



(51) Classification internationale des brevets :
C07D 307/80 (2006.01) A61K 31/343 (2006.01)
C07C 251/16 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
C07C 39/04 (2006.01)

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/051751

(22) Date de dépôt international :
20 juillet 2011 (20.07.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1055951 21 juillet 2010 (21.07.2010) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) :
SANOFI [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : BAILLY, Frédéric [FR/FR]; c/o Sanofi, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). BON, Xavier [FR/FR]; c/o Sanofi, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). VAYRON, Philippe [FR/FR]; c/o Sanofi, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(74) Mandataire : ROMANOWSKI, Caroline; c/o sanofi-aventis, Département Brevets, 174 avenue de France, F-75013 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, RO, RS, RU, 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, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasién (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).

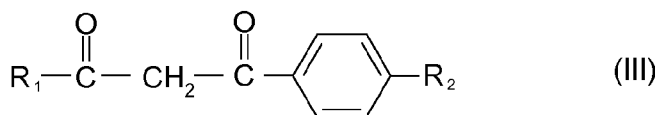
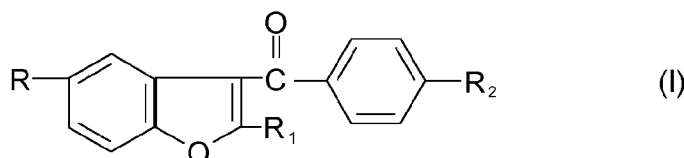
Déclarations en vertu de la règle 4.17 :

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

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : PROCESS FOR PREPARING BENZOFURAN DERIVATIVES SUBSTITUTED AT POSITION 5

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE BENZOFURANE SUBSTITUES EN POSITION 5



(57) Abstract : The invention relates to a process for preparing benzofuran derivatives of general formula I, in which R represents a nitro or ester-COOR' group, where R' represents an alkyl group, R₁ represents hydrogen or an alkyl group and R₂ represents hydrogen, a halogen, a hydroxyl, haloalkyl, alkyl, alkoxy, dialkylaminoalkoxy or dialkylaminoalkyl group: by coupling the hydroxylamine with a diketone of general formula III: in order to form an oxime that is then cyclized by heating in order to form the desired compound.

(57) Abrégé : L' invention se rapporte à un procédé de préparation de dérivés de benzofurane de formule générale I, dans laquelle R représente un groupe nitro ou ester-COOR', où R' représente un groupe alkyle, R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R₂ représente l'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxyle, haloalkyle, alkyle, alkoxy dialkylaminoalkoxy ou dialkylaminoalkyle : par couplage de l' hydroxylamine avec une dicétone de formule générale III : pour former une oxime que l'on cyclise ensuite par chauffage pour former le composé désiré.



WO 2012/010802 A1



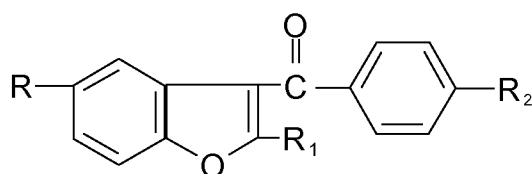
Publiée :

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

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE BENZOFURANE
SUBSTITUES EN POSITION 5

5 La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à la préparation de dérivés de benzofurane substitués en position 5.

L'invention concerne un procédé pour la préparation
10 de dérivés de benzofurane substitués en position 5 de formule générale :

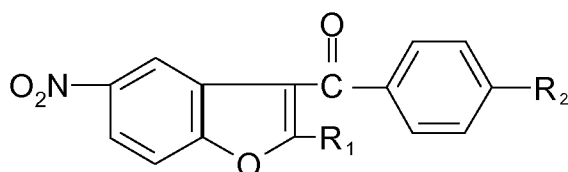


15

I

dans laquelle R représente un groupe nitro ou ester - COOR' où R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R₁ représente l'hydrogène ou un groupe
20 alkyle et R₂ représente l'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxyle, haloalkyle, alkyle, alkoxy, dialkylaminoalkoxy ou dialkylaminoalkyle.

Plus précisément, l'invention concerne un procédé
25 pour la préparation de composés de formule (I) dans laquelle R représente un groupe nitro, ces composés de formule (I) sont appelés dérivés de 5-nitro-benzofurane de formule générale I' :



30

I'

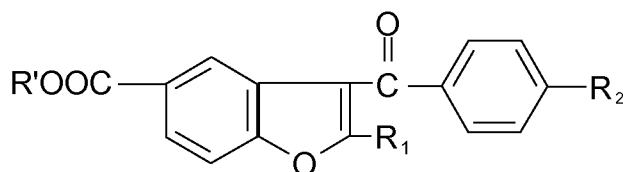
2

dans laquelle R représente un groupe nitro, R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R₂ représente l'hydrogène, un halogène, un groupe alkyle, alkoxy ou dialkylaminoalkoxy.

5

Plus précisément, l'invention concerne un procédé pour la préparation de composés de formule (I) dans laquelle R représente un groupe ester -COOR', ces composés de formule (I) sont appelés dérivés de benzofurane substitués en position 5 de formule générale I'' :

15



I''

dans laquelle R représente un ester -COOR' où R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R₁ représente un groupe alkyle et R₂ représente l'hydrogène, un groupe hydroxyle, haloalkyle, dialkylaminoalkoxy ou dialkylaminoalkyle.

25

Dans les formule I, I', I'' ci-dessus :

30

- R₁ représente en particulier un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₈ notamment un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄ tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle ou encore un groupe phényle substitué ou non substitué,
- R₂ représente en particulier chlore, brome ou iode ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en

3

C₁-C₈ notamment un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄ tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle ; un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, en C₁-C₈ notamment un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄ tel que méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy ou tert-butoxy ; un groupe dialkylaminoalkyle ou encore un groupe dialkylaminoalkoxy dans lequel chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₈ et le groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₈ notamment dans lequel chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₄ tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle et le groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₄ tel que méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy ou tert-butoxy,

- R' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C₁-C₄ tel que iso-propyle.

Selon un mode de réalisation, R₁ représente n-butyle et R₂ représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy.

Selon un mode de réalisation, R₁ représente n-butyle et R₂ représente 3-(di-n-butylamino)-propyle.

Les composés de formule I ci-dessus et plus précisément ceux de formule I' sont, pour la plupart, des composés décrits dans le brevet EP 0 471 609 où ils sont présentés comme des produits intermédiaires pour la préparation finale de dérivés aminoalkoxybenzoyl-benzofurane utiles pour leurs applications thérapeutiques dans le domaine cardiovasculaire.

Parmi ces dérivés aminoalkoxybenzoyl-benzofurane, le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-

4

benzoyl}-5-méthanesulfonamido-benzofurane, communément dénommé dronédarone, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables s'est montré particulièrement intéressant notamment comme agent
5 antiarythmique.

On a rapporté dans la demande de brevet WO 2009/044143 et dans le brevet EP 0 471 609 différentes étapes de procédé qui, combinées entre elles, permettent

10 au départ de la 4-hydroxyacétophénone d'accéder au 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-nitro-benzofurane (ci-après dénommé Composé A), intermédiaire particulièrement intéressant pour préparer la dronédarone. Selon ce procédé, la suite de
15 réactions ci-dessous peut être envisagée:

a) couplage de la 4-hydroxy-acétophénone avec le valérate d'éthyle en présence d'un alcoolate de métal alcalin (rendement: 65%),

b) cyclisation de la 1-(4-hydroxyphényl)-1,3-heptanedione ainsi obtenue, avec la O-(4-nitrophényl)-hydroxylamine pour former le 2-n-butyl-3-(4-hydroxybenzoyl)-5-nitro-benzofurane (rendement: 69%).
20

Ces étapes sont décrites dans la demande de brevet WO 2009/044143.

25 c) éthérification du dérivé 5-nitro-benzofurane ainsi formé, avec le 1-chloro-3-(di-n-butylamino)-propane pour former le Composé A (rendement: 88,76%).

Cette étape est décrite dans le brevet EP 0 471 609.

30 Par conséquent, le Composé A n'a pas pu être obtenu, avec un rendement global supérieur à 39%, au départ de la 4-hydroxy-acétophénone et selon la combinaison d'étapes rapportée ci-dessus.

5

La recherche d'un procédé de préparation capable de fournir ce Composé A au départ de la 4-hydroxyacétophénone et selon des rendements globaux significativement supérieurs à ceux fournis par l'état de la technique reste par conséquent d'un intérêt incontestable.

Or, on a maintenant trouvé que le Composé A peut être synthétisé avec des rendements globaux d'au moins 56% au départ de la 4-hydroxy-acétophénone moyennant une combinaison d'étapes mettant en œuvre la 1-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-phényl}-1,3-heptanedione plutôt que la 1-(4-hydroxyphényl)-1,3-heptanedione.

Les composés de formule I ci-dessus et plus précisément ceux de formule I'' sont, pour la plupart, des composés décrits dans le brevet EP 1 315 709 où ils sont présentés comme des produits intermédiaires pour la préparation finale de dérivés aminoalkylbenzoyl-benzofurane utiles pour leurs applications thérapeutiques dans le domaine cardiovasculaire.

Parmi ces dérivés aminoalkylbenzoyl-benzofurane, le isopropyl 2-butyl-3-{4-[3-(dibutylamino)propyl]benzoyl}-1-benzofuran-5 carboxylate, communément dénommé celivarone, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables s'est montré particulièrement intéressant notamment comme agent antiarythmique.

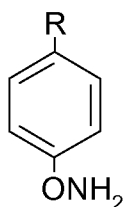
Contrairement à la voie de synthèse décrite dans le brevet EP 1 315 709, cette voie de synthèse est convergente et elle permet de diminuer le nombre d'étapes. Cette voie constitue donc une alternative économiquement viable. Cette voie permet notamment d'éviter une étape de couplage organométallique de type

6

Sonogashira qui met en œuvre des réactifs coûteux et une étape de Friedel-Craft qui génère d'importantes quantités de sels d'aluminium.

5 Selon l'invention, les dérivés de benzofurane substitué en position 5 de formule I peuvent être préparés en couplant, en présence d'un acide, l'hydroxylamine de formule II:

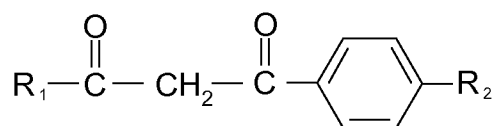
10



II

15 dans laquelle R représente un groupe nitro ou ester -COOR', R' ont la même signification que précédemment avec une dicétone de formule générale III:

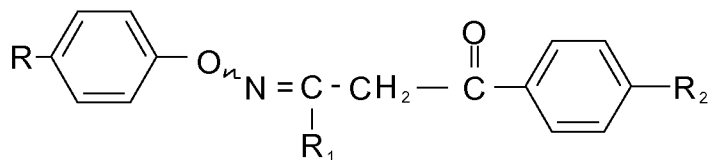
20



III

25 dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, pour former une oxime de formule générale:

30



IV

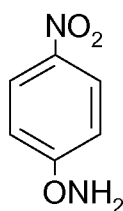
sous forme de mélange d'isomères E et Z, dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment,

7

oxime que l'on cyclise par chauffage pour former le composé désiré.

