

(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
26 janvier 2012 (26.01.2012)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2012/010788 A1

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

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2011/051710

(22) Date de dépôt international :
18 juillet 2011 (18.07.2011)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :
1055824 19 juillet 2010 (19.07.2010) 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) : **BON, Xavier** [FR/FR]; c/o Sanofi, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **BIENCOURT, Christine** [FR/FR]; c/o Sanofi, Département Brevets,

174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **LEROY, Corinne** [FR/FR]; c/o Sanofi, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR). **MATEOS-CARO, Julia** [ES/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).

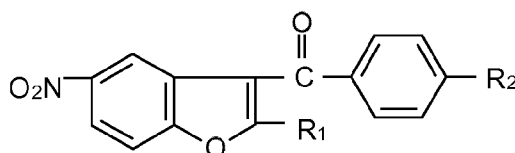
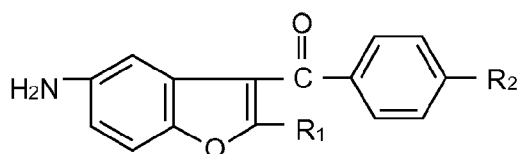
(74) Mandataire : **ROMANOWSKI, Caroline**; c/o Sanofi, Département Brevets, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).

(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.

[Suite sur la page suivante]

(54) Title : PROCESS FOR PREPARING AMINOBENZOYLBENZOFURAN DERIVATIVES

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES D'AMINO-BENZOYL-BENZOFURANE



(57) Abstract : The invention relates to a process for preparing 5-aminobenzoylbenzofuran derivatives of formula (I), in which R₁ represents hydrogen or an alkyl group and R₂ represents hydrogen, an alkyl, alkoxy or dialkylaminoalkoxy group, by reduction of a 5-nitrobenzofuran derivative of formula (II) using a hydrogen transfer agent, in the presence of palladium-on-charcoal as catalyst and in an ether or an ether mixture as solvent.

(57) Abrégé : L' invention se rapporte à un procédé de préparation de dérivés de 5-aminobenzoyl-benzofurane de formule (I), dans laquelle R₁ représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R₂ représente l'hydrogène, un groupe alkyle, alkoxy ou dialkylaminoalkoxy, par réduction d'un dérivé de 5-nitrobenzofurane de formule (II) au moyen d'un agent de transfert d'hydrogène, en présence de charbon palladié comme catalyseur et dans un éther ou un mélange d' éther comme solvant.

WO 2012/010788 A1



(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))*

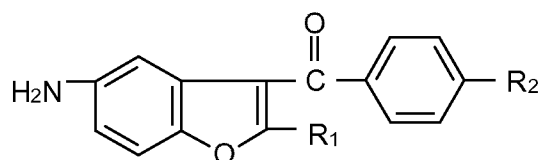
Publiée :

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

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES D'AMINO-BENZOYL-
BENZOFURANE

5 La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à la préparation de dérivés d'amino-benzoyl-benzofurane.

10 Plus précisément, l'invention concerne un procédé pour la préparation de dérivés de 5-amino-benzoyl-benzofurane de formule générale:



15 dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R_2 représente l'hydrogène, un groupe alkyle, alkoxy ou dialkylaminoalkoxy.

Dans la formule I ci-dessus :

- 20 • R_1 représente en particulier un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_8 notamment un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_4 tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle,
- 25 • R_2 représente en particulier un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1-C_8 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 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.

De préférence, R₁ représente n-butyle et R₂ représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy.

Les composés de formule I ci-dessus 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]-benzoyl}-5-méthanesulfonamido-benzofurane, communément dénommé dronédarone, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, s'est montré particulièrement intéressant notamment comme agent antiarythmique.

On a rapporté dans le susdit brevet EP 0 471 609, un procédé pour la préparation de la dronédarone, procédé selon lequel le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-nitro-benzofurane est réduit sous
5 pression avec l'hydrogène en présence d'oxyde de platine comme catalyseur pour former le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane (ci-après Composé A) lequel est ensuite traité avec le chlorure de méthanesulfonyle, en présence d'un accepteur
10 d'acide, pour donner le composé désiré. Selon ce procédé, la dronédarone a pu être obtenue avec un rendement global de l'ordre de 60% au départ du dérivé 5-nitro-benzofurane.

