH_{arom}), 9,61 (s, 1 H, NH) ; RMN ¹³C (DMSO) δ 13,4 (1-CH₃), 21,6 (1-CH₂), 26,9 (1-CH₂), 29,3 (1-CH₂), 38,5 (1-CH₃), 115,5, 123,4, 123,9 (3-CH_{arom}), 108,7, 126,7, 134,3, 150,2 (4-C_{arom}), 164,6, 167,4 (1-C-O et 1-C=O).

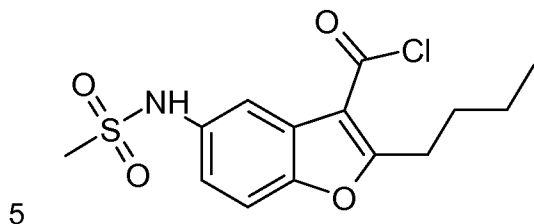
- Synthèse de l'acide 2-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofuran-3-carboxylique (ou 2-butyl-5-(methanesulfonamido)benzofuran-3-carboxylic acid) selon une méthode II**



- Effectuer le couplage dans les mêmes conditions que précédemment (**exemple 8**) et après filtration du milieu réactionnel rester dans le dioxane pour effectuer la cyclisation. Ajouter dans les mêmes proportions l'acide chlorhydrique et maintenir 1 h 30, à une température de 50 °C. Concentrer sous vide et reprendre le résidu avec NaOH 10%, agiter à 25°C pendant 21h puis précipiter le produit par ajout d'HCl à 36 %. 1,5 g d'acide 2-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofuran-3-carboxylique brut sont obtenus.

Rendement massique : 89,2 % en poids.

Exemple 10: Synthèse du 2-butyl-5-(methanesulfonamido)benzofuran-3-carbonyl chloride



7 g (22,48 mmoles) de l'acide 2-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofuran-3-carboxylique sont dissous dans 50 g de chlorure de thionyle et agités 3 heures à 20-25°C puis 30 minutes à reflux (79°C). Le milieu réactionnel est ensuite concentré à sec sous pression
 10 réduite et le résidu (8,8 g) est repris par 46,2 g de DCE anhydre (masse totale 55 g).

Préparation de l'échantillon

Prélever sous agitation 2 gouttes de milieu réactionnel et diluer avec 1.5 ml de MeOH + 0.5 ml CH₃CN

15 - Colonne : Xterra RP18 3.5µm, 100mm*4.6mm.

- Phase mobile :

A - Tampon KH₂PO₄ 0.01M

B – Acétonitrile

- Débit : 1,0ml/ min.

20 - Gradient :

Temps (min) % de A % de B

0 80 20

15 25 75

25 25 75

25 27 80 20

37 80 20

- Détecteur : UV à 226 nm

- Injection : 10µl de produit dans Dioxane/H₂O (95/5)

- Rétention :

30 Temps de rétention Produits

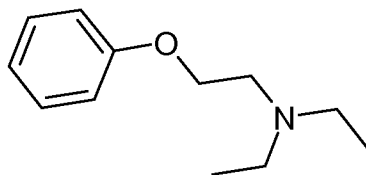
2.6 min *p*-méthanesulfonamidophénol

3.4 min *p*-quinone monométhanesulfonimide

10.6 min dronedarone hydrochloride

11.3 min 2-butyl-5-(methanesulfonamido)benzofuran-3-carbonyl chloride

EXEMPLE 11: Synthèse du chlorhydrate de *N,N*-diéthyl-*N*-(phénoxyéthyl)amine (ou *N,N*-diéthyl-2-phénoxy-ethanamine)