Selon un mode de réalisation de l'invention, les
 5 dérivés de 5-nitro-benzofurane de formule I' peuvent être préparés en couplant, en présence d'un acide, la O-(4-nitrophényl)-hydroxylamine de formule II', ce composé correspondant au composé de formule II dans laquelle R représente -NO₂:

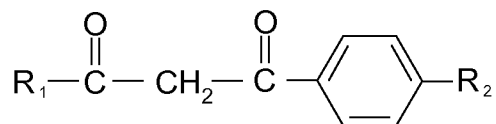
10



15

II'

avec une dicétone de formule générale III:

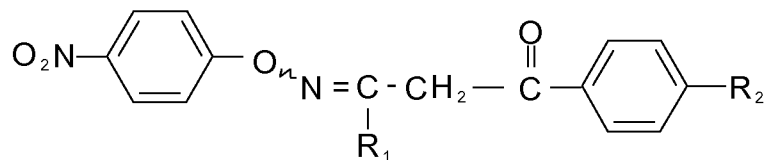


20

III

dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, pour former une oxime de formule générale:

25



IV'

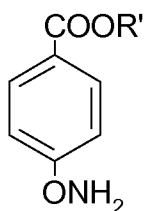
30 sous forme de mélange d'isomères E et Z, dans laquelle R₁ et R₂ ont la même signification que précédemment, oxime que l'on cyclise par chauffage pour former le composé désiré ; le composé de formule IV'

8

correspondant au composé de formule IV' dans laquelle R représente $-\text{NO}_2$.

Selon un mode de réalisation de l'invention, les
 5 dérivés benzofurane de formule I'' peuvent être préparés en couplant, en présence d'un acide, le composé de formule II'', ce composé correspondant au composé de formule II dans laquelle R représente $-\text{COOR}'$, R' étant tel que défini précédemment:

10

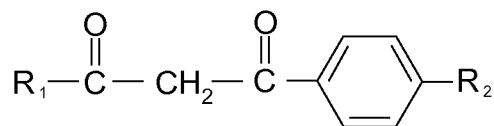


15

II''

avec une dicétone de formule générale III:

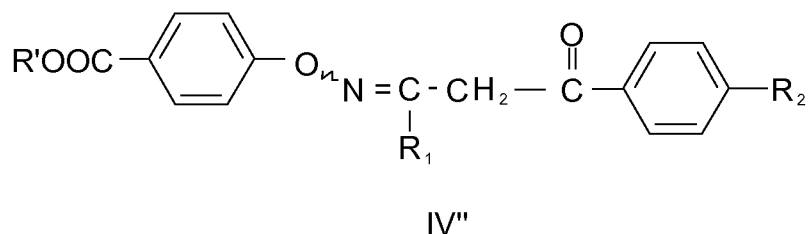
20



III

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment, pour former une oxime de formule
 25 générale:

30



IV''

sous forme de mélange d'isomères E et Z, dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment,

oxime que l'on cyclise par chauffage pour former le composé désiré ; le composé de formule IV' correspondant au composé de formule IV dans laquelle R représente -COOR', R'' étant tel que défini
5 précédemment.

Selon un mode de réalisation, l'oxime est mis en réaction pour former un sel tel que le chlorhydrate.

Habituellement, le couplage est effectué en
10 présence d'un acide de préférence un acide faible, éventuellement associé à un acide fort en général un acide organique ou inorganique tel qu'un hydracide par exemple l'acide chlorhydrique. Cet acide ou ce mélange d'acides peut être associé le cas échéant à un solvant
15 organique ou inorganique par exemple le N,N-diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, un éther tel que le tétrahydrofurane, le diéthyl éther ou le dioxane ou encore un alcool tel que le méthanol ou l'éthanol. Toutefois, selon une mise en œuvre préférée, le
20 couplage se déroule uniquement dans un milieu acide qui sert à la fois de réactif et de solvant.

L'acide faible en question est généralement choisi parmi des acides dont le point d'ébullition est inférieur à 150°C, par exemple l'acide formique ou de
25 préférence l'acide acétique. En outre, cet acide faible peut être utilisé en solution, par exemple dans l'eau ou dans un solvant organique ou inorganique ou de préférence seul. A titre d'exemple, lorsque cet acide faible est l'acide acétique, il correspond de
30 préférence à l'acide acétique glacial.

La réaction de couplage se déroule habituellement à température ambiante pour former l'oxime de formule IV. Cette oxime est alors cyclisée par chauffage *in situ*

10

c'est-à-dire dans le milieu même de sa formation. D'une autre manière, la cyclisation de cette oxime peut être conduite *ex situ*, c'est-à-dire séparément de son milieu de formation, et dans un solvant tel que par exemple le

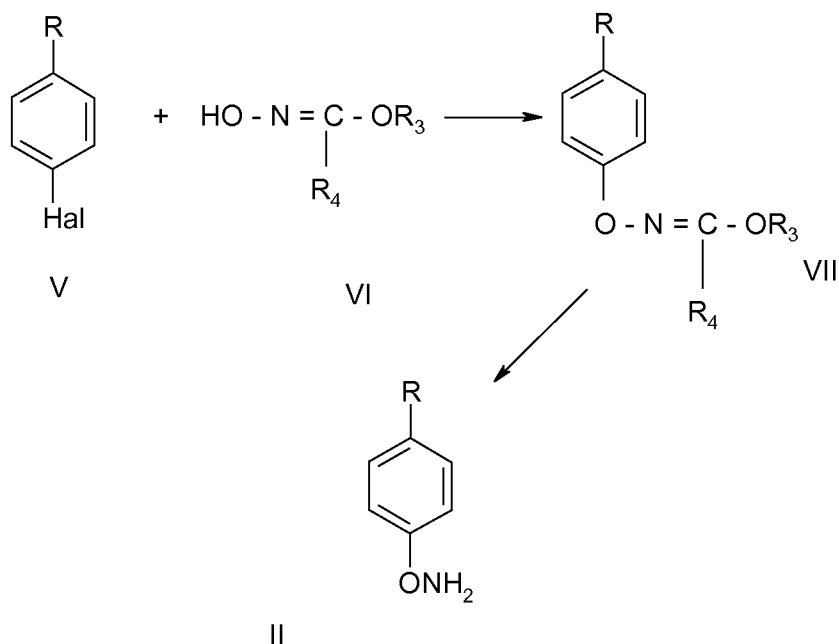
5 solvant utilisé lors de cette formation.

Habituellement, le procédé de l'invention se déroule à une température allant de la température ambiante jusqu'à environ 150°C. En général, ce procédé est entrepris à la température ambiante lorsque l'acide

10 correspond à un mélange d'acide fort et d'acide faible mais à température plus élevée lorsque l'acide correspond uniquement à un acide faible. A titre d'exemple, lorsque l'acide faible est l'acide acétique la température réactionnelle sera de l'ordre de 117°C-

15 118°C.

Le composé de départ de formule II peut être obtenu selon le schéma réactionnel suivant:

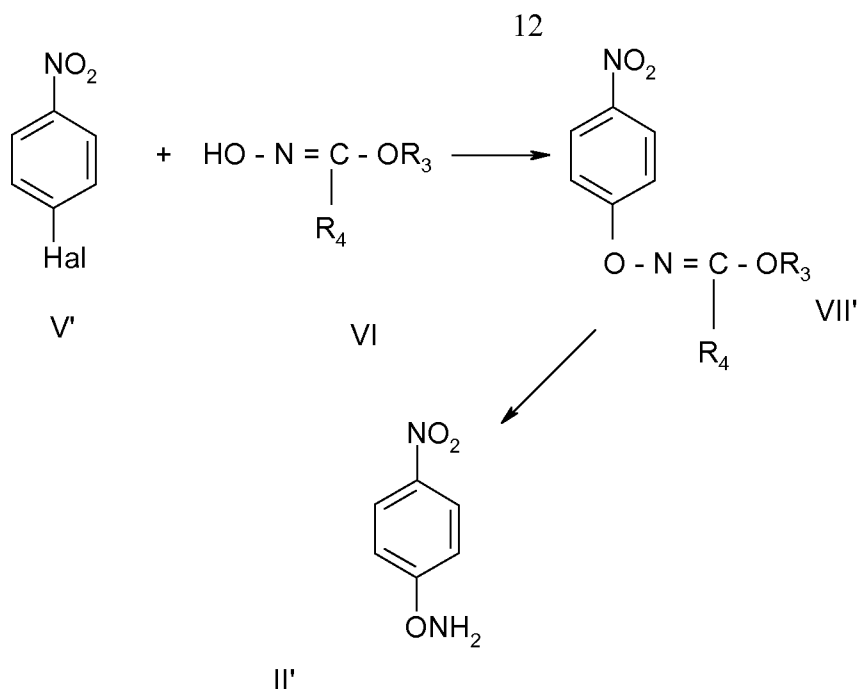


20

c'est-à-dire au départ d'un halobenzène de formule V dans laquelle R représente un groupe nitro ou -COOR' et

Hal représente un halogène, par exemple chlore ou fluor, que l'on fait réagir en présence d'un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin ou un alkoxyde de métal alcalin tel que le tert-butylate de sodium ou le tert-butylate de potassium, en particulier le tert-butylate de potassium, avec un imidate de formule VI dans laquelle R_3 représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_4 , par exemple éthyle, et R_4 représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_4 tel que par exemple méthyle, la réaction se déroulant à température ambiante et, de préférence, dans un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide pour former une oxime de formule VII dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment. Cette oxime est alors traitée par un acide fort tel que l'acide chlorhydrique pour former le composé de formule II sous forme de sel d'addition d'acide que l'on soumet ensuite optionnellement à l'action d'une base forte telle que l'hydroxyde de sodium, pour obtenir le composé de formule II sous forme de base libre.