Toutefois, ce procédé n'est pas dépourvu
15 d'inconvénients inhérents notamment au type de réaction utilisée dans la formation du Composé A, à savoir une hydrogénation sous pression qui comporte un risque industriel.

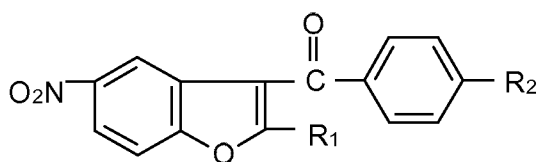
D'autre part, cette méthode nécessite d'isoler le
20 Composé A à partir de son milieu de formation, l'isolement de ce composé, habituellement sous la forme de son oxalate, constituant par conséquent une étape supplémentaire dans la préparation de la dronédarone.

La recherche d'un procédé de préparation industriel
25 capable de pallier ces inconvénients tout en offrant des rendements importants en Composé A ainsi qu'une mise en œuvre facilitée de celui-ci, de manière à produire des rendements significativement supérieurs en dronédarone par rapport au procédé antérieur, reste par conséquent
30 d'un intérêt incontestable.

Or, on a maintenant trouvé que le Composé A peut être préparé selon un procédé impliquant une réduction sélective de sa fonction nitro par rapport à sa fonction cétone. Cette réduction sélective élimine, par
5 conséquent, la nécessité d'isoler ce Composé A via son oxalate lors de la synthèse finale de la dronédarone laquelle peut être obtenue de cette manière avec des rendements globaux supérieurs à 90% à partir du dérivé 5-nitro-benzofurane de départ.

10 Les dérivés aminoalkoxybenzoyl-benzofurane du brevet EP 0 471 609, en particulier la dronédarone, pourront être synthétisés, par conséquent, dans le milieu même de formation du composé approprié de formule I.

Selon un premier objet de l'invention, les dérivés de
15 5-amino-benzofurane de formule I peuvent être préparés en réduisant un dérivé de 5-nitro-benzofurane de formule générale :



II

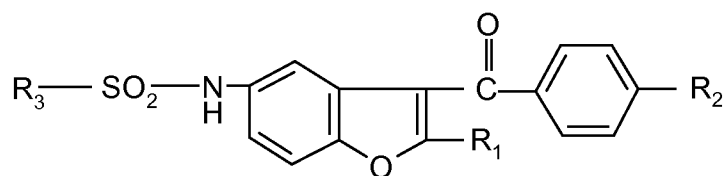
20

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment, au moyen d'un agent de transfert d'hydrogène, en présence de charbon palladié comme catalyseur et dans un éther ou un mélange d'éthers comme
25 solvant, ce qui forme les composés désirés.

5

Dans la formule II ci-dessus, R_1 représente, de préférence, n-butyle et R_2 représente, de préférence, 3-(di-n-butylamino)-propoxy.

En outre, selon un autre de ses objets, l'invention
5 se rapporte à un procédé de préparation de dérivés de sulfonamido-benzofurane de formule générale :

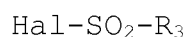


III

10 ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment et R_3 représente un groupe alkyle, procédé selon lequel :

- a) on réduit un dérivé de 5-nitro-benzofurane de
15 formule II au moyen d'un agent de transfert d'hydrogène, en présence de charbon palladié comme catalyseur et dans un éther ou un mélange d'éthers comme solvant, pour former un milieu réactionnel contenant un dérivé de 5-amino-benzoyl-benzofurane de formule I, ci-dessus, sous forme de base libre,
- 20 b) on traite le milieu réactionnel contenant le dérivé de 5-amino-benzoyl-benzofurane de formule I sous forme de base libre obtenu précédemment, avec un halogénure de formule générale :

25



IV

dans laquelle Hal représente un halogène tel que chlore et R_3 a la même signification que précédemment, en présence d'un agent basique, pour obtenir les composés désirés sous forme de base libre que l'on
5 fait réagir, si nécessaire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé désiré.