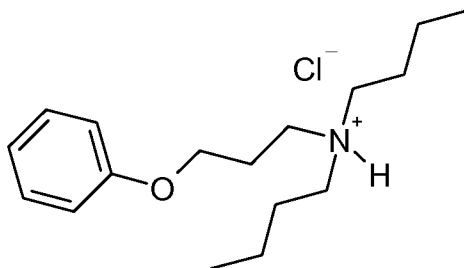
- 5 Sur un mélange contenant 50 g (0,531 mole) de phénol et 46,3 g (1,158 mole ; 2,2 Eq) de NaOH dans 270 ml d'eau, couler lentement (pendant 55 min environ) une solution de 108,5 g (0,630 mole; 1,2 Eq) de chlorhydrate de *N*-(2-chloroéthyl)-*N,N*-diéthylamine dans 65 ml d'eau. Agiter pendant 3H30 min à 20°C, puis 45 min à 55°C. Décanter et laver l'huile surnageante diluée dans 100 ml de DCE avec (i) 100 ml de soude 2,5 ‰ puis
- 10 (ii) avec 100ml de soude 5 %. Sécher sur sulfate de sodium puis concentrer. 81,4 g de *N,N*-diéthyl-*N*-(phénoxyéthyl)amine brut sont obtenus.

Rendement massique : 79,3 % en poids

- RMN ¹H (DMSO) δ 1,08 (t, 6H, 2-CH₃), 2,64 (q, 4 H, 2-CH₂), 2,88 (t, 2 H, CH₂-N), 4,05 (t, 2 H, CH₂-O), 6,92 (m, 3 H, CH_{arom}), 7,27 (m, 2 H, CH_{arom}) ; RMN ¹³C (DMSO) δ 12,0 (2-CH₃), 47,9 (2-CH₂-N), 51,8 (1-CH₂), 66,5 (1-CH₂-O), 114,6, 120,7, 129,4 (5-CH_{arom}), 158,9 (1-C_{arom}-O).
- 15

- Le chlorhydrate de *N,N*-diéthyl-*N*-(phénoxyéthyl)amine est formé en dissolvant 35 g (0,181 mole) de l'*N,N*-diéthyl-*N*-(phénoxyéthyl)amine précédente dans 450 ml de MTBE anhydre, puis en faisant barboter 7 g (0,181 mole) d'acide chlorhydrique gazeux dans le
- 20 milieu. Le précipité formé est isolé par filtration et séché en étuve ventilée à 55°C pendant 3 H et conduit à 40 g de chlorhydrate de *N,N*-diéthyl-*N*-(phénoxyéthyl)amine.

EXEMPLE 12: Synthèse du chlorhydrate de chlorhydrate de *N,N*-dibutyl-*N*-(3-phénoxypropyl)amine (ou dibutyl(3-phénoxypropyl)ammonium chloride)



25

Procéder de la même manière que précédemment (**exemple 13**) à partir de 138 g (1,466 mole ; 1,15 Eq) de phénol, 109,5 g (2,738 mole ; 2,15 Eq) de NaOH, 530 ml d'eau distillée, 308,9 g (1,275 mole ; 1 Eq) de chlorhydrate de *N*-(3-chloropropyl)-*N,N*-

dibutylamine. Porter le mélange au reflux pendant 16 H. Décantier l'huile formée et laver avec 500 ml d'eau puis diluer avec 500 ml de MTBE et laver avec 500 ml d'HCl à 2 %. La phase de MTBE est concentrée sous vide et l'huile est séchée par distillation azéotropique avec du DCM. 307,1 g de dérivé *N,N*-dibutyl-*N*-(3-phénoxypropyl)amine

5 brut sont obtenus.

Rendement massique : 91,4 % en poids.

Agiter 297,3 g (1,13 mole) de la *N,N*-dibutyl-*N*-(3-phénoxypropyl)amine précédemment isolée dans 600 ml de DCE et couler, à 20°C, 148,9 g (1,469 moles ; 1,3 Eq) d'HCl à 36 %. Agiter pendant 1 H à cette température et sécher par distillation azéotropique avec du DCE jusqu'à obtenir une teneur en eau $\leq 0,01$ % puis concentrer sous vide. 363,1 g de chlorhydrate de chlorhydrate de *N,N*-dibutyl-*N*-(3-phénoxypropyl)amine sont obtenus.

Titre : 93,7 % (Rdt 100 %).