Selon un mode de réalisation, le composé de départ de formule II' peut être obtenu selon le schéma réactionnel suivant:

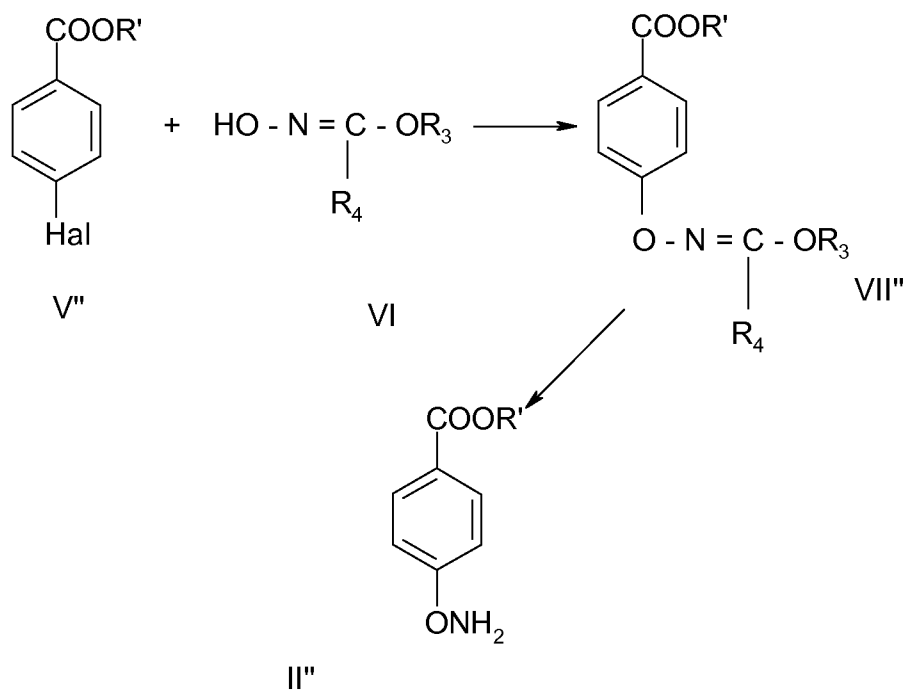


c'est-à-dire au départ d'un halonitrobenzène de formule V' dans laquelle Hal représente un halogène, par exemple chlore, ce composé de formule V' correspondant à un composé de formule V dans laquelle R représente - NO₂, que l'on fait réagir en présence d'un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, avec un imidate de formule VI dans laquelle R₃ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄, par exemple éthyle, et R₄ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄ tel que par exemple méthyle, la réaction se déroulant à température ambiante et, de préférence, dans un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide pour former une oxime de formule VII' dans laquelle R₃ et R₄ ont la même signification que précédemment, ce composé de formule VII' correspondant à un composé de formule VII dans laquelle R représente un groupe nitro. Cette oxime est alors traitée par un acide fort tel que l'acide chlorhydrique pour former le composé de formule II' sous forme de sel d'addition d'acide que l'on soumet

13

ensuite à l'action d'une base forte telle que l'hydroxyde de sodium, pour obtenir le composé de formule II' sous forme de base libre.

- 5 Le composé de départ de formule II'' peut être obtenu selon le schéma réactionnel suivant:



- c'est-à-dire au départ d'un halobenzène de formule V''
- 10 dans laquelle Hal représente un halogène, par exemple chlore ou fluor, ce composé de formule V'' correspondant à un composé de formule V dans laquelle R représente un groupe -COOR', R' étant tel que défini précédemment, que l'on fait réagir en présence d'un
- 15 agent basique tel un alkoxyde de métal alcalin tel que le tert-butylate de sodium ou le tert-butylate de potassium, en particulier le tert-butylate de potassium, avec un imidate de formule VI dans laquelle R3 représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en
- 20 C₁-C₄, par exemple éthyle, et R₄ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄ tel que par

14

exemple méthyle, la réaction se déroulant à température ambiante et, de préférence, dans un solvant polaire tel que le N,N-diméthylformamide pour former une oxime de formule VII'' dans laquelle R_3 et R_4 ont la même
5 signification que précédemment, ce composé de formule VII'' correspondant à un composé de formule VII dans laquelle R représente un groupe $-COOR'$, R' étant tel que défini précédemment. Cette oxime est alors traitée par un acide fort tel que l'acide chlorhydrique pour
10 former le composé de formule II sous forme de sel d'addition d'acide que l'on soumet optionnellement ensuite à l'action d'une base forte telle que l'hydroxyde de sodium, pour obtenir le composé de formule II'' sous forme de base libre.

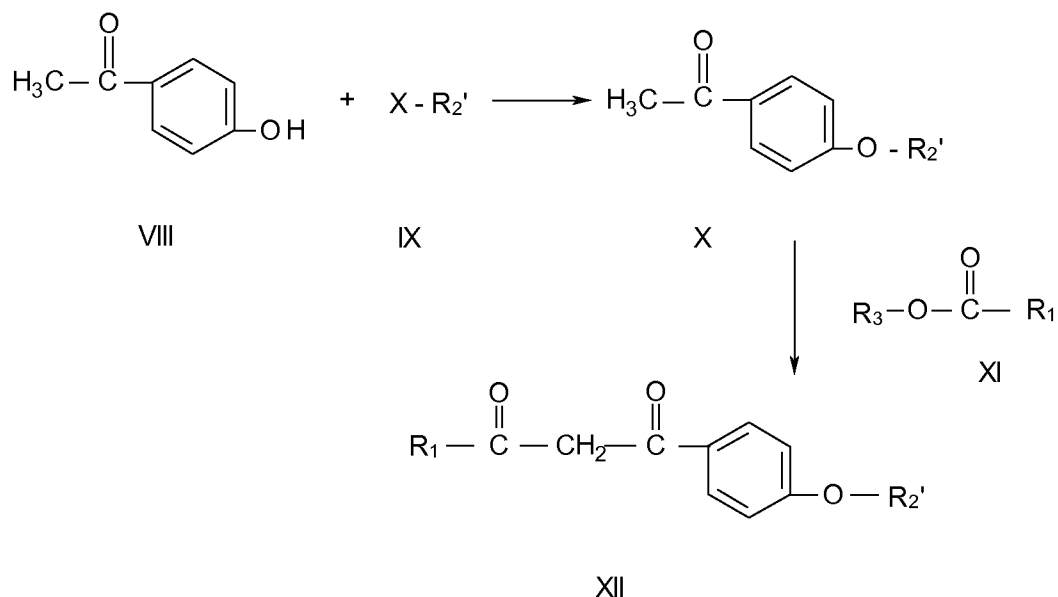
15

Quant aux dicétones de départ de formule III, celles-ci peuvent être préparées de diverses manières selon leur structure chimique.

Ainsi, selon un mode de réalisation, les composés
20 de formule III' dans laquelle R_1 a la même signification que précédemment et R_2 représente un groupe alkoxy ou dialkylaminoalkoxy sont appelés ci-après composés de formule XII. Ils peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :

25

15



c'est-à-dire en faisant réagir la 4-hydroxy-
 5 acétophénone de formule VIII avec un halogénure de
 formule IX dans lequel R₂' représente un groupe alkyle
 ou dialkylaminoalkyle et X représente un halogène tel
 que chlore ou le groupement sulfonate et ce, en
 présence d'un agent basique généralement une base
 10 faible telle qu'un carbonate de métal alcalin et
 habituellement par chauffage dans un solvant polaire
 tel que la méthyl éthyl cétone pour donner les dérivés
 d'acétophénone de formule X dans laquelle R₂' a la même
 signification que précédemment.

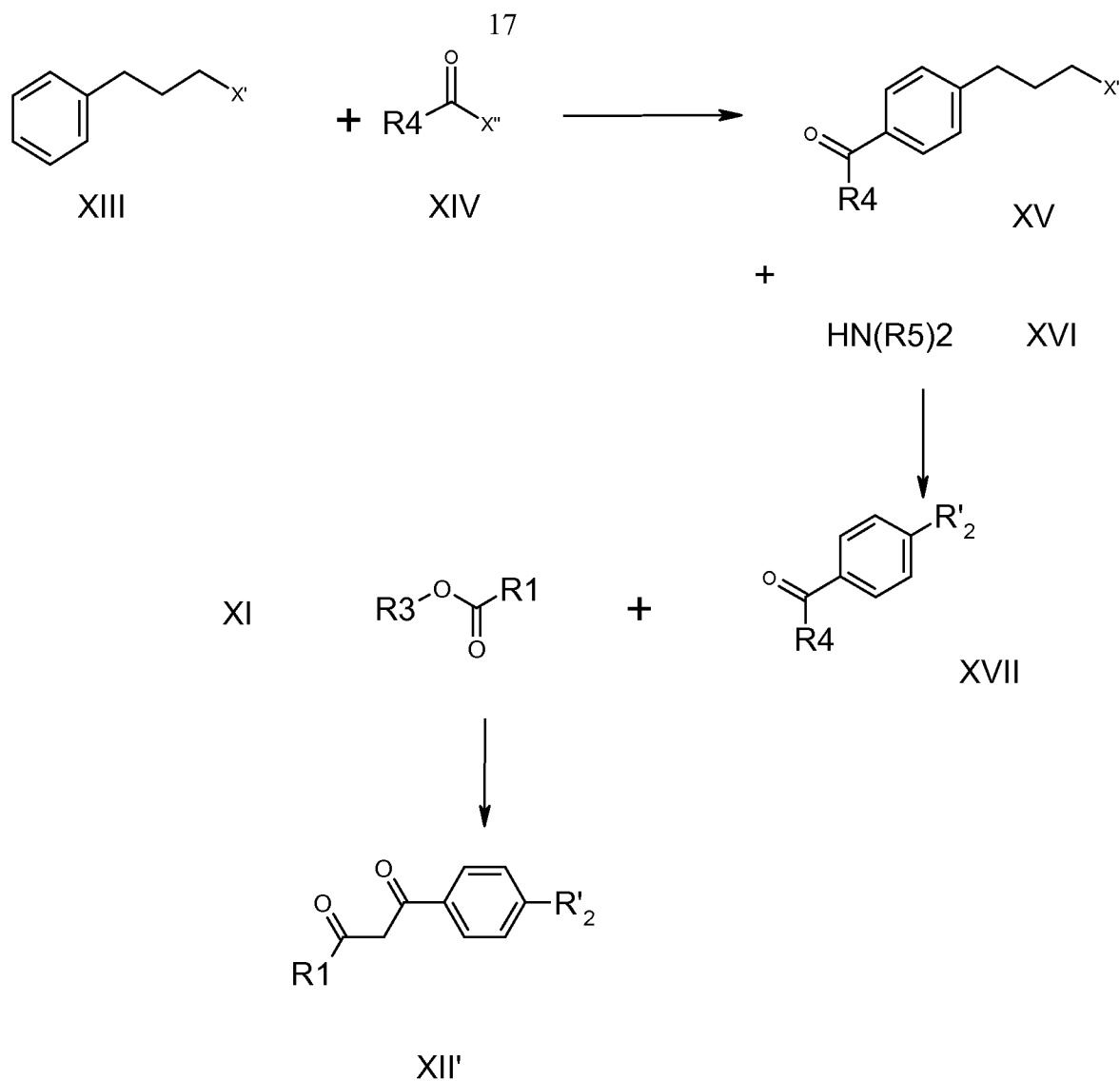
15 De préférence, R₂' représente un groupe alkyle,
 linéaire ou ramifié, en C₁-C₈ notamment un groupe
 alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄ tel que méthyle,
 éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou
 tert-butyle ou encore R₂' représente un groupe
 20 dialkylaminoalkyle dans lequel chaque groupe alkyle,
 linéaire ou ramifié, est en C₁-C₈ notamment dans lequel
 chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₄

tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle.

