

Brevet N° **84748**
du 14 avril 1983
Titre délivré : **05 DEC 1983**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

D-83/06



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

aj. Gm

M. n. 1983 **Demande de Brevet d'Invention**

I. Requête

Société Anonyme dite: Roussel-Uclaf, 35 Bd, des Invalides, (1)
F-75323 PARIS, représentée par Monsieur Jean Waxweiler, 21-25

Allée Scheffer, Luxembourg, agissant en qualité de mandataire (2)

dépose(nt) ce quatorze avril mil neuf cent quatre-vingt-trois (3)
à 15,00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
Procédé de préparation de dérivés de l'acide 2-thiophène acé- (4)
tique et produits intermédiaires nécessaires pour leur prépara-
tion

2. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 1er avril 1983

3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;

4. / planches de dessin, en deux exemplaires;

5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le quatorze avril mil neuf cent quatre-vingt-trois

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :

Roger NABET, 22 bis, allée du Rendez-vous, F-93140 BONDY et (5)
Serge ANDRES, 3, Impasse Baudelaire, F-69250 NEUVILLE-SUR-SAONE

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet d'invention déposée(s) en (7) France
le 3 décembre 1982 sous le No. 82-20271 (8)

au nom de Société Anonyme dite: Roussel-Uclaf (9)

élit(é lisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
Jean Waxweiler, 21-25 Allée Scheffer, Luxembourg (10)

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à 6 mois. (11)

Le mandataire

Jean Waxweiler

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

à 15,00 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d. *[Signature]*

A 68907

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité — (7) pays — (8) date — (9) déposant original — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

BREVET D'INVENTION.Société Anonyme dite : ROUSSEL-UCLAF.

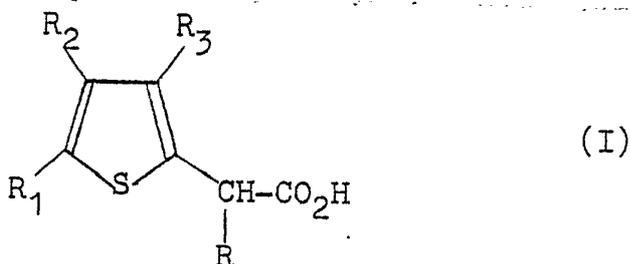
Procédé de préparation de dérivés de l'acide 2-thiophène acétique et produits intermédiaires nécessaires pour leur préparation.

=====

(Inventeurs : Roger NABET et Serge ANDRES)

Convention Internationale - Priorité d'une demande de brevet déposée en France le 3 décembre 1982 sous le N° 82-20271.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de dérivés de l'acide 2-thiophène acétique de formule (I)



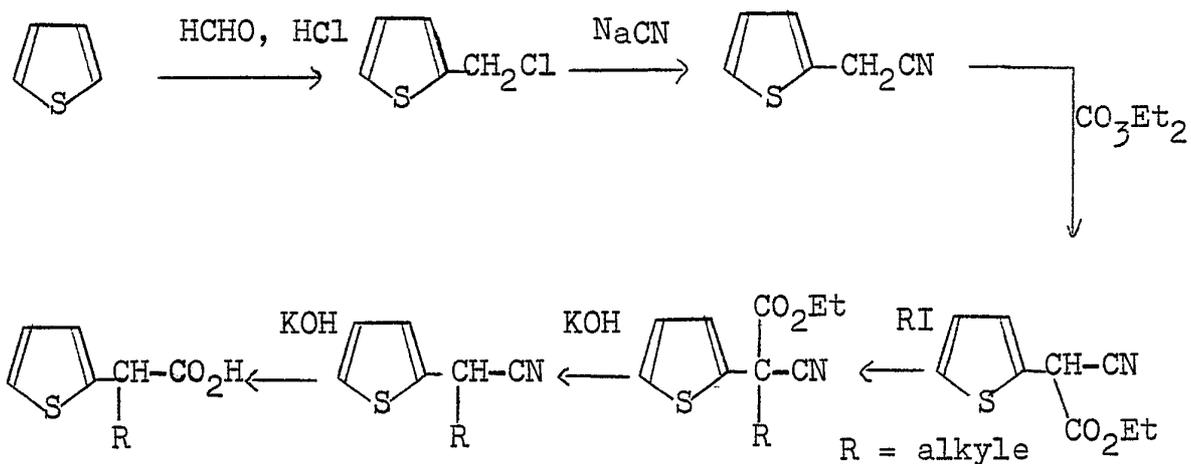
5 dans laquelle R représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone et R₁, R₂ et R₃ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'halogène.

Ces produits sont des produits intermédiaires utilisables
10 pour la préparation de produits pharmaceutiques, en particulier anti-inflammatoires.