RMN ^1H (DMSO) δ 0,93 (t, 6H, 2-CH₃), 1,36 (sextuplet, 4 H, 2-CH₂), 1,77 (m, 4 H, 2-CH₂), 2,33 (m, 2 H, CH₂), 2,98 (m, 4 H, 2-CH₂-N), 3,19 (m, 2 H, CH₂-N), 4,04 (t, 2 H, CH₂-O), 6,82, 6,93, 7,24 (m, 5 H, CH_{arom}) ; RMN ^{13}C (DMSO) δ 13,6 (2-CH₃), 20,2 (2-CH₂), 23,8 (1-CH₂), 25,0 (2-CH₂), 50,4 (1-CH₂-N), 52,5 (2-CH₂-N), 64,7 (1-CH₂-O), 114,4, 121,4, 129,6, (5-CH_{arom}), 158,1 (1-C_{arom}-O).

Exemple 13 : Synthèse de la Dronédarone Couplage par réaction de Friedel et Crafts du 2-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofuran-3- chlorure d'acide avec le chlorhydrate de *N,N*-dibutyl-*N*-(3-phénoxypropyl)amine

Introduire sur la totalité (55 g) du milieu réactionnel précédent de l'**Exemple 10**, 7,34 g (22,5 mmoles) du chlorhydrate de *N,N*-dibutyl-*N*-(3-phénoxypropyl)amine et 40 g de DCE. Le mélange est refroidi entre 0 et 5°C et 12 g (4 Eq) d'AlCl₃ sont additionnés. Agiter à 20-25°C pendant 4 heures puis hydrolyser le milieu réactionnel en le coulant sur 75 ml d'eau entre 0 et 5°C. La phase organique est lavée 2 fois avec 75 ml d'eau, filtrée, puis de nouveau lavée par 75 ml d'eau et concentrée sous pression réduite. 6,8 g de produit brut sont Obtenus.

Le produit brut est purifié par dissolution dans 50 ml de DCE et lavé par 40 ml de soude à 10% et 50 ml d'eau et pour finir le produit brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur silice, éluant acétate d'éthyle(90v)/méthanol(10v). 2,2 g de Dronédarone sont obtenus à 94,6 % de pureté.

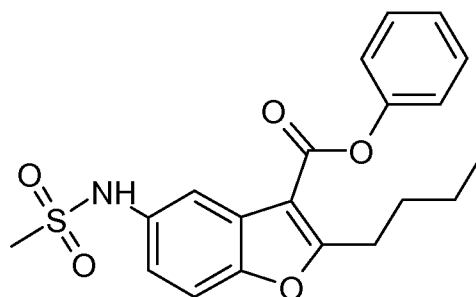
Rendement massique : 16,6 % en poids.

RMN ^1H (DMSO) δ 0,83 (t, 3 H, CH₃), 0,85 (t, 6 H, 2-CH₃), 1,20 à 1,50 (massif, 6 H, 3-CH₂), 1,69 (m, 2H, CH₂), 1,90 (m, 2 H, CH₂), 2,40 (m, 4 H, 2-CH₂-N), 2,57 (m, 2 H, CH₂-N), 2,80 (t, 2 H, CH₂), 2,87 (s, 3 H, CH₃-S), 4,06 (t large, 2 H, CH₂-O), 6,92 (d, 2 H, CH_{arom}), 7,25, 7,34, 7,39 (m, 3 H, CH_{arom}), 7,78 (d, 2 H, CH_{arom}), 12,19 (s, 1 H, NH) ; RMN

^{13}C (DMSO) δ 13,7 (1-CH₃), 14,1 (2-CH₃), 20,7 (2-CH₂), 26,9, 28,0 (2-CH₂), 30,0 (1-CH₂), 29,2 (2-CH₂), 38,9 (1-CH₃-S), 53,9 (2-CH₂-N), 50,3 (1-CH₂-N), 66,6 (1-CH₂-O), 114,3, 131,7 (4-CH_{arom}), 111,7, 115,6, 120,2 (3-CH_{arom}), 116,8, 128,1, 132,8 (3-C_{arom}), 131,3 (1-C_{arom}-N), 151,8, 163,3, 165,7 (3-C_{arom}-O), 190,4 (1-CO).

5

Exemple 14 : Synthèse du 2-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofuran-3-carboxylate de phényle (ou phenyl 2-butyl-5-(methanesulfonamido)benzofuran-3-carboxylate)



- 10 Dans un réacteur de 250 ml contenant, sous forme de résidu solide, le chlorure d'acide de l'**exemple 10**, introduire successivement sous azote la solution suivante : 3,53 g de Phénol (1,2 Eq) et 50 ml de CH₂Cl₂ (anhydre), Le milieu se dissout progressivement. Rincer la coulée par 50 ml de CH₂Cl₂ (anhydre)..