Le composé de formule X est alors couplé avec un ester de formule XI dans laquelle R_1 et R_3 ont la même
5 signification que précédemment, le couplage ayant lieu en présence d'une base forte telle qu'un alcoolate de métal alcalin et habituellement dans un solvant polaire, par exemple la N-méthyl-2-pyrrolidinone pour former une dicétone de formule XII.

10 La dicétone ainsi obtenue est alors isolée directement de son milieu de formation ou, de préférence, après traitement avec un acide fort tel que l'acide chlorhydrique de manière à en former un sel d'addition d'acide, par exemple le chlorhydrate. Si
15 nécessaire, cette dicétone de formule XII sous forme de base libre peut être régénérée au départ du sel d'addition d'acide ainsi obtenu et ce, par traitement de ce sel au moyen d'un agent basique, par exemple une base faible telle qu'un carbonate ou hydrogénocarbonate
20 de métal alcalin.

Selon un autre mode de réalisation, les composés de formule III'' dans lesquels R_1 a la même signification que précédemment et R_2 représente un groupe alkoxy ou
25 dialkylaminoalkoxy sont appelés ci-après composés de formule XII'. Ils peuvent être obtenus selon le schéma réactionnel suivant :



C'est à dire en faisant réagir un composé de formule XIII dans laquelle X' représente un halogène tel que le chlore avec un halogénure de formule XIV dans laquelle R_4 est un groupe alkyle notamment un groupe alkyle en C1-C4 tel qu'un groupe méthyle et X'' représente un halogène tel que le chlore et ce en présence d'un acide de Lewis tel que le trichlorure d'aluminium ou le trichlorure de fer à température ambiante dans un solvant organique tel que le dichlorométhane pour donner les composés de formule XV dans laquelle R_4 à la même signification que précédemment.

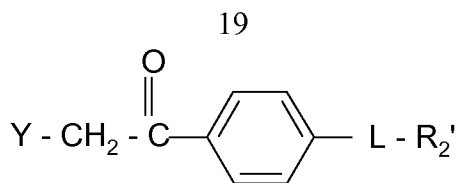
Les composés de formule XV est alors couplé à une amine de formule XVI dans laquelle R5 est un groupe alkyle notamment un groupe alkyle en C1-C4 tel que le groupe n-butyle en présence d'un iodure tel que le
5 iodure de potassium ou le iodure de sodium en solution dans un solvant polaire aprotique tel que la méthyl isobutyl cétone (MIBK) pour donner un composé de formule XVII dans laquelle R'2 représente un groupe dialkylaminoalkyle dans lequel le groupe alkyle
10 représente un groupe alkyle en C1-C4 tel que le groupe n-butyle.

Les composés de formule XVII est alors couplé à un ester de formule XI dans laquelle R1 et R3 ont la même signification que précédemment, le couplage ayant lieu
15 en présence d'une base forte telle qu'un alcoolate de métal alcalin et habituellement dans un solvant polaire tel que la N-méthyle-2-pyrrolidinone pour former une cétone de formule XII'.

La dicétone ainsi obtenue est alors isolée
20 directement de son milieu de formation ou, de préférence, après traitement avec un acide fort tel que l'acide chlorhydrique de manière à en former un sel d'addition d'acide, par exemple le chlorhydrate. Si nécessaire, cette dicétone de formule XII sous forme de
25 base libre peut être régénérée au départ du sel d'addition d'acide ainsi obtenu et ce, par traitement de ce sel au moyen d'un agent basique, par exemple une base faible telle qu'un carbonate ou hydrogénocarbonate de métal alcalin.

30

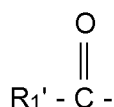
Un autre objet de l'invention se rapporte aux dérivés de formule générale:



XVIII

ainsi qu'à leurs sels d'addition d'acide, dans laquelle
 R₂' a la même signification que précédemment, L
 5 représente une liaison ou un atome d'oxygène et Y
 représente :

a) un groupe de formule générale :



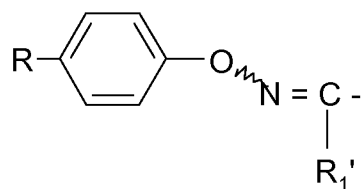
10

XIX

dans laquelle R₁' représente un groupe alkyle en C₁-C₄,
 ou

15

b) un groupe de formule générale :



XX

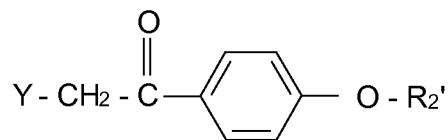
20

dans laquelle R₁' a la même signification que
 précédemment et R représente un groupe nitro ou -COOR',
 R' a la même signification que précédemment, ces
 dérivés étant, lorsque Y représente le groupe XX, sous
 25 forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélanges de ces
 isomères.

20

Un autre objet de l'invention se rapporte à des composés de formule XVIII appelés ici dérivés benzoyloxy de formule générale XVIII' :

5

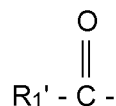


XVIII'

10 ainsi qu'à leurs sels d'addition d'acide, dans laquelle R_2' a la même signification que précédemment et Y représente :

a) un groupe de formule générale :

15



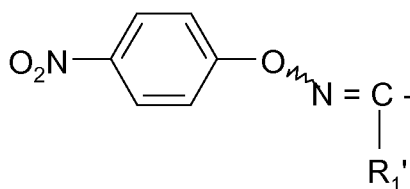
XIX

dans laquelle R_1' représente un groupe alkyle en C_1-C_4 ,

20

ou

b) un groupe de formule générale :



25

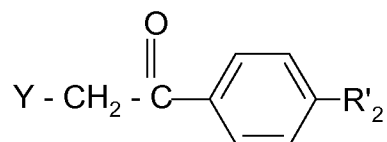
XX'

dans laquelle R_1' a la même signification que précédemment, ces dérivés benzoyloxy étant, lorsque Y représente le groupe XX', sous forme d'isomère E, 30 d'isomère Z ou de mélanges de ces isomères, ce groupe

21

de formule XX' correspondant à un composé de formule XX dans laquelle R représente un groupe nitro.

- 5 Un autre objet de l'invention se rapporte à des composés de formule XVIII appelés ici dérivés de formule générale XVIII'':



XVIII''

- 10 ainsi qu'à leurs sels d'addition d'acide, dans laquelle R'_2 a la même signification que précédemment et Y représente :

a) un groupe de formule générale :

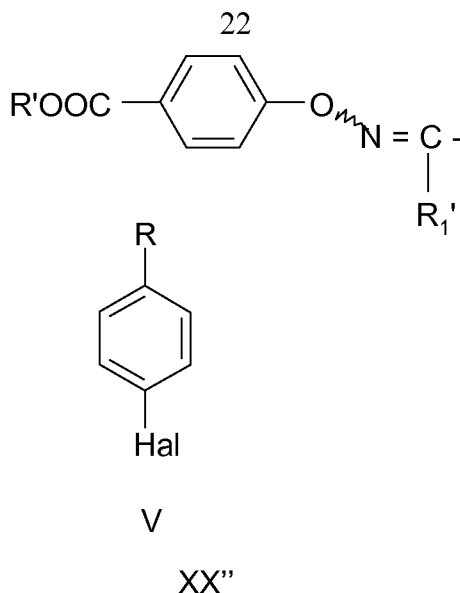


XIX

dans laquelle R'_1 représente un groupe alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_4$,

20 ou

b) un groupe de formule générale :



dans laquelle R_1' , R' a la même signification que précédemment, ces dérivés étant, lorsque Y représente le groupe XX'' , sous forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélanges de ces isomères, ce composé correspondant à un composé de formule XX dans laquelle R représente un groupe $-COOR'$, R' étant tel que défini précédemment.

10 Parmi les composés de formule XVIII, ceux dans lesquels Y représente le groupe de formule XIX ou le groupe de formule XX dans lesquelles R_1' représente n-butyle constituent des composés préférés.

15 D'autre part les composés de formule XVIII dans laquelle R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle forment également des composés préférés.

D'autre part les composés de formule XVIII dans laquelle L représente une liaison forment également des composés préférés.

20 D'autre part les composés de formule XVIII dans laquelle L représente un atome d'oxygène forment également des composés préférés.

En conséquence, des composés particulièrement préférés de l'invention sont représentés par les dérivés benzoyloxy de formule XVIII dans laquelle :

5 a) R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente une liaison et Y représente le groupe de formule XIX dans laquelle R_1' représente n-butyle,

10 b) R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente une liaison et Y représente le groupe de formule XX dans laquelle R_1' représente n-butyle, ce composé étant sous forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélange de ces isomères.

En conséquence, des composés particulièrement préférés de l'invention sont représentés par les dérivés benzoyloxy de formule XVIII dans laquelle :

15 a) R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente un atome d'oxygène et Y représente le groupe de formule XIX dans laquelle R_1' représente n-butyle,

20 b) R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente un atome d'oxygène et Y représente le groupe de formule XX dans laquelle R_1' représente n-butyle, ce composé étant sous forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélange de ces isomères.

25

Parmi les composés de formule XVIII', ceux dans lesquels Y représente le groupe de formule XIX ou le groupe de formule XX' dans lesquelles R_1' représente n-butyle constituent des composés préférés.

30 D'autre part les composés de formule XVIII' dans laquelle R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle forment également des composés préférés.

En conséquence, des composés particulièrement préférés de l'invention sont représentés par les dérivés benzoyloxy de formule XVIII' dans laquelle :

- a) R₂' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle et Y
5 représente le groupe de formule XIX dans laquelle
R₁' représente n-butyle,
b) R₂' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle et Y
représente le groupe de formule XX' dans laquelle
R₁' représente n-butyle, ce composé étant sous
10 forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélange de
ces isomères.

En conséquence, des composés particulièrement préférés de l'invention sont représentés par les dérivés benzoyloxy de formule XVIII' dans laquelle :

- a) R₂' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle et Y
15 représente le groupe de formule XIX dans laquelle
R₁' représente n-butyle,
b) R₂' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle et Y
représente le groupe de formule XX' dans laquelle
20 R₁' représente n-butyle, ce composé étant sous
forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélange de
ces isomères.

Parmi les composés de formule XVIII'', ceux dans
25 lesquels Y représente le groupe de formule XIX ou le
groupe de formule XX'' dans lesquelles R₁' représente
n-butyle constituent des composés préférés.

D'autre part les composés de formule XVIII'' dans
laquelle R₂' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle
30 forment également des composés préférés.