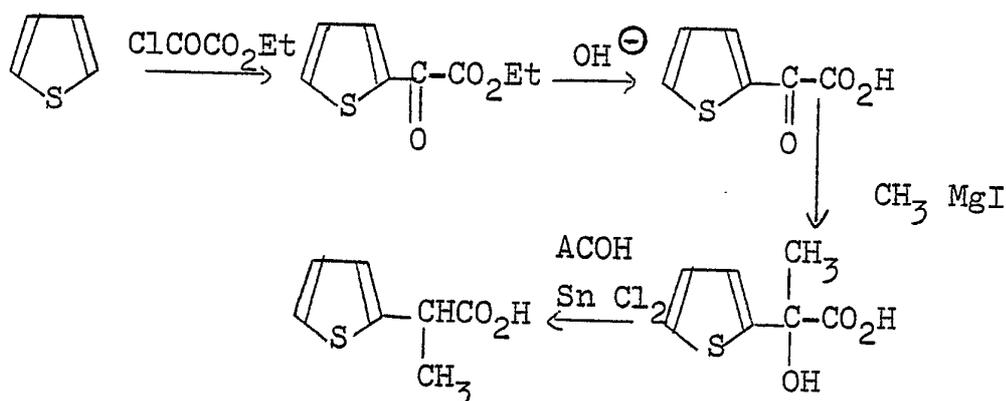
Des produits finals pouvant être préparés à partir des produits obtenus par le présent procédé sont en particulier décrits dans le brevet français 2.068.425.

15 On connaissait déjà plusieurs procédés de préparation des produits de formule (I).

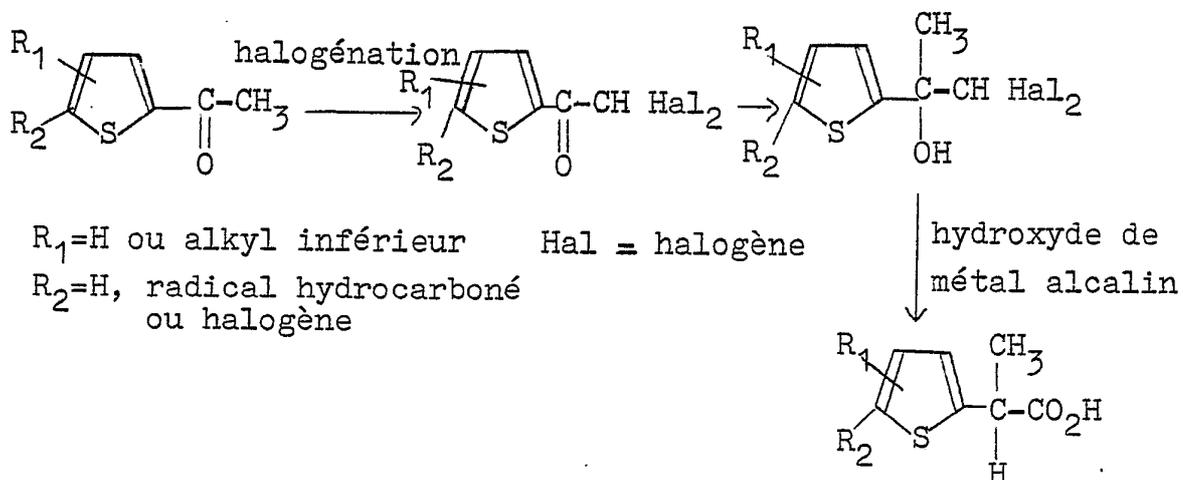
Dans la référence M. BERÇOT-VATTERONI et al. Bull. Soc. Chim. France 1961 p 1820 est décrit le procédé suivant :



Dans la référence F. CLEMENCE et al. Eur. J. Med. Chem. 1974 (9) 390, on décrit le procédé suivant :



5 Dans la demande de brevet français 2.398.068 de la firme SAGAMI est décrit le procédé suivant :



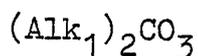
Ces procédés comportent au moins 4 étapes à partir du thiophène ou d'un thiophène substitué.

On a maintenant mis au point un nouveau procédé de préparation des dérivés de formule (I) en trois étapes à partir d'un ester de l'acide thiényl-2-acétique éventuellement substitué sur le noyau thiényle. L'acide thiényl acétique est
 5 utilisé notamment pour la synthèse de produits antibiotiques, en particulier de céphalosporines. Les esters des acides dérivés de l'acide thiényl-2-acétique sont donc accessibles en grandes quantités et à des prix intéressants.