Par la suite, le sel pharmaceutiquement acceptable du composé de formule III peut être récupéré de son milieu
10 de formation, par exemple par cristallisation.

Dans la formule III ci-dessus, R_3 représente en particulier un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_8 notamment un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C_1 - C_4 tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-
15 butyle ou tert-butyle.

De préférence, R_1 représente n-butyle, R_2 représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy et R_3 représente méthyle dans la formule III ci-dessus.

La réduction par transfert d'hydrogène selon
20 l'invention est réalisée habituellement dans un éther ou un mélange d'éthers comme solvant contrairement à l'état de la technique où ce type de réaction s'opère généralement dans un alcool. Cette réduction dans un éther ou un mélange d'éthers permet notamment une
25 importante chimio-sélectivité de la fonction nitro au détriment de la fonction cétone également présente et qui elle aussi est susceptible d'une réduction en alcool. Cette réduction sélective de la fonction nitro évite, par conséquent, l'isolement du composé de formule I de
30 quelque manière que ce soit notamment par transformation

de ce composé, obtenu sous forme basique, en un sel aisément séparable de son milieu de formation.

L'éther utilisé comme solvant est habituellement un dialkyléther tel que le méthyl tert-butyl éther ou encore
5 un éther cyclique par exemple le tétrahydrofurane tandis que le mélange d'éthers correspond généralement à un mélange de dialkyléther et d'éther cyclique par exemple un mélange de méthyl tert-butyléther et de tétrahydrofurane.

10 Le méthyl tert-butyl éther représente un solvant particulièrement préféré dans le cadre de la présente invention, en particulier pour la préparation du Composé A et subséquemment de la dronédarone.

Habituellement, l'agent de transfert d'hydrogène est
15 un formiate, de préférence le formiate d'ammonium ou un phosphinate, en particulier le phosphinate de sodium. Cet agent de transfert d'hydrogène est utilisé en excès par rapport au composé de formule II, cet excès pouvant atteindre de 3 à 5 équivalents d'agent de transfert
20 d'hydrogène par équivalent de composé de formule II ou davantage. Préférentiellement, on utilise 5 ou environ 5 équivalents d'agent de transfert d'hydrogène par équivalent de composé de formule II, par exemple 5 ou environ 5 équivalents d'agent de transfert d'hydrogène
25 dissous par exemple dans un volume d'eau. En particulier, on utilise 5 équivalents de formiate d'ammonium dissous par exemple dans un volume d'eau.

La réduction peut avoir lieu à température ambiante. Toutefois, celle-ci est généralement entreprise par
30 chauffage du milieu réactionnel à une température allant

jusqu'à par exemple 50°C à 60 °C, de préférence à une température de l'ordre de 40°C, en particulier à 40°C.

Selon un de ses aspects particuliers, l'invention se rapporte, en outre, à un procédé de préparation du 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane, procédé selon lequel on réduit le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-nitro-benzofurane au moyen de formiate d'ammonium ou de phosphinate de sodium comme agent de transfert d'hydrogène, en présence de charbon palladié comme catalyseur et dans le méthyl tert-butyl éther ou un mélange de méthyl tert-butyl éther et de tétrahydrofurane comme solvant, pour former un milieu réactionnel contenant le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane sous forme de base libre.

D'autre part, selon un autre de ses aspects particuliers, l'invention se rapporte à un procédé de préparation du 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-méthanesulfonamido-benzofurane ou dronédarone ainsi que de ses sels pharmaceutiquement acceptables, procédé selon lequel :

a) on réduit le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-nitro-benzofurane, au moyen de formiate d'ammonium ou de phosphinate de sodium comme agent de transfert d'hydrogène, en présence de charbon palladié comme catalyseur et dans le méthyl tert-butyl éther ou un mélange de méthyl tert-butyl éther et de tétrahydrofurane comme solvant, pour former un milieu réactionnel contenant le 2-n-butyl-

3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane sous forme de base libre,

- b) on traite le milieu réactionnel contenant le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane sous forme de base libre obtenu précédemment, avec un halogénure de méthanesulfonyle en présence d'un agent basique, pour obtenir la dronédarone sous forme basique que l'on fait réagir, si nécessaire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de dronédarone.

