



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1012848A6

NUMERO DE DEPOT : 09900566

Classif. Internat. : C07C

Date de délivrance le : 03 Avril 2001

Le Ministre des Affaires Economiques,

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

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

Vu le procès verbal dressé le 20 Août 1999 à 11H40 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : THYRION Fernand
rue Colonel Bourg 108 Bte 22, 1030 BRUXELLES(BELGIQUE)

un brevet d'invention d'une durée de 6 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : PROCEDE D'O-AMINOETHYLATION D'ACIDES CARBOXYLIQUES PAR L'ION AZIRIDINIUM.

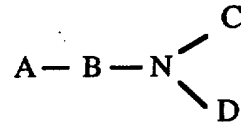
ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 03 Avril 2001
PAR DELEGATION SPECIALE :


L. WUYTS
CONSEILLER

**PROCEDE D'O-AMINOETHYLATION D'ACIDES CARBOXYLIQUES
PAR L'ION AZIRIDINIUM**

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés de formule :

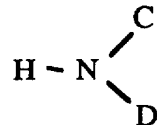


dans laquelle

- 5 A est un groupe carboxylate
 B est un groupe hydrocarboné à 2 atomes de carbone
 C et D sont des groupes hydrocarbonés identiques
 ou différents, portant éventuellement un ou plusieurs groupes
 hydroxyle ou d'un sel d'un tel composé.

10

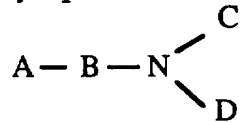
Dans ce procédé on fait réagir un acide carboxylique avec un excès molaire d'une substance $\text{X}_1 - \text{B} - \text{X}_2$ avec X_1 et X_2 des groupes électrophiles en présence d'un excès molaire d'une amine de formule,



15

ou du sel d'ammonium correspondant (chlorhydrate...) et éventuellement on convertit le composé formé en un sel de celui-ci. On a remarqué que le procédé suivant l'invention permettait de façon tout à fait inattendue, d'assurer une excellente sélectivité de la conversion de l'acide carboxylique en un dérivé du type

20



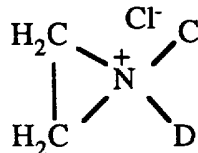
en une seule étape.

25

L'homme de métier dispose généralement de plusieurs possibilités, selon les cas, pour obtenir le dérivé ci-dessus mais toutes les voies impliquent plusieurs étapes faisant intervenir le plus souvent, un ou plusieurs des intermédiaires suivants : des chlorures d'acide, le 2-dialkylaminoéthanol, la 2-chloroéthylaldialkylamine ... etc.

30

L'homme de métier sait qu'en présence du 1,2-dihalogénoéthane, une dialkylamine peut donner lieu à la formation de l'ion aziridinium



mais il ne pouvait imaginer que cet ion formé in-situ attaque l'acide carboxylique sur l'oxygène carboxylique avec une sélectivité aussi élevée que celle rapportée dans la présente invention.

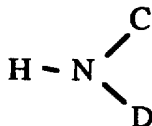
35

Ainsi de façon inattendue, on a remarqué qu'en mettant en présence les trois co-réactifs, à savoir, l'acide carboxylique, le 1,2-

dihalogénoéthane et l'amine, des rendements par rapport à l'acide supérieurs à 90 % étaient généralement obtenus pour la procaïne, l'adiphénine, la drofénine et le nafronyl.

5 Dans le procédé suivant l'invention, on effectue la réaction de façon avantageuse à une température de reflux du mélange réactionnel comprenant un acide carboxylique, un 1,2-dihalogénoéthane, une amine et une base faible.

10 Selon une forme de réalisation du procédé, on fait réagir un acide carboxylique d'une nucléophilicité appropriée, à titre d'exemple et sans constituer une liste exhaustive, l'acide p-aminobenzoïque, l'acide p-chlorophénoxyacétique, l'acide diphénylacétique, l'acide cyclohexylephénylacétique, l'acide tétrahydro - α - (1 - naphthalenylméthyl) -2 furan propanoïque avec une substance $X_1 - B - X_2$ dans laquelle X_1 et X_2 sont des atomes d'halogène, B est un groupe hydrocarboné contenant 2 atomes de carbone en présence d'une amine



20 dans laquelle C et D sont choisis parmi les groupes hydrocarbonés contenant de 1 à 4 atomes de carbone et contenant éventuellement jusqu'à 2 groupes hydroxyle.

25 La réaction est avantageusement effectuée en présence d'un rapport-molaire de $X_1 - B - X_2$ par rapport à l'acide supérieur à 20 et d'un rapport molaire de l'amine par rapport à l'acide supérieur à 1,5 et inférieur à 5, de préférence situé entre 2 et 3,5 ainsi que d'une base faible, de préférence Na_2CO_3 .

30 Des exemples particuliers de composés de formule $X_1 - B - X_2$ sont le 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE), le 1-chloro,2-bromoéthane, le 1,2-dibromoéthane.

35 Les composés chlorés sont toutefois nettement préférés au vu de leur sélectivité nettement meilleure et leur vitesse de réaction supérieure.