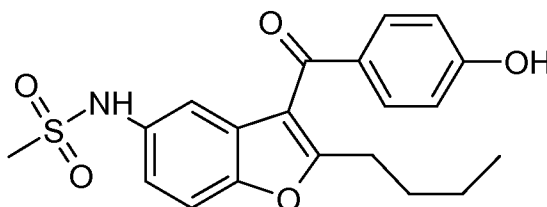
Couler sur le milieu réactionnel à 30-35°C la solution suivante : 2,47 g de pyridine (1 Eq),

- 15 25 ml de dichlorométhane (anhydre) . Extraire le milieu réactionnel avec le mélange : 6,3 g d'HCl (36%) et 100 ml de H₂O (distillée). Agiter 15 min puis décanter. Laver en suite la phase organique avec : 50 ml d'H₂O et 30 g de NaOH 3% environ. Laver encore la phase organique avec : 50 ml d'H₂O puis concentrer et ajouter pour précipiter le produit : 100 ml de cyclohexane. Concentrer sous vide à 20 - 25°C pour éliminer progressivement le
- 20 DCM . Filtrer le mélange. 14,4 g de résidu huileux sont Obtenus à purifier.

Titre calculé (si rendement 100% en tenant compte de la Pureté organique obtenu par HPLC) = 84 %

Même méthode analytique que pour l'exemple 10

- 25 **Exemple 15 : Synthèse du N-[2-butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)benzofuran-5-yl]methanesulfonamide selon une réaction de Fries**



Dans un quadricol de 100 ml introduire 4 g de 2-butyl-5-méthanesulfonamido-benzofurane-3-carboxylate de phényle et 40 ml de Chlorobenzene. Agiter jusqu'à dissolution totale, puis ajouter 4,1 g d' AlCl_3 (4 Equivalents) et chauffer à 95°C pendant 17 heures. Refroidir le milieu réactionnel à $20-25^\circ\text{C}$ et le diluer avec : 40 ml de CH_2Cl_2 .

- 5 Hydrolyser le mélange obtenu en le coulant sans dépasser 35°C sur 80 ml d' H_2O . Agiter à $20-25^\circ\text{C}$ jusqu'à disparition des gommes puis décanter. Laver une nouvelle fois la phase organique avec 80 ml d' H_2O . Ajouter sur la phase organique 50 ml d' H_2O et ajuster le pH à 12.5 par ajout de : 2,3 g de NaOH (30%). Agiter à $20-25^\circ\text{C}$ puis décanter
Ramener la phase aqueuse à pH acide par ajout de 1,6 g d'HCl (36%), ajouter 40 ml de
- 10 CH_2Cl_2 agiter puis décanter.

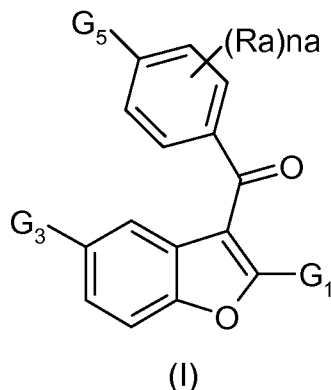
Après concentration de la phase organique 2.3 g de résidu solide sont obtenus et purifiés par chromatographie flash et donnent *1.09 g de l'intermédiaire désiré (Isomère para)*

Rendement = 27,3 %

Même méthode analytique que pour l'exemple 10.