Par la suite, le sel pharmaceutiquement acceptable de dronédarone peut être récupéré de son milieu de formation, par exemple par cristallisation.

- A la lumière de la description qui précède, l'ensemble formé par un dérivé de 5-nitro-benzofurane de formule II, un agent de transfert d'hydrogène, le charbon palladié et un éther ou un mélange d'éthers comme solvant, se révèle particulièrement intéressant comme milieu réactionnel pour la préparation de divers composés notamment les composés de formule I et ceux de formule III ci-dessus.

- En conséquence, un autre objet de l'invention concerne un milieu réactionnel, caractérisé en ce qu'il est formé :

- a) d'un dérivé de 5-nitro-benzofurane de formule II, en particulier un dérivé de formule II dans laquelle R_1 représente n-butyle et R_2 représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy,
- b) d'un agent de transfert d'hydrogène tel que le formiate d'ammonium ou le phosphinate de sodium,

- c) de charbon palladié,
d) d'un éther tel que le méthyl tert-butyl éther ou d'un mélange d'éthers tel qu'un mélange de méthyl tert-butyl éther et de tétrahydrofurane, comme solvant.

L'exemple non limitatif suivant illustre la préparation d'un composé de formule I selon le procédé de l'invention ainsi que sa mise en œuvre dans la synthèse de la dronédarone.

EXEMPLE

a) 2-n-Butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane (Composé A ou composé de formule I:

$R_1 = n-C_4H_9$; $R_2 = 3-(di-n-butylamino)-propoxy$)

Dans un réacteur de 5 L, on charge, à température ambiante, 3,33 kg d'une solution à 30% de 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-nitro-benzofurane (composé de formule II) et 0,05 kg de charbon palladié (Pd/C) sec. Sous agitation, on chauffe l'ensemble à 40°C puis on ajoute, en 2 H environ, une solution de 0,62 kg (5 équivalents) de formiate d'ammonium dans 0,62 kg d'eau. On maintient alors la température du milieu réactionnel à 40°C (+/-2°C) pendant 15 H tout en contrôlant l'évolution de la réaction par chromatographie en phase liquide. Dès que la réduction est terminée, on refroidit à 23°C (+/-2°C) puis on filtre le charbon palladié qui subit alors un lavage avec du méthyl tert-butyl éther et de l'eau. On décante puis, à la température ambiante, on lave la phase organique avec

de l'eau. On renouvelle ensuite une fois ces opérations de décantation et de lavage. On procède à une nouvelle décantation et on concentre la solution à 40°C sous vide. On dilue ensuite le concentrat avec du tétrahydrofurane, ce qui fournit 3,47 kg d'une solution du composé désiré dans un mélange de méthyl tert-butyl éther et de tétrahydrofurane.

Rendement estimé : 99%

- 10 b) Chlorhydrate de dronédarone (chlorhydrate du composé de formule III : $R_1 = n\text{-C}_4\text{H}_9$; $R_2 = 3\text{-(di-}n\text{-butylamino)-propoxy}$; $R_3 = \text{CH}_3$)

Dans un réacteur de 5 L, on charge, à température ambiante, les 3,47 kg de solution du Composé A dans un mélange de méthyl tert-butyl éther et de tétrahydrofurane obtenue précédemment. Sous agitation, on ajoute ensuite, en 1H, le chlorure de méthanesulfonyle en maintenant la température du milieu réactionnel inférieure à 30°C. On refroidit à 25°C puis on coule une solution d'ammoniaque, la température du milieu réactionnel étant maintenue à 25°C. On contrôle la fin de la réaction par chromatographie en phase liquide. Au milieu réactionnel maintenu à 30°C, on additionne alors de l'eau et du méthyl tert-butyl éther et on maintient une agitation durant 15 min. Après décantation, on procède à un lavage de celle-ci d'abord avec une solution d'eau saline. On maintient sous agitation durant 10 min. à 28°C, puis on décante et on concentre à 45°C sous vide. On ajoute alors de l'isopropanol et on concentre à 50°C sous vide. On ajoute à nouveau de l'isopropanol et on concentre à