En conséquence, des composés particulièrement préférés de l'invention sont représentés par les dérivés de formule XVIII'' dans laquelle :

25

a) R₂' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, et Y représente le groupe de formule XIX dans laquelle R₁' représente n-butyle,

5 b) R₂' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle et Y représente le groupe de formule XX'' dans laquelle R₁' représente n-butyle, ce composé étant sous forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélange de ces isomères.

10 En conséquence, des composés particulièrement préférés de l'invention sont représentés par les dérivés benzoyloxy de formule XVIII'' dans laquelle :

a) R₂' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle et Y représente le groupe de formule XIX dans laquelle R₁' représente n-butyle,

15 b) R₂' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle et Y représente le groupe de formule XX'' dans laquelle R₁' représente n-butyle, ce composé étant sous forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélange de ces isomères.

20

Les exemples non limitatifs suivants illustrent l'invention. Dans ces exemples, les abréviations ci-dessous comportent les significations indiquées:

25

CCM: chromatographie sur couche mince

HPLC: chromatographie en phase liquide à haute performance

30 Méthode CPL mise en œuvre pour l'analyse des préparations 2 :

Colonne : Symetry C18 (3.9 x 150 - 5µm)

Eluants :

- Voie A : Eau + TFA 0.1%
- Voie B : Acétonitrile

Débit : 0.9 mL/min

Gradient :

5

T(min)	Voie A (%)	Voie B (%)
0	80	20
20	60	40
35	40	60
37	80	20
47	80	20

Détection UV à : $\lambda = 230 \text{ nm} / 260 \text{ nm}$

10 Température : 40°C

PREPARATIONS 1

15 **I. O-(4-Nitrophényl)-hydroxylamine** (composé II)

A. 4-Nitrophénoxy-éthaneimidoate d'éthyle (composé VII
: $R_3 = C_2H_5$; $R_4 = CH_3$)

20 A une suspension de 23,8 g d'hydroxyde de potassium (0,42 mole) dans 220 ml de N,N-diméthylformamide à 10°C, on ajoute 40,0 g de N-hydroxyéthaneimidoate d'éthyle (0,39 mole) (composé VI : $R_3 = C_2H_5$; $R_4 = CH_3$). On coule ensuite, lentement et
25 à 10°C, une solution de 55,6 g de 4-chloro-nitrobenzène (0,35 mole) (composé V : Hal= Cl) (55,6 g) dans du N,N-diméthylformamide. On maintient sous agitation pendant 24h à 20°C puis on ajoute 1L d'eau. On filtre le précipité, on lave le solide avec de l'eau et on le
30 sèche à l'étuve à 30°C et sous vide jusqu'à poids constant.

Masse obtenue: 72 g

Rendement: 91% p/p

B. O-(4-Nitrophényl)-hydroxylamine (composé II)

A une solution de 71,2 g de 4-nitrophénoxy-
éthaneimidoate d'éthyle (0,32 mole) (composé VII) dans
5 925 ml d'acétonitrile, on ajoute lentement à 20°C, 35
ml d'acide chlorhydrique 37% (0,38 mole). On agite à
20°C pendant 2h, on filtre le milieu réactionnel et on
sèche, à 30°C en étuve sous vide, le chlorhydrate de O-
(4-nitrophényl)-hydroxylamine ainsi formé. Sous
10 agitation, on solubilise ce chlorhydrate dans un
mélange formé de 800 ml de dichlorométhane et d'une
solution d'hydroxyde de sodium (16,8 g dans 500 ml)
puis on décante. On soutire la phase organique et on
la lave avec 500 ml d'eau. On évapore cette phase
15 organique au moyen d'un évaporateur rotatif puis on
sèche le solide obtenu en étuve sous vide.

Masse obtenue: 45,5 g

Rendement: 93% p/p

20

II.1-{4-[3-(Di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-1,3-

heptanedione (composé III: $R_1 = n-C_4H_9$; $R_2 = 3-(di-$
n-butylamino)-propoxy)

25 A. 1-Chloro-3-(di-n-butylamino)-propane (composé IX:
 $R_2' = 3-(di-n-butylamino)-propyle$; $X = Cl$)

Dans un réacteur, on charge, à température ambiante
(20-25°C), 70,8 ml d'une solution aqueuse d'ammoniaque
30 à 20%, puis 138,8 ml d'une solution à 68,4% de
chlorhydrate de 1-chloro-3-(di-n-butylamino)-propane
(403,9 mmoles). On rince à l'eau puis on agite durant
15 minutes à 20-25°C avant de laisser décanter. On

soutire la phase aqueuse et on lave la phase organique à l'eau. On agite durant 15 minutes, décante et soutire la phase aqueuse. La phase organique ainsi obtenue contient, sous forme brute, le composé IX désiré qui
5 est conservé à 5°C sous azote.

B. 4-[3-(Di-n-butylamino)-propoxy]-acétophénone
(composé X : R₂' = 3-(di-n-butylamino)-propyle).

10 Dans un réacteur, on charge 47,9 g de 4-hydroxycétophénone (composé VIII) (351,8 mmoles) et on ajoute 220 ml de méthyléthylcétone (4,61 volumes). On agite jusqu'à dissolution complète, on ajoute 53,5 g de carbonate de potassium (387 mmoles) puis on agite à
15 nouveau la suspension. On chauffe à reflux, on introduit lentement le 1-chloro-3-(di-n-butylamino)-propane (composé IX) sous forme de base libre et on rince l'ampoule d'introduction avec la méthyléthylcétone. On maintient le reflux durant une
20 nuit. Lorsque la réaction est terminée, on refroidit à température ambiante et on distille la méthyléthylcétone. On laisse le milieu réactionnel revenir à 25°C puis on ajoute 200 ml d'eau. On ajoute 200 ml de méthyl tert-butyléther, on laisse décanter et
25 on soutire pour donner une première phase aqueuse et une première phase organique. On extrait cette phase aqueuse et une première phase organique. On extrait ensuite cette phase aqueuse avec du méthyl tert-butyl éther, ce qui donne une deuxième phase organique. On
30 réunit les phases organiques et on les lave avec un mélange formé de 200 ml d'eau, 2,24 ml d'acide acétique 90% et 3,75 g de chlorure de sodium puis deux fois avec une solution aqueuse de chlorure de sodium. On porte

29

alors la phase organique à sec pour obtenir le composé X désiré.

Masse obtenue : 108,4 g

Aspect : huile jaune très légèrement visqueuse.

5 a) éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10

R_f = 0,48

b) éluant : dichlorométhane/méthanol 95/0,5

R_f = 0,34

Rendement : 100,8% p/p

10

C. Chlorhydrate de 1-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-phényl}-1,3-heptanedione (chlorhydrate du composé XII : R₁ = n-C₄H₉ ; R₂' = 3-(di-n-butylamino)-propyle)

15

Dans un réacteur, on charge 108,4 g de 4-(di-n-butylaminopropoxy)-acétophénone (composé X) (355 mmol), 58,1 ml de pentanoate d'éthyle (39 mmol) et 20 325 ml de N-méthyl-2-pyrrolidinone. On agite, refroidit à 5° C puis ajoute, par fractions, 57,5 g de méthanolate sodique (1,064 mmol ; 3 équivalents). On laisse alors revenir le milieu réactionnel à la température ambiante en maintenant l'agitation, ce qui 25 fournit le composé XII sous forme de base libre.

Dans un flacon Keller de 1L, on introduit 105 g d'une solution d'acide chlorhydrique à 37%. On refroidit à 5°C et on verse lentement le mélange réactionnel précédent sur la solution d'acide 30 chlorhydrique tout en contrôlant l'exothermicité. A la fin de l'addition, on transvase le milieu réactionnel dans deux flacons erlenmeyer de 1L. On extrait avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, deux fois

30

supplémentaires à l'acétate d'éthyle puis encore deux fois à l'acétate d'éthyle. On lave deux fois, les phases organiques réunies, avec 150 ml d'eau. On porte à sec la phase organique, on ajoute 300 ml de méthylcyclohexane et on agite jusqu'à obtention d'une suspension. On filtre, rince au méthylcyclohexane et sèche sous vide à 40°C pour obtenir le chlorydrate du composé XII désiré.

Masse obtenue : 121,8 g

10 Aspect : solide crème

a) CCM (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10)

Rf : 0,52

b) HPLC

Tr : 16,0 min

15 Rendement : 80,6 % p/p.

D. 1-{4-[3-(Di-n-butylamino)-propoxy]-phényl}-1,3-heptanedione (composé XII : $R_1 = n-C_4H_9$; $R_2' = 3-(di-n-butylamino)-propyle$)

20

A 19,6 g de chlorhydrate de 1-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-phényl}-1,3-heptanedione obtenu après l'extraction décrite au paragraphe précédent, on ajoute 40 ml de bicarbonate sodique (10% p/p et 20 ml d'eau). On extrait avec deux fois 30 ml de dichlorométhane et on lave les phases organiques avec 60 ml d'eau. On sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec sous vide au moyen d'un évaporateur rotatif pour récupérer 16,7 g d'une huile orange.

30

EXEMPLE 1

31

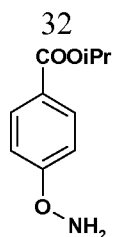
2-n-Butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-nitro-benzofurane (composé I : $R_1 = n-C_4H_9$; $R_2 = 3-(di-n-butylamino)-propoxy$)

- 5 Dans un flacon de Keller de 100 ml, on charge 7,11 g de 1-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-phényl}-1,3-heptanedione (composé XII ou III) (pureté optique: 95% ; 17 mmoles), 2,81 g de O-(4-nitrophényl)-hydroxylamine (composé II) (18 mmoles) et 34 ml d'acide
- 10 acétique. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 12 H (formation de l'oxime de formule IV : $R_1 = n-C_4H_9$; $R_2 = 3-(di-n-butylamino)-propoxy$) puis on chauffe à reflux (117°C) pendant 6 heures. On évapore le milieu réactionnel à sec au moyen d'un
- 15 évaporateur rotatif et on dilue le produit brut réactionnel avec 60 ml d'acétate d'éthyle. On hydrolyse alors par ajout de 100 ml d'une solution basique de carbonate sodique (20% p/p), décante et lave la phase organique avec trois fois 100 ml d'eau jusqu'à pH
- 20 neutre. On sèche la phase organique avec du sulfate de sodium, filtre la suspension et évapore le solvant à sec au moyen d'un évaporateur rotatif.
- Masse obtenue : 9,01 g
- Aspect : huile colorée
- 25 Titre du produit brut par CCM : 67 %
- Rendement chimique : 69 %

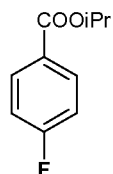
PREPARATIONS 2

30

I. 4-(aminooxy)benzoate de propan-2-yle



A. 4-fluorobenzoate de propan-2-yle

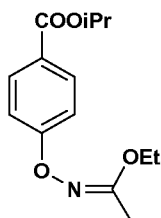


- 5 Dans un réacteur, on charge 25g d'acide 4-fluoro benzoïque dans 150mL d'AiP puis on chauffe la suspension à 75°C et on charge 691 µL de DMF. On additionne 14.9 mL (24.4 g) de chlorure de thionyle SOCL₂. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux
- 10 pendant 1 nuit puis on concentre le mélange avant d'ajouter 100mL d'une solution ammoniacale à 5% et 100mL de DCM. La phase organique DCM est lavée à nouveau avec de l'eau et le pH est ajusté à 7 par addition d'une solution diluée d'acide chlorhydrique.
- 15 On obtient 31 g d'un liquide jaune or.