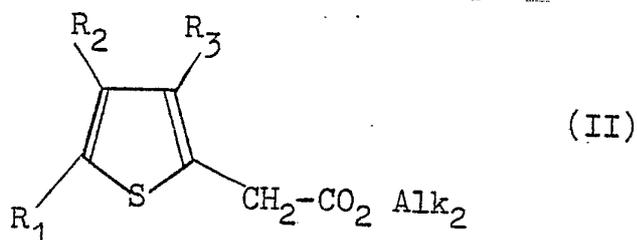
Ces produits de départ peuvent être préparés facilement
 10 à partir des acides correspondants par les méthodes usuelles d'estérification.

Le procédé objet de la présente demande est caractérisé en ce que l'on fait agir en présence d'une base forte un carbonate d'alkyle de formule :

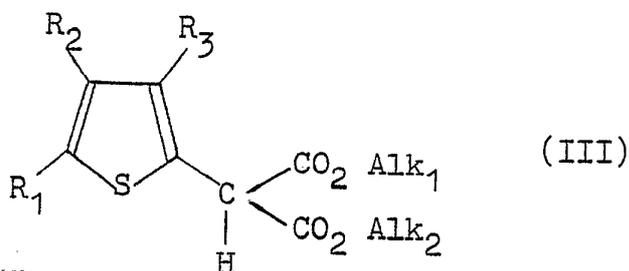
15



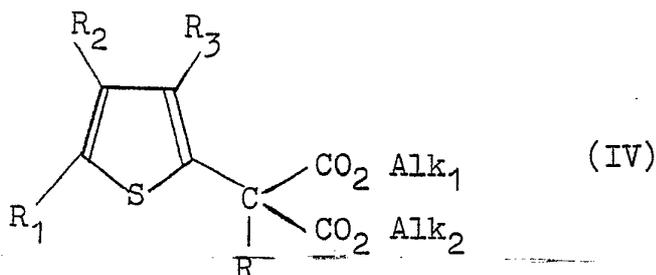
dans laquelle Alk_1 représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, avec un ester de formule (II) :



dans laquelle Alk_2 représente un radical alkyle ayant de 1
 20 à 4 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (III) :



que l'on fait réagir en présence d'une base forte avec un produit de formule R-X dans laquelle R a la signification
 25 précédente et X représente un dérivé fonctionnel ou un équivalent de dérivé fonctionnel du radical R pour obtenir un produit de formule (IV) :



produit de formule (IV) que l'on soumet à une réaction de décarbalkoxylation pour obtenir le produit de formule (I) attendu.

5 Parmi les valeurs que peuvent représenter les substituants R , R_1 , R_2 et R_3 , on peut citer les radicaux alkyles inférieurs à savoir méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire ou tert-butyle. Les substituants R_1 , R_2 et R_3 peuvent également représenter un atome d'halo-
10 gène à savoir fluor, chlore, brome, iode.

Les valeurs Alk_1 et Alk_2 peuvent prendre l'une des valeurs indiquées ci-dessus pour les radicaux R à R_3 .

Les produits de départ de formule (II) peuvent être préparés selon les méthodes usuelles à partir des acides correspondants qui sont notamment décrits dans le brevet français 2.377.398.
15

La réaction du carbonate d'alkyle sur le produit de formule (II) peut être effectué en présence d'une base forte telle qu'un alcoolate de métal alcalin, de préférence l'éthylate de sodium préparé in situ par addition de sodium dans l'éthanol anhydre. On peut cependant opérer à l'aide de
20 tert-butylate de sodium ou de potassium. On peut également utiliser une autre base forte telle que l'hydrure de sodium ou un autre hydrure de métal alcalin. Cette réaction peut également être effectuée par transfert de phase dans les conditions usuelles.
25

On peut opérer dans le milieu constitué par l'alcool lorsque l'on utilise un alcoolate de métal alcalin. On peut également opérer en présence d'un autre solvant par exemple
30 le toluène qui peut également être utilisé pour chasser l'excès d'alcool présent dans le milieu.

On peut faire varier les proportions des différents constituants selon les méthodes connues de l'homme de métier. C'est ainsi par exemple que la quantité de sodium peut varier
35 entre 1 et 1,5 équivalent par rapport à l'ester de formule

(II) lorsque l'on utilise un alcoolate de sodium comme base.

La température et le temps de réaction peuvent également être variables. La durée de réaction peut varier de 2 à 8 heures environ. La température peut varier de 90 à 135° environ (reflux du toluène ou du xylène).

Enfin le carbonate de formule $(Alk_1)_2CO_3$ peut être utilisé en proportion variable.

Le produit de formule (III) dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène et Alk_1 et Alk_2 10 représentent chacun un radical éthyle, est décrit avec son procédé de préparation dans la référence J. A. C. S. 68, 1934 (1946).