nouveau à 50°C sous vide. On ajuste le milieu réactionnel par ajout de 2,03 kg d'isopropanol de façon à obtenir 3,62 kg d'une solution, dans l'isopropanol, du composé désiré sous forme de base. On chauffe cette solution à 50°C, puis on ajoute 0,225 kg d'acide chlorhydrique au milieu réactionnel maintenu à la température de 50°C à 55°C, puis on amorce la cristallisation du chlorhydrate désiré par ajout de chlorhydrate de dronédarone au milieu réactionnel. On filtre ensuite et on lave le gâteau de filtration avec de l'isopropanol, ce qui fournit le chlorhydrate désiré que l'on sèche à 45°C sous vide pour obtenir 1,12 kg de chlorhydrate de dronédarone sec. Rendement global (par rapport au composé I) : 96%

Le procédé selon l'invention présente des avantages incontestables par rapport à la méthode décrite dans le brevet EP 0 471 609 ou la demande de brevet WO 2002/048078.

En effet, la fonction nitro du composé de formule II peut être réduite dans un réacteur standard, ce qui évite la nécessité d'opérer avec l'hydrogène sous pression dans un appareil à hydrogénation. D'autre part, la qualité du composé de formule I sous forme de base se trouve significativement améliorée puisque l'on enregistre une formation d'impuretés différentes en moindre nombre et en teneurs plus faibles. Cet avantage permet d'éviter la préparation et l'isolement de l'oxalate du composé de formule I, opération qui pose de nombreux problèmes à l'échelle industrielle.

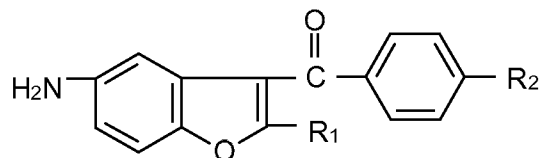
En outre, la mise en œuvre des composés non isolés de formule I dans un procédé de préparation des dérivés

aminoalkoxybenzoyl-benzofurane pharmacologiquement actifs du brevet EP 0 471 609 et notamment dans un procédé de préparation des composés de formule III ci-dessus, permet d'améliorer très significativement le rendement de ce
5 procédé. Dans le cas particulier de la dronédarone, le rendement global de sa synthèse, à partir de son dérivé 5-nitro-benzofurane correspondant, s'élève de 60% selon l'état de la technique à 95% par mise en œuvre du procédé chimio-sélectif de l'invention. Cette amélioration est
10 liée notamment à l'absence d'isolement de l'oxalate du composé de formule I et aux pertes y associées.

REVENDICATIONS

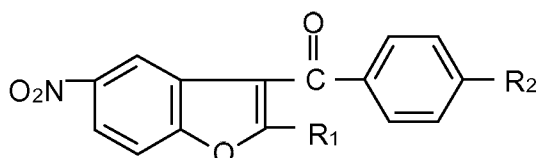
1. Procédé de préparation de dérivés de 5-amino-benzoyl-benzofurane de formule générale :

5



I

dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R_2 représente l'hydrogène, un groupe alkyle, alkoxy ou dialkylaminoalkoxy, caractérisé en ce que l'on
10 réduit un dérivé de 5-nitro-benzofurane de formule générale :

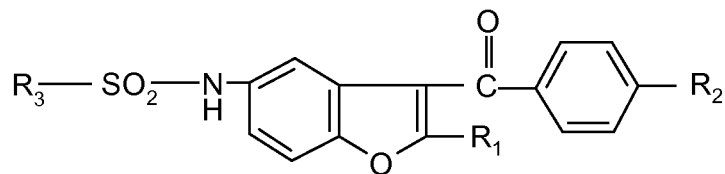


II

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que
15 précédemment, au moyen d'un agent de transfert d'hydrogène, en présence de charbon palladié comme catalyseur et dans un éther ou un mélange d'éthers comme solvant, ce qui forme les composés désirés.