Rendement massique = 95%

CPL : Tr = 19.9 min

- 20 B. 4-({[(1Z)-1-éthoxyéthylidène]amino}oxy)benzoate de propan-2-yle



33

Dans un réacteur, on charge 6.1 g de N-hydroxyéthaneimidoate dans 50 mL de DMF, puis on refroidit à 0°C avant d'ajouter 6.7g de t-BuOK. On revient à température ambiante et on agite 30 mn avant
5 ajouter 10 g du produit obtenu à l'étape précédente. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à température ambiante avant d'ajouter 100 mL d'eau et 50 mL de DCM. On lave la phase organique avec de l'eau saline puis concentre pour obtenir 22,2 g d'un liquide
10 jaune or.

Rendement = 84%

CPL : Tr = 24.9 min

15

C. 4-(aminooxy)benzoate de propan-2-yle

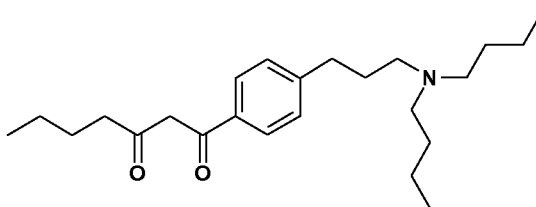
Dans un ballon, on charge 17 g du produit concentré
20 obtenu à l'étape précédente (soit env. 14 g de produit estimé pur), 30 mL de dioxane et 11.7 g d'une solution d'acide chlorhydrique à 36%. L'évolution de la réaction est contrôlé par chromatographie en phase liquide. En fin de réaction, on filtre le mélange
25 réactionnel sur Buchner puis on lave 5 mL de dioxane. Le filtrat est concentré sous vide au rotavapor ; le précipité jaune est repris dans 20 mL d'AiP et solubilisé à chaud. Après retour à température ambiante, additionner de l'ether isopropylique puis
30 filtrer les cristaux apparus : on isole 0.4 g de produit attendu. Un second jet de cristallisation dans le MethylCycloHexane (MCH) permet de récupérer 11.5 g supplémentaires.

Rendement = 95%

CPL :Tr = 14.8 min.

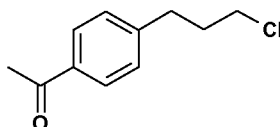
5

II. 1-{4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}heptane-1,3-dione



10

A. 1-[4-(3-chloropropyl)phényl]éthanone



15

Dans un réacteur, on introduit à 20°C sous agitation 84mL de CH₂Cl₂ et 14.4g (1.1 éq.) de trichlorure d'aluminium (AlCl₃). On refroidit le milieu réactionnel à -7°C puis on coule 8.5 g (1.1 éq.) de chlorure d'acétyle. On agite pendant 30 mn puis on coule 15 g de 1-chloro-3-phenylpropane à 0°C. En fin de réaction, le mélange réactionnel est coulé en environ 30 minutes sous forte agitation sur 75 mL d'une solution d'acide chlorhydrique à 5%. On agite le mélange 1 heure à 10

20 °C, on décante puis on extrait la phase aqueuse avec du CH₂Cl₂. On regroupe les phases organiques, on les lave successivement avec une solution d'HCl 2N, une solution de soude 1N et de l'eau.

25

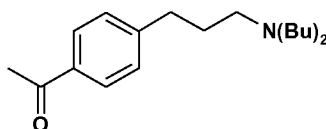
35

On sèche la phase organique sur Na_2SO_4 puis on la filtre. Après évaporation à sec, on obtient 19,9 g d'une huile jaune

5 Rendement quantitatif

CPL :Tr = 18 min.

10 B. 1-{4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}éthanone



Dans un réacteur, on charge 20.5 g du produit obtenu à l'étape précédente et 100 mL de MIBK. Cette solution est strippée avec environ 50 ml de MIBK sous vide (60°C / 100 mbar). On ajuste ensuite la solution à 130 g par un ajout de MIBK. A cette solution, on ajoute 2,7 g de iodure de sodium et sous fortement agitation, on coule ensuite en 10 min à environ 20°C, 31 g (2.5 eq) de dibutylamine. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux sous forte agitation pendant 14 heures. On ramène le mélange réactionnel à 20°C et on hydrolyse avec de l'eau. La phase organique est successivement lavée avec de l'eau, une solution d'acide chlorhydrique, de l'eau, une solution aqueuse de carbonate de potassium et une solution aqueuse de chlorure de sodium. Les phases aqueuses sont traitées avec de la soude et contre-extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, et après concentration à sec, on obtient 20.6 g d'huile brune.

36

Rendement = 74%

CPL : Tr = 10.5 min.

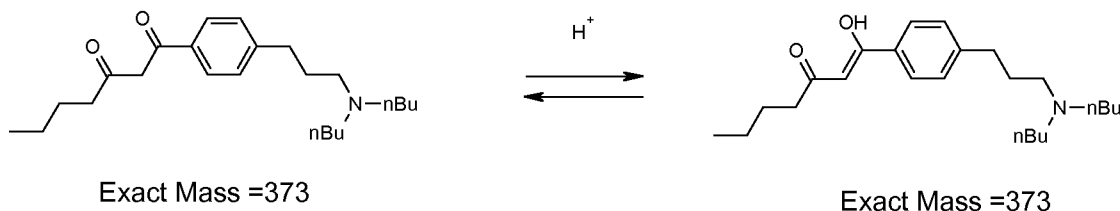
5

C. 1-{4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}heptane-1,3-
dione

Dans un réacteur, on charge 10 g du produit obtenu à
10 l'étape précédente, 5 g d'ethyl pentanoate et 30 mL de
NMP. A 5°C, on ajoute 5,6 g de méthylate de sodium. On
remonte à température ambiante, et l'avancement de la
réaction est suivi par chromatographie sur couche
mince. En fin de réaction, le milieu réactionnel est
15 coulé sur un mélange de 10,1 g d'une solution d'acide
chlorhydrique à 37%, de 45 g d'eau et 45 g de glace. Le
produit est ensuite extrait avec deux fois 50 mL
d'heptane et les phases organiques regroupées sont
lavées avec 100 ml d'eau. Les phases organiques sont
20 lavées avec une solution aqueuse de bicarbonate de
sodium. On concentre la phase organique pour obtenir
10,6 g d'un liquide de couleur rouge carmin.

Rendement = 82%

25 CPL : Tr = 14.3 et 17 min.
2 pics principaux en CPL à Tr = 14.3 min et Tr = 17
min correspondent au produit attendu sous forme cétone
et énol.



30

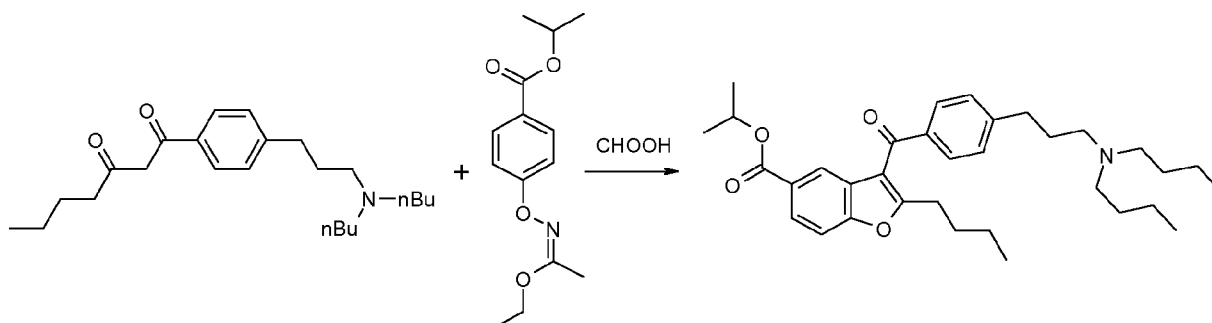
37

Structure confirmée par analyse en spectrométrie de masse ($M+H = 374$ soit $PM = 373$).

5

EXEMPLE 2

Synthèse de la Célivarone



- 10 Dans un réacteur, charger 2.16 g de 4-((1Z)-1-éthoxyéthylidèneamino)oxy)benzoate de propan-2-yle, 6 ml d'acide formique et 2 g de 1-{4-[3-(dibutylamino)propyl]phényl}heptane-1,3-dione.
- Additionner 890 μ L HCl (37%) et chauffer le milieu
- 15 réactionnel à 50°C pendant 2 heures (contrôle de fin de réaction par CPL). Le milieu est hydrolysé par addition de 20 mL d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 25 mL de DCM, puis la phase DCM est lavée avec 15mL d'eau. Après
- 20 concentration sous vide, on isole 3.1 g de produit brut sous forme d'une huile. Le produit est purifié par chromatographie sur gel de silice avec une élution par un mélange DCM/AiP et on récupère 1.1 g de Célivarone base sous forme d'huile dans la fraction principale.

25

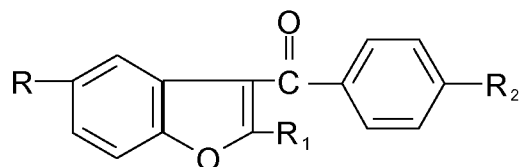
Rendement = 38 %

CPL :Tr = 20 min.

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation de dérivés de benzofurane substitués en position 5 de formule générale :

5

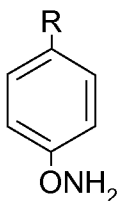


I

10

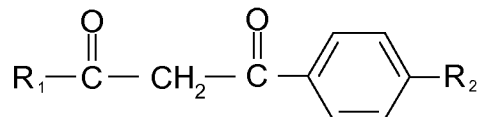
dans laquelle R représente un groupe nitro ou ester-COOR', où R' représente un groupe alkyle, R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R₂ représente l'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxyle, haloalkyle, alkyle, alkoxy dialkylaminoalkoxy ou dialkylaminoalkyle, caractérisé en ce que l'on couple, en présence d'un acide, l'hydroxylamine de formule :

20



II

25 avec une dicétone de formule générale :

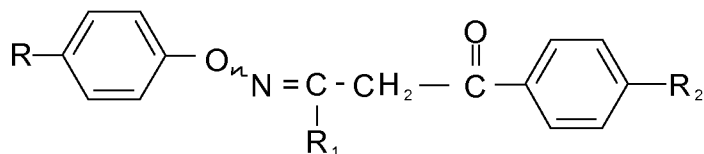


30

III

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment, pour former une oxime de formule générale :

5



10

IV

sous forme de mélange d'isomères E ou Z, dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment, oxime que l'on cyclise par chauffage pour former le composé désiré.