La transformation du produit de formule (III) en produit de formule (IV) est effectuée en présence d'une base forte 15 qui peut être choisie dans le même groupe que celui cité précédemment. On opère comme précédemment de préférence en présence d'éthylate de sodium préparé in situ. On opère de préférence en présence d'un autre solvant tel que le toluène. On peut également opérer en utilisant une réaction par transfert de phase. 20

Le dérivé RX peut représenter par exemple un halogénure d'alkyle tel que le chlorure, bromure ou iodure. RX peut également représenter un sulfate d'alkyle de formule R_2SO_4 (X représente alors une demi molécule de SO_4).

25 Le dérivé RX peut également représenter un autre dérivé d'alkylation, le radical X représentant un dérivé fonctionnel ou un équivalent de dérivé fonctionnel connu en chimie organique.

Comme précédemment, on peut également opérer dans des 30 conditions variées de température, durée de réaction ou quantités respectives de réactifs.

C'est ainsi que, par mole de produit de formule (III), on peut utiliser de 1 à 1,5 moles de produit RX.

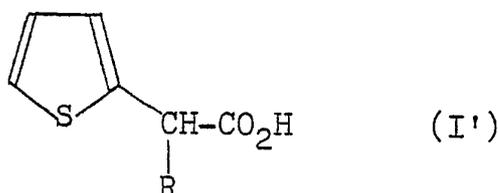
La durée de réaction peut varier de 30 minutes à 3 heures, 35 par exemple, la température étant comprise de préférence entre 50 et 100°C, plus préférentiellement entre 50 et 80°C.

Dans un mode d'exécution préféré du procédé, on opère en présence d'éthylate de sodium après élimination de l'éthanol à l'aide d'un solvant tel que le toluène dans lequel est 40 effectuée la réaction d'alkylation.

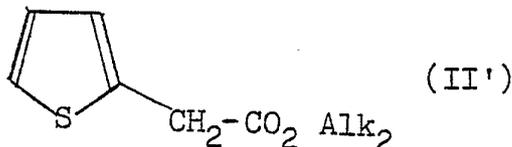
La transformation du produit de formule (IV) en produit de formule (I) est effectuée d'abord par traitement par une base alcaline pour obtenir un sel de l'acide attendu, acide qui est ensuite isolé par addition d'un acide. La première phase est réalisée soit dans l'eau, soit dans un mélange eau-solvant miscible à l'eau. Comme solvant, on utilise de préférence un alcool inférieur tel que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol. On utilise de préférence la soude ou la potasse comme base alcaline. On opère de préférence à une température comprise entre 20°C et la température de reflux plus préférentiellement entre 50°C et la température de reflux. La durée de réaction peut être comprise entre deux heures et 15 heures.

L'acidification finale est réalisée de préférence avec de l'acide chlorhydrique concentré. La réaction est de préférence effectuée avec adjonction d'un solvant organique tel que le toluène ; on opère à une température qui peut varier entre la température ambiante et le reflux du solvant.

La présente invention a particulièrement pour objet un procédé de préparation d'un produit de formule (I') :



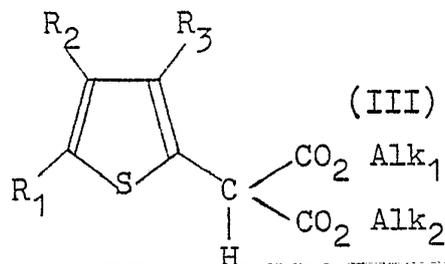
dans laquelle R a la signification indiquée précédemment, caractérisé en ce que l'on met en oeuvre le procédé tel que décrit précédemment au départ d'un ester de l'acide thiényl acétique (II') :



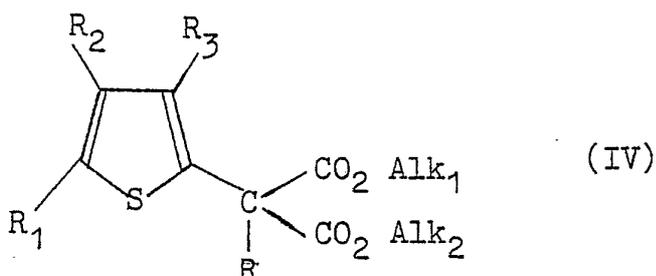
Plus particulièrement on utilise un produit de formule RX dans laquelle R représente un radical méthyle ou éthyle et notamment un produit de formule RX dans laquelle R représente un radical méthyle.