2. Procédé de préparation de dérivés sulfonamido-
20 benzofurane de formule générale :

15

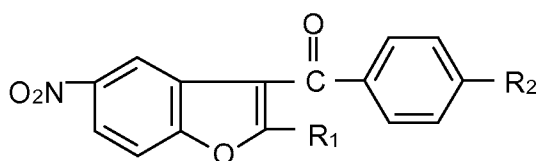


III

ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
 dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un groupe
 5 alkyle, R_2 représente l'hydrogène, un groupe alkyle,
 alkoxy ou dialkylaminoalkoxy et R_3 représente un groupe
 alkyle, caractérisé en ce que :

a) l'on réduit un dérivé de 5-nitro-benzofurane de
 formule générale :

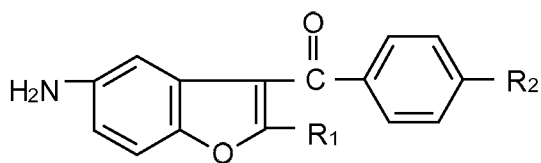
10



II

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que
 précédemment, au moyen d'un agent de transfert
 15 d'hydrogène, en présence de charbon palladié comme
 catalyseur et dans un éther ou un mélange d'éthers comme
 solvant, pour former un milieu réactionnel contenant un
 dérivé de 5-amino-benzoyl-benzofurane, sous forme de base
 libre, de formule générale :

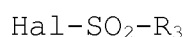
16



I

dans laquelle R_1 et R_2 ont la même signification que précédemment,

- 5 b) l'on traite le milieu réactionnel contenant le dérivé 5-amino-benzoyl-benzofurane de formule I sous forme de base libre obtenu précédemment, avec un halogénure de formule générale :



IV

10

dans laquelle Hal représente un halogène et R_3 a la même signification que précédemment, en présence d'un agent basique, pour obtenir les composés désirés sous forme de base libre que l'on fait réagir, si nécessaire, avec un

15 acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé désiré.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :

- R_1 représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en $C_1\text{-}C_8$,
- R_2 représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en $C_1\text{-}C_8$, un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, en $C_1\text{-}C_8$ ou un groupe dialkylaminoalkoxy dans lequel chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en $C_1\text{-}C_8$ et le groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, est en $C_1\text{-}C_8$,

- R₃ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₈.
4. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que :
- 5 • 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
- 10 chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₄ et le groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, est en C₁-C₄,
- R₃ représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C₁-C₄.
- 15 5. Procédé selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que R₁ représente n-butyle, R₂ représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy et R₃ représente méthyle.
6. Procédé selon l'une des revendications 1 à 5,
- 20 caractérisé en ce que l'agent de transfert d'hydrogène est un formiate ou un phosphinate.
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le formiate est le formiate d'ammonium et le phosphinate est le phosphinate de sodium.
- 25 8. Procédé selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'agent de transfert d'hydrogène est utilisé en excès par rapport au composé de formule II.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que l'agent de transfert d'hydrogène est utilisé à raison de 5 équivalents par équivalent de composé de formule II.

10. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que l'éther est un dialkyléther, un éther cyclique ou un mélange de ceux-ci.

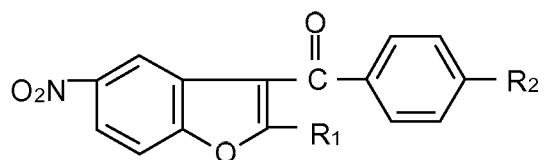
11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que le dialkyléther est le méthyl tert-butyl éther et l'éther cyclique est le tétrahydrofurane.

12. Procédé selon l'un des revendications 1 à 11, caractérisé en ce que la réduction a lieu à une température allant de la température ambiante à 50°C à 60°C.