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse d'un dérivé céto benzofurane, sous forme (i) d'acide, (ii) de base, (iii) de sel d'addition à un acide ou à une base, (iv) d'hydrate ou (v) de solvate, 5 avantageusement la dronédarone ou son sel de chlorhydrate, ledit dérivé céto benzofurane étant de formule (I) suivante :



dans laquelle,

- G1** représente un groupement (i) alkyle, linéaire ou ramifié, (ii) halogénoalkyle, (iii) 10 cycloalkyle, (iv) aryle, substitué ou non substitué, (v) alcène ou (vi) alcyne;

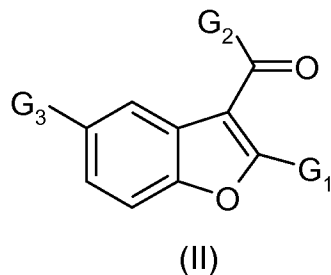
G3 représente (i) un groupement $\text{-NHSO}_2\text{Rc}$ ou (ii) un groupement -NHRc , où **Rc** représente (a) un groupement alkyle, linéaire ou ramifié, (b) un groupement cycloalkyle ou (c) un groupement aryle, substitué ou non substitué;

- G5** représente un atome d'halogène ou un groupement -ORb où **Rb** représente 15 un atome d'hydrogène, un groupement alkyle, halogénoalkyle, aryle, arylalkyle, hétéroaryle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle ou un groupement $\text{-alkylèneaminoalkyle}$;

Ra représente un substituant choisi parmi l'atome d'hydrogène, les atomes d'halogène, les groupements alkyle, halogénoalkyle, alcoxy et alcoxyalkyle,

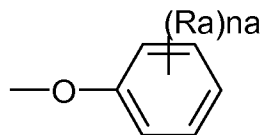
na est un indice égale à 0, 1, 2, 3 ou 4,

- 20 ledit procédé comprenant une réaction de réarrangement de Fries, ladite réaction ayant lieu à partir d'un intermédiaire de formule (II)



dans laquelle les groupements **G1** et **G3** sont tels que définis ci-dessus et dans laquelle le groupement **G2** est choisi parmi les groupements suivants

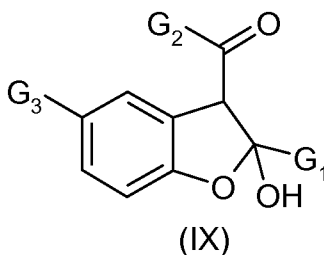
39



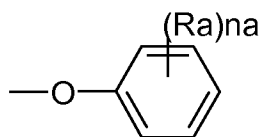
dans lesquels le phényle est éventuellement substitué en position ortho et/ou méta, mais jamais en position para, par ledit radical **Ra**, avec **Ra** et **na** tels que définis ci-dessus.

5

2. Procédé selon la revendication 1 en ce que ledit composé de formule (II) est préparé par déshydratation d'un composé de formule (IX) :

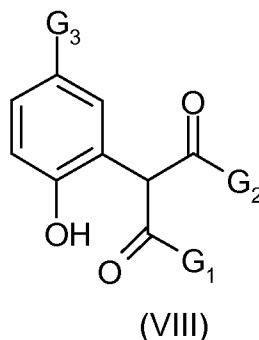


dans laquelle, G_1 et G_3 sont tels que définis pour le céto benzofurane de formule (I) selon la revendication 1 et dans laquelle le groupement **G2** est choisi parmi les groupements suivants



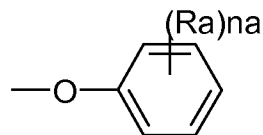
dans lesquels le phényle est éventuellement substitué en position ortho et/ou méta, mais jamais en position para, par ledit radical **Ra**, avec **Ra** et **na** tels que définis pour le céto benzofurane (I) selon la revendication 1.

3. Procédé selon la revendication 2 caractérisé en ce que ledit composé de formule (IX) est préparé par une réaction de cyclisation d'un composé de formule (VIII) :



dans laquelle, G_1 et G_3 sont tels que définis pour le céto benzofurane de formule (I) selon la revendication 1 et dans laquelle le groupement **G2** est choisi parmi les groupements suivants

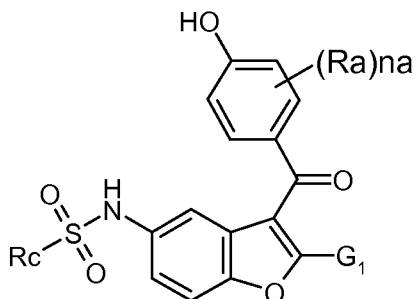
40



dans lesquels le phényle est éventuellement substitué en position ortho et/ou méta, mais jamais en position para, par ledit radical **Ra**, avec **Ra** et **na** tels que définis pour le céto benzofurane (I) selon la revendication 1.