Il est à noter que si, comme indiqué précédemment, l'objet de la présente demande de brevet est un procédé en trois

étapes menant des produits de formule (II) aux produits de formule (III) puis aux produits de formule (IV) et enfin aux produits de formule (I), le procédé en deux étapes, caractérisé en ce que l'on fait réagir en présence d'une base forte un produit de formule (III) :

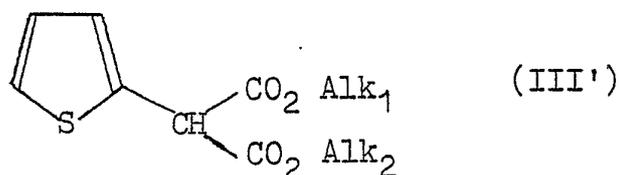


avec un produit de formule R-X dans laquelle R a la signification précédente et X représente un dérivé fonctionnel ou un équivalent de dérivé fonctionnel du radical R pour obtenir un produit de formule (IV) :

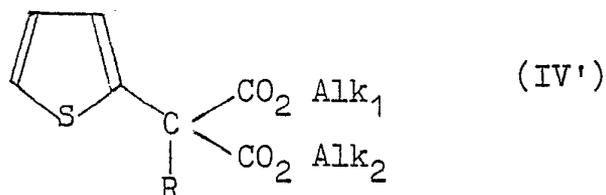


produit de formule (IV) que l'on soumet à une réaction de décarbalkoxylation pour obtenir le produit de formule (I) attendu, constitue une invention particulièrement intéressante.

Il en est bien sûr de même du procédé caractérisé en ce que l'on part des produits de formule (III') :



pour obtenir, selon le procédé indiqué précédemment, les produits de formule (IV') :



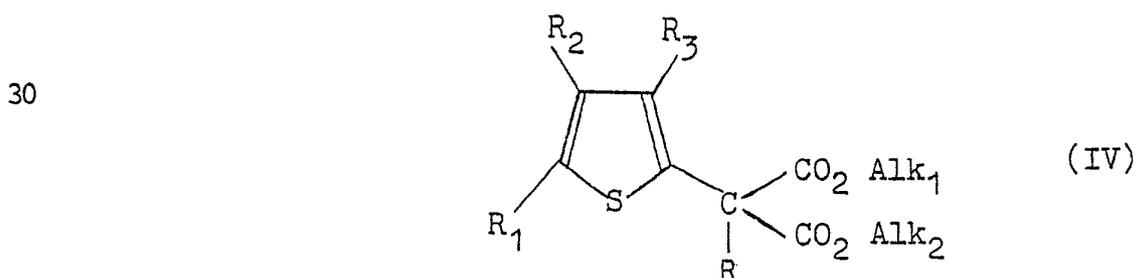
puis les produits de formule (I) indiquée ci-dessus.

La présente invention a plus particulièrement pour objet le procédé en trois étapes tel que décrit aux paragraphes précédant les deux paragraphes ci-dessus caractérisé en ce que l'on met en oeuvre ce procédé au départ du carbonate d'éthyle et d'un produit de formule (II) dans laquelle Alk₂ représente un radical éthyle.

Dans le procédé objet de la présente demande la base forte que l'on utilise est l'éthylate de sodium de préférence. De même, on utilise de préférence un sulfate d'alkyle comme produit de formule RX, notamment le sulfate de méthyle.

Enfin, on met en oeuvre le procédé objet de la présente demande dans les conditions préférentielles suivantes pour préparer l'acide α -méthyl 2-thiophène acétique: Le procédé est caractérisé en ce que l'on fait agir, en présence d'éthylate de sodium, le carbonate d'éthyle sur le thiényl-2-acétate d'éthyle pour obtenir le thiényl-2-malonate d'éthyle sur lequel on fait agir le sulfate de méthyle pour obtenir le thiényl-2-méthyl malonate d'éthyle sur lequel on fait agir la soude puis l'acide chlorhydrique pour obtenir le produit attendu.

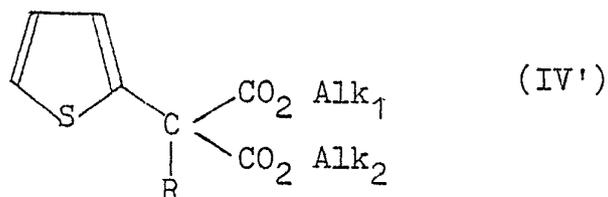
La présente demande a également pour objet, à titre de produits industriels nouveaux nécessaires pour la préparation des produits de formule (I) telle que décrite précédemment, les produits de formule (IV) :



dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, Alk₁ et Alk₂ ont la signification indiquée précédemment.

Plus précisément, l'invention a pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits industriels nécessaires pour la préparation des produits de formule (I') telle que décrite précédemment, les produits de formule (IV') :

35



dans laquelle R, Alk₁ et Alk₂ ont la signification indiquée précédemment.