15

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R représente un ester $-\text{COOR}'$ où R' représente un groupe alkyle, R_1 représente un groupe alkyle et R_2 représente l'hydrogène, un groupe hydroxyle, haloalkyle, dialkylaminoalkoxy ou dialkylaminoalkyle.

20

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'acide est un acide faible éventuellement associé à un acide fort.

4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'acide faible est l'acide acétique.

25

5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que l'oxime est cyclisée dans son milieu de formation.

6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisé en ce que :

30

- R₁ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₈,
- R₂ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₈, un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, en C₁-C₈ ou un groupe dialkylaminoalkoxy dans lequel chaque groupe alkyle est en C₁-C₈ et le groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₈.

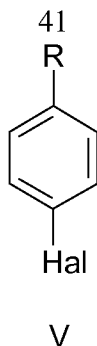
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que :

- R₁ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄,
- R₂ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄, un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄ ou un groupe dialkylaminoalkoxy dans lequel chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₄ et le groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₄.

8. Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que R₁ représente n-butyle et R₂ représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy.

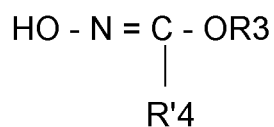
9. Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que R₁ représente n-butyle et R₂ représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy.

10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le composé de formule II est obtenu en faisant réagir un halobenzène de formule générale :



dans laquelle Hal représente un halogène, avec un imidate de formule générale :

5

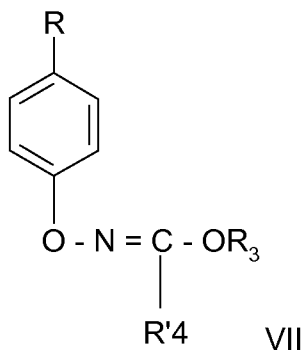


10

VI

dans laquelle R₃ et R₄ représentent chacun un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄, la réaction se déroulant à température ambiante et dans un solvant polaire, pour former une oxime de formule générale :

15

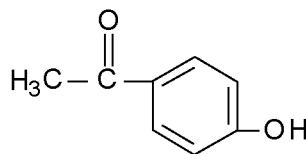


42

dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que précédemment, oxime que l'on traite avec un acide fort pour former le composé désiré de formule II sous forme de sel d'addition d'acide, sel que l'on soumet ensuite à l'action d'une base forte pour obtenir le composé de formule II sous forme de base libre.

11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les dicétones de formule III dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R_2 représente un groupe alkoxy ou dialkylaminoalkoxy peuvent être obtenues :

a) en faisant réagir la 4-hydroxy-acétophénone de formule :



VIII

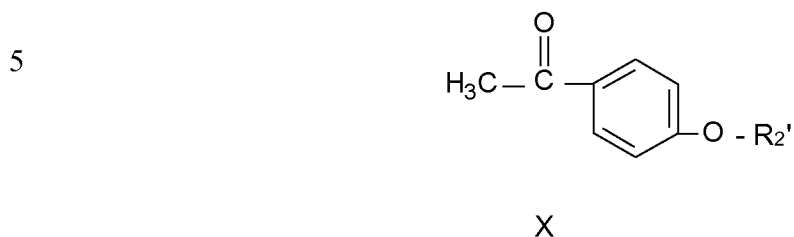
avec un halogénure de formule générale :



IX

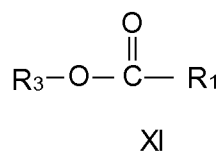
dans laquelle R_2' représente un groupe alkyle ou dialkylaminoalkyle et X représente un halogène ou le groupe sulfonate et ce, en présence d'un agent basique et par chauffage dans un solvant polaire

43
pour donner les dérivés d'acétophénone de formule générale :

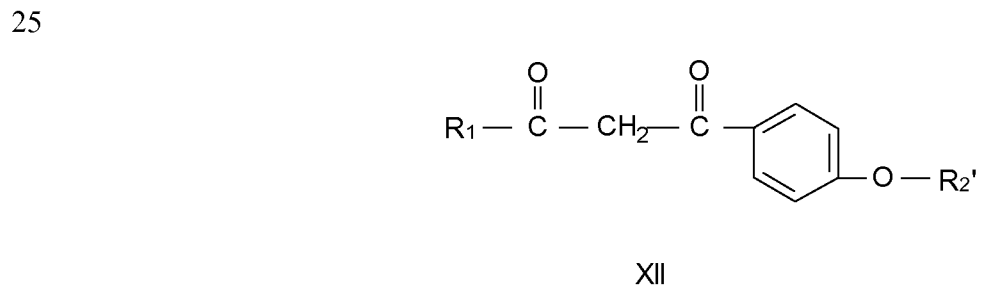


10 dans laquelle R_2' a la même signification que précédemment,

15 b) en couplant le composé de formule X avec un ester de formule générale :

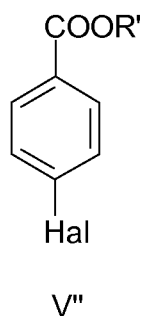


20 dans laquelle R_1 a la même signification que précédemment et R_3 représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_4 , le couplage ayant lieu en présence d'une base forte et dans un solvant polaire pour former une dicétone de formule générale :



5 dans laquelle R_2 et R_2' ont la même signification que précédemment, dicétone que l'on isole directement de son milieu de formation ou après traitement avec un acide fort pour en former un sel d'addition d'acide.

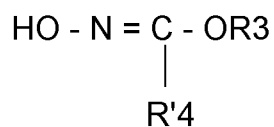
10 12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le composé de formule II'', c'est à dire un composé de formule II dans laquelle est obtenu en faisant réagir un halobenzène de formule générale :



15

dans laquelle Hal représente un halogène, avec un imidate de formule générale :

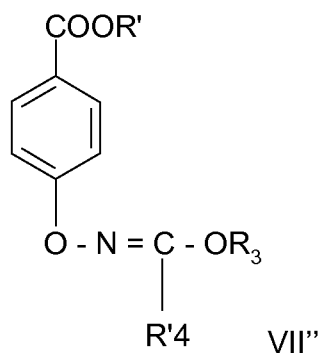
20



VI

25 dans laquelle R_3 et R_4 représentent chacun un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_4 , la réaction se déroulant à température ambiante et dans un solvant polaire, pour former une oxime de formule générale :

45

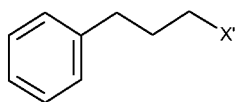


dans laquelle R_3 et R_4 ont la même signification que
 5 précédemment, oxime que l'on traite avec un acide fort
 pour former le composé désiré de formule II' sous forme
 de sel d'addition d'acide, sel que l'on soumet ensuite à
 l'action d'une base forte pour obtenir le composé de
 formule II sous forme de base libre.

10

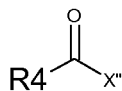
13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9,
 caractérisé en ce que les dicétones de formule III'' dans
 laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle
 et R_2 représente un groupe alkoxy ou dialkylaminoalkoxy
 15 peuvent être obtenues de la façon suivante :

a) un composé de formule XIII est mis en réaction



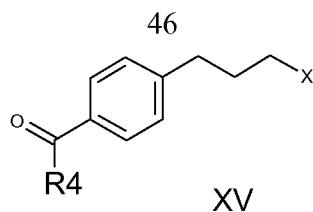
XIII

avec un composé de formule XIV

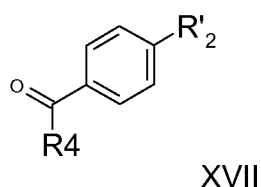


XIV

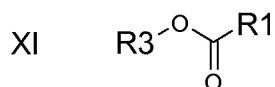
20 pour obtenir un composé de formule XV



- b) ledit composé de formule XV est mis en réaction avec un composé de formule XIV HN(R5)2 pour obtenir un composé de formule XVII :

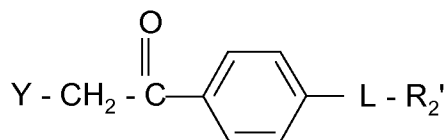


- c) ledit composé de formule XVII est mis en réaction avec un composé de formule XI



- pour obtenir le composé de formule III''

14. Dérivés benzoyloxy de formule générale :



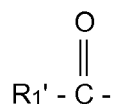
15

XVIII

- ainsi que ses sels d'addition d'acide dans laquelle L représente une liaison ou un atome d'oxygène, R₂' représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄ ou un groupe dialkylaminoalkyle dans lequel chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₄ et Y représente :

- a) un groupe de formule générale :

47

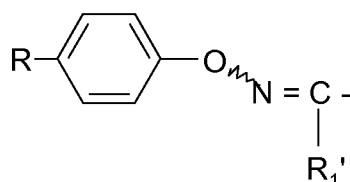


XIX

5 dans laquelle R_1' représente un groupe alkyle en C_1 - C_4' ,

ou

b) un groupe de formule générale :



XX

10

15 dans laquelle R_1' a la même signification que précédemment, ces dérivés étant, lorsque Y représente le groupe XX, sous forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélange de ces isomères.

15. Dérivés benzoyloxy selon la revendication 12, dans laquelle Y représente le groupe de formule XIX ou le groupe de formule XX dans lesquelles R_1' représente n-butyle.

20 16. Dérivés benzoyloxy selon la revendication 12, dans laquelle R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle.

13. Dérivé benzoyloxy selon la revendication 12, dans laquelle R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente un atome d'oxygène et Y représente le groupe de formule XIX dans laquelle R_1' représente n-butyle.

25 14. Dérivé benzoyloxy selon la revendication 12, dans laquelle R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente un atome d'oxygène et Y représente le groupe

de formule XX dans laquelle R_1' représente n-butyle, ce composé étant sous forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélange de ces isomères.

15. Dérivé benzoyloxy selon la revendication 12, dans laquelle R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente une liaison et Y représente le groupe de formule XIX dans laquelle R_1' représente n-butyle.