13. Procédé selon l'une des revendications 1 et 3 à 12 pour la préparation du 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane, caractérisé en ce que l'on réduit le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-nitro-benzofurane, au moyen de formiate d'ammonium ou de phosphinate de sodium comme agent de transfert d'hydrogène, en présence de charbon palladié comme catalyseur et dans le méthyl tert-butyl éther ou un mélange de méthyl tert-butyl éther et de tétrahydrofurane comme solvant, pour former le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane sous forme de base libre.

14. Procédé selon l'une des revendications 2 et 3 à 12 pour la préparation du 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-méthanesulfonamido-benzofurane ou dronédarone ainsi que de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que :

- a) l'on réduit le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-nitro-benzofurane, au moyen de formiate d'ammonium ou de phosphinate de sodium comme agent de transfert d'hydrogène, en présence de
5 charbon palladié comme catalyseur et dans le méthyl tert-butyl éther ou un mélange de méthyl tert-butyl éther et de tétrahydrofurane comme solvant, pour former le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane sous forme de base libre,
- 10 b) l'on traite le milieu réactionnel contenant le 2-n-butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-5-amino-benzofurane sous forme de base libre obtenu précédemment, avec un halogénure de méthanesulfonyle en présence d'un agent basique, pour obtenir la dronédarone
15 sous forme basique que l'on fait réagir, si nécessaire, avec un acide organique ou inorganique pour former un sel pharmaceutiquement acceptable de dronédarone.
- 15.** Milieu réactionnel, caractérisé en ce qu'il est formé :
- 20 a) d'un dérivé de 5-nitro-benzofurane de formule générale :



II

- dans laquelle R_1 représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R_2 représente l'hydrogène, un groupe alkyle, alkoxy ou dialkylaminoalkoxy,
- 25

c) d'un agent de transfert d'hydrogène,

d) de charbon palladié,

e) d'un éther ou d'un mélange d'éthers, comme solvant.

16. Milieu réactionnel selon la revendication 15,
caractérisé en ce que R_1 représente n-butyle et R_2
5 représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2011/051710

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 INV. C07D307/80
 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 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.
Y	WO 02/48132 A1 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; FINO NOEL [FR]; LEROY CORINNE [FR]) 20 June 2002 (2002-06-20) exemple 1, methode II;claim 9; exemples 2,3	1-16
Y	----- EP 0 471 609 A1 (SANOFI SA [FR]; SANOFI PHARMA N V SA [BE]) 19 February 1992 (1992-02-19) cited in the application exemple 1, étape f) -----	1-16



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 document 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

5 October 2011

Date of mailing of the international search report

11/10/2011

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

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2011/051710

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
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
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
			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 218271 B 28-07-2000
			HU 211656 A9 28-12-1995
			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
EP 0471609	A1		OA 9513 A 15-11-1992
			PL 291334 A1 19-10-1992
			PT 98576 A 30-06-1992
			SG 49205 A1 18-05-1998
			SK 283527 B6 11-09-2003
			RU 2095357 C1 10-11-1997
			US 5223510 A 29-06-1993
			ZA 9105934 A 31-03-1993

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2011/051710

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
INV. C07D307/80
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, 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
Y	WO 02/48132 A1 (SANOFI SYNTHELABO [FR]; FINO NOEL [FR]; LEROY CORINNE [FR]) 20 juin 2002 (2002-06-20) exemple 1, methode II;revendication 9; exemples 2,3	1-16
Y	----- EP 0 471 609 A1 (SANOFI SA [FR]; SANOFI PHARMA N V SA [BE]) 19 février 1992 (1992-02-19) cité dans la demande exemple 1, étape f) -----	1-16



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

5 octobre 2011

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

11/10/2011

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

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

Fonctionnaire autorisé

Lécaillon, Jennifer

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2011/051710

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
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
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
			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 218271 B	28-07-2000
			HU 211656 A9	28-12-1995
			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
EP 0471609	A1		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
			SG 49205 A1	18-05-1998
			SK 283527 B6	11-09-2003
			RU 2095357 C1	10-11-1997
			US 5223510 A	29-06-1993
			ZA 9105934 A	31-03-1993