Enfin, l'invention a pour objet, à titre de produit industriel nouveau et notamment à titre de produit industriel nouveau nécessaire à la préparation de l'acide α -méthyl 2-thiophène acétique, le thiényl-2-méthyl malonate d'éthyle.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

10 EXEMPLE 1 : acide α -méthyl 2-thiophène acétique.

Stade A : thiényl-2-malonate d'éthyle.

On mélange sous azote 225 cm³ d'éthanol absolu et 16,5 g de sodium. On maintient le reflux d'éthanol jusqu'à dissolution puis concentre à sec sous pression réduite pour éliminer l'éthanol. On introduit sur l'éthylate de sodium à 100°C et en maintenant la température entre 90 et 95°C, 150 cm³ de carbonate d'éthyle puis, en 10 minutes, 100 g de thiényl-2-acétate d'éthyle et 100 cm³ de toluène. On porte à 105°C et distille en 2 heures environ 120 cm³ de mélange toluène-éthanol-carbonate d'éthyle. On maintient à 105°C pendant 2 heures supplémentaires puis refroidit à 20°C et verse dans 600 cm³ d'eau glacée contenant 80 cm³ d'acide chlorhydrique pur 22° Be.

On décante, réextrait la phase aqueuse au toluène et lave les phases toluéniques réunies à l'eau. On concentre la solution toluénique sous pression réduite. On obtient le produit brut attendu que l'on distille sous une pression de 2 mm de mercure. On obtient 134,4 g de produit attendu.

Eb₂ = 118-120°C.

30 Stade B : thiényl-2-méthyl malonate d'éthyle.

On introduit sous azote 10,45 g de sodium dans 160 cm³ d'éthanol absolu. On maintient le reflux pendant 45 minutes et distille 60 cm³ d'éthanol. On ajoute 300 cm³ de toluène. On chauffe au reflux tout en agitant et distille l'éthanol à volume constant par addition de toluène. On ajoute ainsi 250 cm³ de toluène

et récupère environ 250 cm³ de mélange éthanol-toluène.

On refroidit à 20°C et ajoute 100 g de thiényl-2-malonate d'éthyle et 200 cm³ de toluène. On agite pendant 20 minutes. On distille 150 cm³ de mélange toluène-éthanol sous pression
5 réduite puis introduit sous azote 100 cm³ de toluène. On chauffe à 70°C et ajoute en 30 minutes environ 60,9 g de sulfate diméthylque. On maintient à 80°C pendant 45 minutes, refroidit à 20-25°C et ajoute 200 cm³ d'eau déminéralisée. On agite 15 minutes, décante, lave la phase toluénique avec
10 100 cm³ d'eau à 5 % d'acide chlorhydrique 22° Be puis 4 fois 100 cm³ d'eau déminéralisée. On distille 450 cm³ de toluène sous pression réduite et laisse le concentrat à 70°C sous une pression de 15-20 mm de mercure pendant une heure et obtient 105 g de produit attendu.

15 Stade C : acide α -méthyl 2-thiophène acétique.

On ajoute 100 g de thiényl-2-méthyl malonate d'éthyle et 200 cm³ d'éthanol dans une solution de 62,6 g de soude dans 400 cm³ d'eau déminéralisée. On porte à 50°C pendant 4 heures puis distille sous pression réduite en maintenant la tempé-
20 rature en dessous de 50°C, 300 cm³ d'un mélange éthanol-eau. On place sous azote et ajoute successivement 200 cm³ de toluène puis 140 cm³ d'acide chlorhydrique 22° Be. On porte une heure 30 au reflux puis refroidit à 20°C. On décante, lave la phase toluénique à plusieurs reprises avec 50 cm³
25 d'eau et concentre à pression réduite en distillant 180 cm³ de toluène. Le concentrat est désolvaté à 70°C pendant une heure sous une pression de 15-20 mm de mercure. On obtient 58,8 g de produit attendu.

EXEMPLE 2 : acide thiényl-2-butyrique.

30 Stade A : thiényl-2-éthyl malonate d'éthyle.

On introduit sous azote 12,54 g de sodium dans 192 cm³ d'éthanol absolu. On maintient le reflux pendant 45 minutes puis distille 72 cm³ d'éthanol. On ajoute 360 cm³ de toluène. On chauffe au reflux pour distiller l'éthanol à volume cons-
35 tant par addition de toluène. On ajoute ainsi 300 cm³ de toluène et récupère le même volume de mélange toluène-éthanol. On refroidit à 20°C et ajoute 120 g de thiényl-2-malonate d'éthyle et 240 cm³ de toluène. On agite pendant 20 minutes puis distille sous pression réduite 180 cm³ de mélange to-
40 luène-éthanol, puis introduit sous azote 120 cm³ de toluène.