16. Dérivé benzoyloxy selon la revendication 12, dans laquelle R_2' représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente une liaison et Y représente le groupe de formule XX dans laquelle R_1' représente n-butyle, ce composé étant sous forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélange de ces isomères.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/051751

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D307/80 C07C251/16 C07C39/04 A61K31/343 A61P9/00 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 C07C		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, 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.
X A X	WO 2010/040261 A1 (LONZA AG [CH]; WELLIG ALAIN [CH]; RODUIT JEAN-PAUL [CH]; DAI DANMEI [C] 15 April 2010 (2010-04-15) claims 1-18; examples 3, 7-15 <div style="text-align: center;">-----</div> WO 2010/038029 A1 (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 8 April 2010 (2010-04-08) claims 1-12; examples 1, 2, 4 page 3 page 32 <div style="text-align: center;">-----</div> <div style="text-align: center;">-/-</div>	1,3-9, 11,14-20 2,10,12, 13 1-20
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex. </div>		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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.</p> <p>"&" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
10 October 2011	20/10/2011	
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 Lécaillon, Jennifer	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/FR2011/051751

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/044143 A2 (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 9 April 2009 (2009-04-09) cited in the application claims 1-19, 20, 29, 31; examples A1c), A3, B1-7 -----	1-20
A	WO 02/16340 A1 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ASSENS JEAN LOUIS [FR]; BERNHART CLAUDE [FR];) 28 February 2002 (2002-02-28) Revendications 1, 12-35 et exemple 1 -----	1-20
X	WO 2005/012301 A1 (AVENTIS PHARMA INC [US]; MAJID TAHIR N [US]; HOPKINS COREY [US]; PEDGR) 10 February 2005 (2005-02-10) Composé 47 Exemple 22a) page 36 -----	14
X	EP 0 735 083 A1 (GREAT LAKES CHEMICAL ITALIA [IT] GREAT LAKES CHEMICAL EUROP [CH]) 2 October 1996 (1996-10-02) Revendication 8 "paratoluyllacetone" -----	14
X	HADDDIN M.J. ET AL.: "Reaction of benzofurazan oxide with unsymmetrical 1,3-diketones; steric and polar effects", TETRAHEDRON, vol. 32, 1976, pages 719-724, XP002660810, Composé 61 Tableau 2 page 720 -----	14
X	FR 2 238 696 A1 (HOECHST AG [DE]) 21 February 1975 (1975-02-21) Exemple 21 page 10 -----	14
E	WO 2011/107705 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; BAILLY FREDERIC [FR]; GRIMAUD BERNARD [FR]; MALEJ) 9 September 2011 (2011-09-09) Formule (V) revendication 13 et Composé (Va) revendication 20 -----	14-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/051751

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010040261	A1	15-04-2010	AU 2008362639 A1 15-04-2010
		CA 2737092 A1 15-04-2010	
		CN 102171199 A 31-08-2011	
		EP 2344467 A1 20-07-2011	
		US 2011178314 A1 21-07-2011	
WO 2010038029	A1	08-04-2010	CN 102171200 A 31-08-2011
		EP 2356100 A1 17-08-2011	
WO 2009044143	A2	09-04-2009	CN 101861308 A 13-10-2010
		EP 2200993 A2 30-06-2010	
		JP 2010540608 A 24-12-2010	
		US 2010292319 A1 18-11-2010	
WO 0216340	A1	28-02-2002	AT 360625 T 15-05-2007
		AU 8600301 A 04-03-2002	
		BG 107554 A 28-11-2003	
		BR 0113347 A 10-02-2004	
		CA 2415852 A1 28-02-2002	
		CN 1471520 A 28-01-2004	
		CZ 20030525 A3 18-06-2003	
		DE 60128112 T2 27-12-2007	
		EP 1315710 A1 04-06-2003	
		FR 2813308 A1 01-03-2002	
		HU 0302961 A2 29-12-2003	
		IS 6675 A 13-01-2003	
		JP 2004506728 A 04-03-2004	
		MA 26942 A1 20-12-2004	
		MX PA03001536 A 04-05-2004	
		NO 20030802 A 23-04-2003	
		NZ 523724 A 25-02-2005	
		OA 12360 A 16-05-2006	
		PL 362131 A1 18-10-2004	
		SK 2122003 A3 11-09-2003	
		US 2004010011 A1 15-01-2004	
		ZA 200300922 A 22-06-2004	
WO 2005012301	A1	10-02-2005	AT 386034 T 15-03-2008
		AU 2003304380 A1 15-02-2005	
		BR 0318383 A 25-07-2006	
		CA 2531291 A1 10-02-2005	
		CN 1802373 A 12-07-2006	
		DE 60319158 T2 05-02-2009	
		EP 1644371 A1 12-04-2006	
		JP 2007521227 A 02-08-2007	
		MX PA05013485 A 05-04-2006	
EP 0735083	A1	02-10-1996	AT 189690 T 15-02-2000
		DE 69606570 D1 16-03-2000	
		DE 69606570 T2 07-09-2000	
		DK 735083 T3 15-05-2000	
		IT MI950649 A1 30-09-1996	
		JP 3710546 B2 26-10-2005	
		JP 9104761 A 22-04-1997	
FR 2238696	A1	21-02-1975	BE 817991 A1 23-01-1975
		CA 1033765 A1 27-06-1978	
		CH 602542 A5 31-07-1978	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/051751

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
		DE 2337396 A1	13-02-1975	
		GB 1433460 A	28-04-1976	
		IT 1017323 B	20-07-1977	
		JP 50069031 A	09-06-1975	
		NL 7409750 A	27-01-1975	
		US 3937737 A	10-02-1976	

WO 2011107705	A1	09-09-2011	FR 2957079 A1	09-09-2011
			UY 33256 A	30-09-2011

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/051751

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE INV. C07D307/80 C07C251/16 C07C39/04 A61K31/343 A61P9/00 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 C07C		
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, 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
X A X	WO 2010/040261 A1 (LONZA AG [CH]; WELLIG ALAIN [CH]; RODUIT JEAN-PAUL [CH]; DAI DANMEI [C] 15 avril 2010 (2010-04-15) revendications 1-18; exemples 3, 7-15 ----- WO 2010/038029 A1 (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 8 avril 2010 (2010-04-08) revendications 1-12; exemples 1, 2, 4 page 3 page 32 ----- <div style="text-align: center;">-/-</div>	1,3-9, 11,14-20 2,10,12, 13 1-20
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div>		
* Catégories spéciales de documents cités: <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">10 octobre 2011</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">20/10/2011</div>
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 <div style="text-align: center; font-size: 1.2em;">Lécaillon, Jennifer</div>

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 2009/044143 A2 (CAMBREX KARLSKOGA AB [SE]; EKLUND LARS [SE]) 9 avril 2009 (2009-04-09) cité dans la demande revendications 1-19, 20, 29, 31; exemples A1c), A3, B1-7 -----	1-20
A	WO 02/16340 A1 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; ASSENS JEAN LOUIS [FR]; BERNHART CLAUDE [FR];) 28 février 2002 (2002-02-28) Revendications 1, 12-35 et exemple 1 -----	1-20
X	WO 2005/012301 A1 (AVENTIS PHARMA INC [US]; MAJID TAHIR N [US]; HOPKINS COREY [US]; PEDGR) 10 février 2005 (2005-02-10) Composé 47 Exemple 22a) page 36 -----	14
X	EP 0 735 083 A1 (GREAT LAKES CHEMICAL ITALIA [IT] GREAT LAKES CHEMICAL EUROP [CH]) 2 octobre 1996 (1996-10-02) Revendication 8 "paratoluyllacetone" -----	14
X	HADDDIN M.J. ET AL.: "Reaction of benzofurazan oxide with unsymmetrical 1,3-diketones; steric and polar effects", TETRAHEDRON, vol. 32, 1976, pages 719-724, XP002660810, Composé 61 Tableau 2 page 720 -----	14
X	FR 2 238 696 A1 (HOECHST AG [DE]) 21 février 1975 (1975-02-21) Exemple 21 page 10 -----	14
E	WO 2011/107705 A1 (SANOFI AVENTIS [FR]; BAILLY FREDERIC [FR]; GRIMAUD BERNARD [FR]; MALEJ) 9 septembre 2011 (2011-09-09) Formule (V) revendication 13 et Composé (Va) revendication 20 -----	14-17

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2011/051751

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 2010040261	A1	15-04-2010	AU 2008362639 A1	15-04-2010
			CA 2737092 A1	15-04-2010
			CN 102171199 A	31-08-2011
			EP 2344467 A1	20-07-2011
			US 2011178314 A1	21-07-2011
WO 2010038029	A1	08-04-2010	CN 102171200 A	31-08-2011
			EP 2356100 A1	17-08-2011
WO 2009044143	A2	09-04-2009	CN 101861308 A	13-10-2010
			EP 2200993 A2	30-06-2010
			JP 2010540608 A	24-12-2010
			US 2010292319 A1	18-11-2010
WO 0216340	A1	28-02-2002	AT 360625 T	15-05-2007
			AU 8600301 A	04-03-2002
			BG 107554 A	28-11-2003
			BR 0113347 A	10-02-2004
			CA 2415852 A1	28-02-2002
			CN 1471520 A	28-01-2004
			CZ 20030525 A3	18-06-2003
			DE 60128112 T2	27-12-2007
			EP 1315710 A1	04-06-2003
			FR 2813308 A1	01-03-2002
			HU 0302961 A2	29-12-2003
			IS 6675 A	13-01-2003
			JP 2004506728 A	04-03-2004
			MA 26942 A1	20-12-2004
			MX PA03001536 A	04-05-2004
			NO 20030802 A	23-04-2003
			NZ 523724 A	25-02-2005
			OA 12360 A	16-05-2006
			PL 362131 A1	18-10-2004
			SK 2122003 A3	11-09-2003
			US 2004010011 A1	15-01-2004
			ZA 200300922 A	22-06-2004
WO 2005012301	A1	10-02-2005	AT 386034 T	15-03-2008
			AU 2003304380 A1	15-02-2005
			BR 0318383 A	25-07-2006
			CA 2531291 A1	10-02-2005
			CN 1802373 A	12-07-2006
			DE 60319158 T2	05-02-2009
			EP 1644371 A1	12-04-2006
			JP 2007521227 A	02-08-2007
			MX PA05013485 A	05-04-2006
EP 0735083	A1	02-10-1996	AT 189690 T	15-02-2000
			DE 69606570 D1	16-03-2000
			DE 69606570 T2	07-09-2000
			DK 735083 T3	15-05-2000
			IT MI950649 A1	30-09-1996
			JP 3710546 B2	26-10-2005
			JP 9104761 A	22-04-1997
FR 2238696	A1	21-02-1975	BE 817991 A1	23-01-1975
			CA 1033765 A1	27-06-1978
			CH 602542 A5	31-07-1978

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2011/051751

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		DE 2337396 A1	13-02-1975
		GB 1433460 A	28-04-1976
		IT 1017323 B	20-07-1977
		JP 50069031 A	09-06-1975
		NL 7409750 A	27-01-1975
		US 3937737 A	10-02-1976

WO 2011107705 A1	09-09-2011	FR 2957079 A1	09-09-2011
		UY 33256 A	30-09-2011