5

4. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le composé de formule (I) pour laquelle G3 représente $\text{-NH-SO}_2\text{-Rc}$ et G5 représente ORb est préparé par substitution nucléophile d'un composé de formule RbX avec X est un atome d'halogène et Rb tel que défini dans la revendication 1 sur un composé de formule (12) :



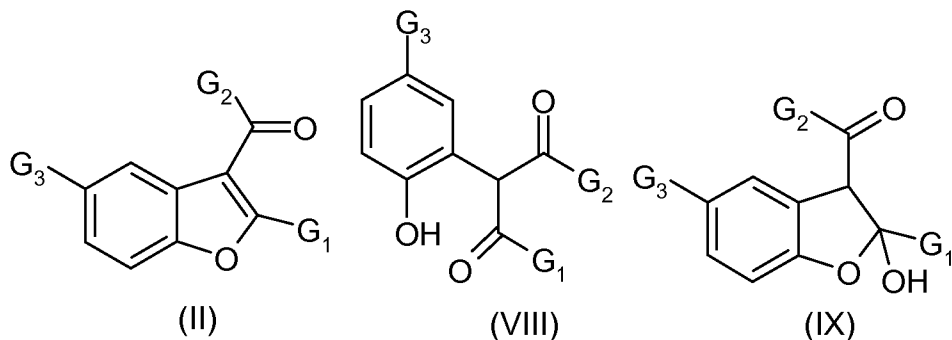
(12)

10

dans laquelle, **G1**, **Ra**, **Rc** et **na** sont tels que définis pour le céto benzofurane (I) selon la revendication 1.

5. Composés de formule (II), (VIII) et (IX), sous forme de base, ou de sels pharmaceutiquement acceptables d'addition à des acides organiques ou inorganiques, lesdits composés (II), (VIII) et (IX) étant de formule suivante :

15



(II)

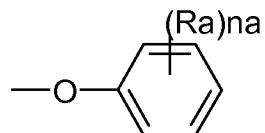
(VIII)

(IX)

dans lesquelles, G1 et G3 sont tels que définis pour le céto benzofurane de formule (I) selon la revendication 1 et dans lesquelles le groupement **G2** est choisi parmi les groupements suivants

20

41

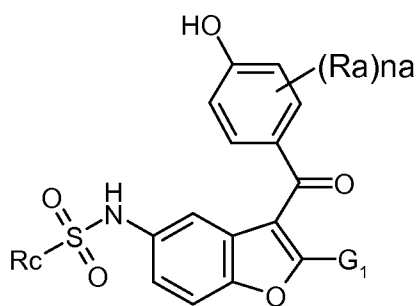


dans lesquels le phényle est éventuellement substitué en position ortho et/ou méta, mais jamais en position para, par ledit radical **Ra**, avec **Ra** et **na** tels que définis pour le céto benzofurane (I) selon la revendication 1.

5

6. Composé de formule (12) sous forme de base, ou de sels pharmaceutiquement acceptables d'addition à des acides organiques ou inorganiques, ledit composé étant de formule suivante :

10



(12)

dans laquelle **G1**, **Ra**, **Rb**, **Rc** et **na** sont tels que définis pour le céto benzofurane (I) selon la revendication 1.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/050607

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D307/80 C07D307/84
 ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 471 609 A1 (SANOFI SA [FR]; SANOFI PHARMA NV SA [BE]) 19 February 1992 (1992-02-19) cited in the application page 7, line 20 - page 17, line 45; claims 1,10-13; examples 1,3 -----	1-6
A	WO 02/48132 A1 (SANOFI-SYNTHELABO [FR]; FINO NOEL [FR]; LEROY CORINNE [FR]) 20 June 2002 (2002-06-20) claim 9; examples 1-5 -----	1-6
X	WO 2009/044143 A2 (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 9 April 2009 (2009-04-09)	6
A	the whole document page 32, line 29 - page 33, line 19; claim 24; compound XXX ----- -/--	1-5



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2012

Date of mailing of the international search report

05/07/2012

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ladenburger, Claude

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2012/050607

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ROGER ADAMS AND LEROY WHITAKER: "Quinone imides. XXXIX. Adducts of quinone monoimides and conversion of active methylene adducts to benzofurans", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 78, no. 3, 1956, pages 658-663, XP002550683, compounds II,VI -----	5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/050607