On chauffe à 75 °C puis ajoute en 30 minutes 99,3 g de sulfate diéthylique. On porte au reflux pendant une heure, refroidit à 20-25°C et ajoute 240 cm³ d'eau déminéralisée. On agite 15 minutes, décante et lave la phase toluénique avec 5 120 cm³ d'eau déminéralisée à 5 % d'acide chlorhydrique 22° Be puis avec 4 fois 120 cm³ d'eau. On concentre la phase toluénique sous pression réduite après séchage sur sulfate de sodium. On désolvate le concentrat sous une pression de 15-20 mm de mercure à 70°C pendant une heure. On obtient 145,6 g 10 de produit attendu.

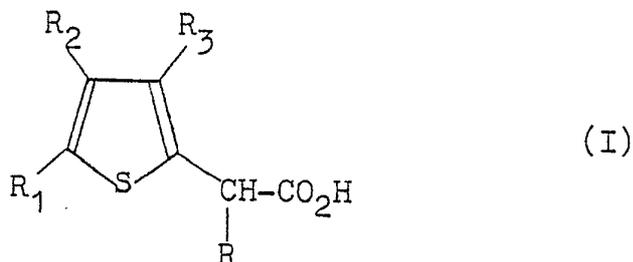
Ce produit est purifié par distillation sous pression de 0,5 mm de mercure. On recueille 113 g de produit distillant à la température de 95-120°C.

Stade B : acide thiényl-2-butyrique.

15 On agite sous azote jusqu'à dissolution totale un mélange de 62,6 g de soude dans 400 cm³ d'eau déminéralisée puis ajoute 105,4 g de thiényl-2-éthyl malonate d'éthyle puis 200 cm³ d'éthanol. On porte à 50°C pendant 4 heures puis distille sous une pression de 20 mm de mercure à une température de 50°C, environ 300 cm³ de mélange d'éthanol-eau. On 20 introduit alors sous azote 200 cm³ de toluène puis 140 cm³ d'acide chlorhydrique 22° Be. On porte au reflux 1 h 30, refroidit à 20°C, décante, extrait la phase aqueuse avec 50 cm³ de toluène et lave à plusieurs reprises la phase toluénique 25 avec 50 cm³ d'eau. On sèche la phase toluénique sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression de 15 à 20 mm de mercure à 70°C. On maintient dans ces conditions une heure supplémentaire et obtient 66,3 g de produit attendu.

REVENDICATIONS

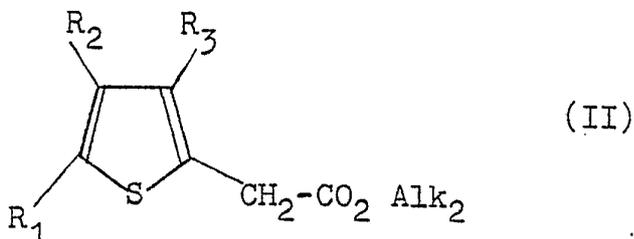
1) Procédé de préparation de dérivés de l'acide 2-thiophène acétique de formule (I) :



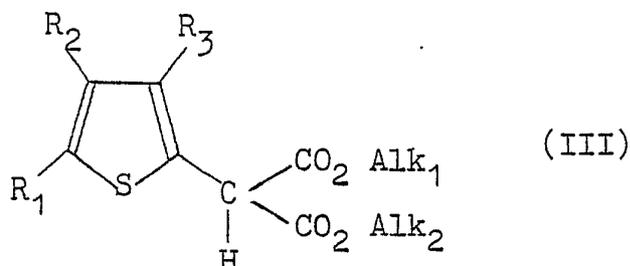
dans laquelle R représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 5 atomes de carbone et R_1 , R_2 et R_3 identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un atome d'halogène, caractérisé en ce que l'on fait agir, en présence d'une base forte, un carbonate d'alkyle de formule :



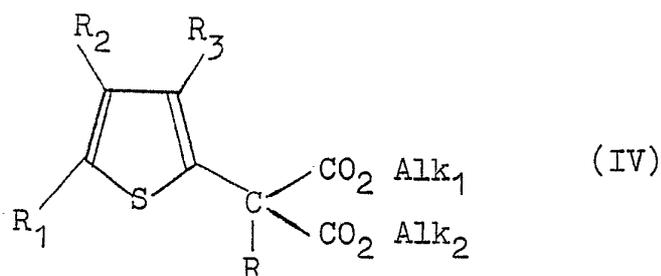
dans laquelle Alk_1 représente un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, avec un ester de formule (II) :



dans laquelle Alk_2 représente un radical alkyle ayant de 15 à 4 atomes de carbone, pour obtenir un produit de formule (III) :

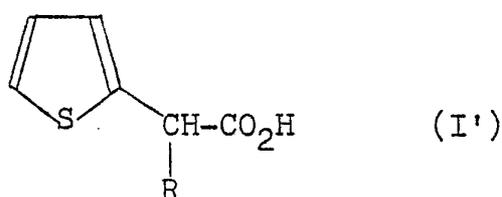


que l'on fait réagir en présence d'une base forte avec un produit de formule R-X dans laquelle R a la signification 20 précédente et X représente un dérivé fonctionnel ou un équivalent de dérivé fonctionnel du radical R pour obtenir un produit de formule (IV) :



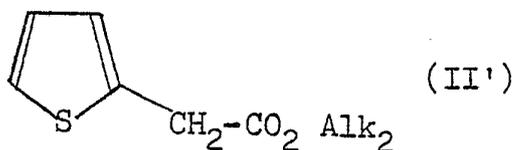
produit de formule (IV) que l'on soumet à une réaction de décarbalkoxylation pour obtenir le produit de formule (I) attendu.

- 5 2) Procédé selon la revendication 1 de préparation d'un produit de formule (I') :



dans laquelle R a la signification indiquée à la revendication 1

- caractérisé en ce que l'on met en oeuvre le procédé tel que
10 décrit précédemment au départ d'un ester de l'acide thiényl
acétique (II') :



- 3) Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 de pré-
paration d'un produit de formule (I') telle que décrite à la
15 revendication 2 dans laquelle R représente un radical méthyle
ou éthyle, caractérisé en ce que l'on utilise, dans le procédé
décrit à la revendication 1, un produit de formule RX dans
laquelle R représente un radical méthyle ou éthyle.

- 4) Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 de prépa-
20 ration d'un produit de formule (I') telle que décrite à la
revendication 2 dans laquelle R représente un radical méthyle
caractérisé en ce que l'on utilise, dans le procédé décrit à
la revendication 1, un produit de formule RX dans laquelle R
représente un radical méthyle.

- 25 5) Procédé selon l'une des revendications 1 à 4 caracté-
risé en ce que l'on met en oeuvre le procédé décrit à la re-
vendication 1 au départ du carbonate d'éthyle et d'un produit
de formule (II) dans laquelle Alk₂ représente un radical

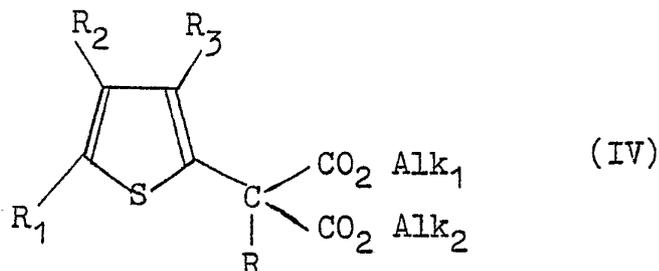
éthyle.

6) Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que la base forte que l'on utilise est l'éthylate de sodium.

5 7) Procédé selon l'une des revendications 1 à 5 caractérisé en ce que le produit de formule RX est le sulfate d'alkyle.

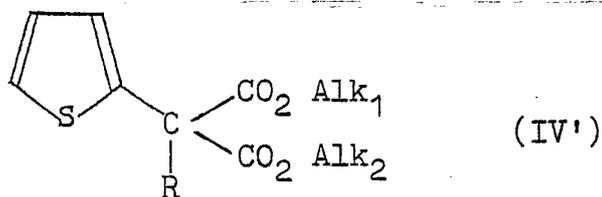
8) Procédé selon l'une des revendications 1 à 7 de préparation de l'acide α -méthyl 2-thiophène acétique, caractérisé
10 en ce que l'on fait agir, en présence d'éthylate de sodium, le carbonate d'éthyle sur le thiényl-2-acétate d'éthyle pour obtenir le thiényl-2 malonate d'éthyle sur lequel on fait agir le sulfate de méthyle pour obtenir le thiényl-2-méthyl malonate d'éthyle sur lequel on fait agir la soude puis l'a-
15 cide chlorhydrique pour obtenir le produit attendu.

9) A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formule (IV) :



20 dans laquelle R, R₁, R₂, R₃, Alk₁ et Alk₂ ont la signification indiquée à la revendication 1.

10) A titre de produits industriels nouveaux selon la revendication 9, les produits de formule (IV') :



25 dans laquelle R, Alk₁ et Alk₂ ont la signification indiquée à la revendication 1.

11) A titre de produit industriel nouveau selon la revendication 10, le thiényl-2-méthyl malonate d'éthyle.