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)		Publication date
EP 0471609	A1	19-02-1992	AT	145645 T		15-12-1996
			AU	648569 B2		28-04-1994
			BR	9103354 A		05-05-1992
			CA	2047773 A1		07-02-1992
			CZ	288527 B6		11-07-2001
			DE	69123304 D1		09-01-1997
			DE	69123304 T2		12-06-1997
			DK	0471609 T3		26-05-1997
			EP	0471609 A1		19-02-1992
			ES	2096639 T3		16-03-1997
			FI	913704 A		07-02-1992
			FR	2665444 A1		07-02-1992
			GR	3022593 T3		31-05-1997
			HK	1000108 A1		28-11-1997
			HU	211656 A9		28-12-1995
			HU	218271 B		28-07-2000
			IE	912595 A1		12-02-1992
			IL	98991 A		08-12-1995
			JP	2795759 B2		10-09-1998
			JP	4316554 A		06-11-1992
			MA	22249 A1		01-04-1992
			NO	913033 A		07-02-1992
			NZ	239232 A		26-10-1993
			OA	9513 A		15-11-1992
			PL	291334 A1		19-10-1992
			PT	98576 A		30-06-1992
			RU	2095357 C1		10-11-1997
			SG	49205 A1		18-05-1998
			SK	283527 B6		11-09-2003
			US	5223510 A		29-06-1993
			ZA	9105934 A		31-03-1993

WO 0248132	A1	20-06-2002	AR	032377 A1		05-11-2003
			AT	266016 T		15-05-2004
			AU	1722602 A		24-06-2002
			BR	0116067 A		28-10-2003
			CA	2429422 A1		20-06-2002
			CN	1479735 A		03-03-2004
			CZ	20031610 A3		13-08-2003
			DE	60103182 D1		09-06-2004
			DE	60103182 T2		04-05-2005
			DK	1343777 T3		16-08-2004
			EP	1343777 A1		17-09-2003
			ES	2220666 T3		16-12-2004
			FR	2817864 A1		14-06-2002
			HK	1055955 A1		07-01-2005
			HR	20030472 A2		30-04-2005
			JP	4236926 B2		11-03-2009
			JP	2004526681 A		02-09-2004
			MX	PA03005222 A		26-03-2004
			PL	364767 A1		13-12-2004
			PT	1343777 E		31-08-2004
			SK	7282003 A3		07-10-2003
			TR	200401755 T4		23-08-2004
			US	2004048921 A1		11-03-2004
			WO	0248132 A1		20-06-2002

WO 2009044143	A2	09-04-2009	CN	101861308 A		13-10-2010

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2012/050607

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		CN 102382086 A	21-03-2012
		EP 2200993 A2	30-06-2010
		EP 2388256 A1	23-11-2011
		JP 2010540608 A	24-12-2010
		US 2010292319 A1	18-11-2010
		WO 2009044143 A2	09-04-2009

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/050607

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D307/80 C07D307/84
ADD.

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)
C07D

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 cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP 0 471 609 A1 (SANOFI SA [FR]; SANOFI PHARMA NV SA [BE]) 19 février 1992 (1992-02-19) cité dans la demande page 7, ligne 20 - page 17, ligne 45; revendications 1,10-13; exemples 1,3 -----	1-6
A	WO 02/48132 A1 (SANOFI-SYNTHELABO [FR]; FINO NOEL [FR]; LEROY CORINNE [FR]) 20 juin 2002 (2002-06-20) revendication 9; exemples 1-5 -----	1-6
X	WO 2009/044143 A2 (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 9 avril 2009 (2009-04-09)	6
A	le document en entier page 32, ligne 29 - page 33, ligne 19; revendication 24; composé XXX -----	1-5
	-/-	



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 international 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 international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international 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 internationale a été effectivement achevée

18 juin 2012

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05/07/2012

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

Ladenburger, Claude

Cadre n° II Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 2 de la première feuille)

Le rapport de recherche internationale n'a pas été établi en ce qui concerne certaines revendications conformément à l'article 17.2)a) pour les raisons suivantes :

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration chargée de la recherche internationale n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir :
2. ☐ Les revendications n^{os} parce qu'elles se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier :
3. ☐ Les revendications n^{os} parce qu'elles sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre n° III Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 3 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☐ Comme toutes les taxes additionnelles exigées ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☒ Comme toutes les revendications qui se prêtent à la recherche ont pu faire l'objet de cette recherche sans effort particulier justifiant des taxes additionnelles, l'administration chargée de la recherche internationale n'a sollicité le paiement d'aucunes taxes de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os} :
4. ☐ Aucune taxes additionnelles demandées n'ont été payées dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os} :

- Remarque quant à la réserve**
- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant et, le cas échéant, du paiement de la taxe de réserve.
- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant mais la taxe de réserve n'a pas été payée dans le délai prescrit dans l'invitation.
- ☐ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2012/050607

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	ROGER ADAMS AND LEROY WHITAKER: "Quinone imides. XXXIX. Adducts of quinone monoimides and conversion of active methylene adducts to benzofurans", JOURNAL OF THE AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, vol. 78, no. 3, 1956, pages 658-663, XP002550683, composés II,VI -----	5

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/050607

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)		Date de publication
EP 0471609	A1	19-02-1992	AT	145645 T	15-12-1996
			AU	648569 B2	28-04-1994
			BR	9103354 A	05-05-1992
			CA	2047773 A1	07-02-1992
			CZ	288527 B6	11-07-2001
			DE	69123304 D1	09-01-1997
			DE	69123304 T2	12-06-1997
			DK	0471609 T3	26-05-1997
			EP	0471609 A1	19-02-1992
			ES	2096639 T3	16-03-1997
			FI	913704 A	07-02-1992
			FR	2665444 A1	07-02-1992
			GR	3022593 T3	31-05-1997
			HK	1000108 A1	28-11-1997
			HU	211656 A9	28-12-1995
			HU	218271 B	28-07-2000
			IE	912595 A1	12-02-1992
			IL	98991 A	08-12-1995
			JP	2795759 B2	10-09-1998
			JP	4316554 A	06-11-1992
			MA	22249 A1	01-04-1992
			NO	913033 A	07-02-1992
			NZ	239232 A	26-10-1993
			OA	9513 A	15-11-1992
			PL	291334 A1	19-10-1992
			PT	98576 A	30-06-1992
			RU	2095357 C1	10-11-1997
			SG	49205 A1	18-05-1998
			SK	283527 B6	11-09-2003
			US	5223510 A	29-06-1993
			ZA	9105934 A	31-03-1993

WO 0248132	A1	20-06-2002	AR	032377 A1	05-11-2003
			AT	266016 T	15-05-2004
			AU	1722602 A	24-06-2002
			BR	0116067 A	28-10-2003
			CA	2429422 A1	20-06-2002
			CN	1479735 A	03-03-2004
			CZ	20031610 A3	13-08-2003
			DE	60103182 D1	09-06-2004
			DE	60103182 T2	04-05-2005
			DK	1343777 T3	16-08-2004
			EP	1343777 A1	17-09-2003
			ES	2220666 T3	16-12-2004
			FR	2817864 A1	14-06-2002
			HK	1055955 A1	07-01-2005
			HR	20030472 A2	30-04-2005
			JP	4236926 B2	11-03-2009
			JP	2004526681 A	02-09-2004
			MX	PA03005222 A	26-03-2004
			PL	364767 A1	13-12-2004
			PT	1343777 E	31-08-2004
			SK	7282003 A3	07-10-2003
			TR	200401755 T4	23-08-2004
			US	2004048921 A1	11-03-2004
			WO	0248132 A1	20-06-2002

WO 2009044143	A2	09-04-2009	CN	101861308 A	13-10-2010

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2012/050607

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		CN 102382086 A	21-03-2012
		EP 2200993 A2	30-06-2010
		EP 2388256 A1	23-11-2011
		JP 2010540608 A	24-12-2010
		US 2010292319 A1	18-11-2010
		WO 2009044143 A2	09-04-2009

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDICUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-5

procédés de préparation des composés de formule I,
intermédiaires de formules II, VIII et IX

2. revendication: 6

composés de formule 12