La réaction peut également être réalisée en présence de proportions moindres de $X_1 - B - X_2$, par exemple un rapport molaire du dérivé halogéné par rapport à l'acide de 10 à condition d'utiliser un solvant.

40 D'autres particularités et détails de l'invention ressortiront de la description détaillée suivante dans laquelle il est fait référence à des exemples de préparation de dérivés d'acides carboxyliques.

Exemple 1.

45 On a chauffé à 80 °C pendant 24 heures dans un réacteur en verre à double enveloppe de thermostatisation et surmonté d'un condenseur le mélange suivant :

6,846 g	d'acide p-aminobenzoïque	(0,0499 mole)
87 ml	de 1,2-dichloroéthane	(1,107 mole)
10,73 ml	de diéthylamine	(0,103 mole)
9,1 g	de carbonate de sodium	(0,086 mole)

5

Par contrôle de la réaction par chromatographie en phase liquide (HPLC) ou chromatographie en couche mince on a constaté une conversion totale de l'acide en 24 heures et un rendement en 2-diéthylaminoéthyl p-aminobenzoate (procaïne) de 93,7 % rapporté à l'acide.

10

Exemple 2.

On a chauffé à 77 °C pendant 11 heures dans les conditions décrites dans l'exemple 1 :

15

5 g	d'acide diphenylacétique	(0,0236 mole)
40 ml	de 1,2-dichloroéthane	(0,507 mole)
8,55 ml	de diéthylamine	(0,0826 mole)
4,5 g	de carbonate de sodium	(0,0425 mole)

20

L'analyse du milieu réactionnel au terme de la réaction montre que la conversion de l'acide atteint 99,4 % et que le rendement en 2-diéthylaminoéthyl diphenylacétate (adiphenine) est de 93,3 % rapporté à l'acide.

25

Exemple 3.

On a chauffé à 76 °C pendant 11 heures dans les conditions décrites dans l'exemple 1 :

30

6 g	d'acide cyclohexyl phénylacétique	(0,0275 mole)
46,5 ml	de 1,2-dichloroéthane	(0,59 mole)
9,96 ml	de diéthylamine	(0,09625 mole)
5,25 g	de carbonate de sodium	(0,05 mole)

35

L'analyse du milieu réactionnel au terme de la réaction indique une conversion de l'acide de 99,4 % et un rendement de 2-diéthylaminoéthyl α -phénylcyclohexaneacetate (drofenine) rapporté à l'acide de 92,7 %.

Exemple 4

On a chauffé à 79 °C pendant 18 heures dans les conditions décrites dans l'exemple 1 :

40

2,85 g	d'acide tétrahydro- α -(1-naphthalenylméthyl)- 2 furan propanoïque	(0,01002 mole)
17,8 ml	de 1,2-dichloroéthane	(0,225 mole)
2,1 ml	de diéthylamine	(0,02004 mole)
1,91 g	de carbonate de sodium	(0,018 mole)

45

L'analyse du milieu réactionnel au terme de la réaction a montré que la conversion de l'acide était de 92,7 % avec un rendement en tétrahydro- α -(1naphthalenylméthyl)-2-furanpropanoïque acide 2-

(diethylamino)éthyl ester (nafronyl) de 86,9 % rapporté à l'acide.

Exemple 5.

5 On a chauffé à 80 °C pendant 24 h dans un réacteur fermé en acier inoxydable et sous agitation le mélange suivant :

5,5 g	d'acide p-chlorophénoxyacétique	(0,0294 mole)
3,74 g	d'hydrochlorure de diméthylamine	(0,0458 mole)
74 ml	de 1,2-dichloroéthane	(1 mole)
10,6 g	de carbonate de sodium	(0,1 mole)

10

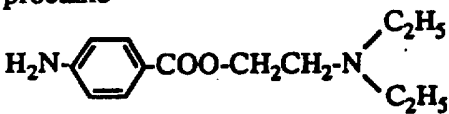
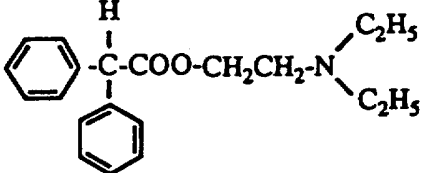
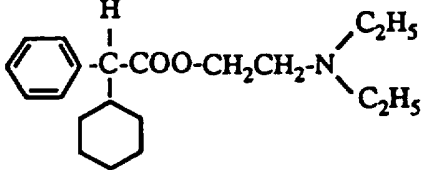
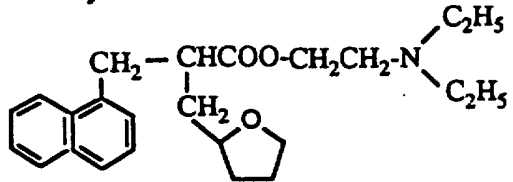
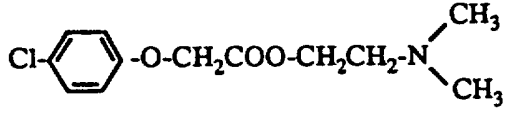
Des quantités plus importantes de carbonate de sodium ont été rendues nécessaires dans ce cas pour libérer la diméthylamine de l'hydrochlorure de diméthylamine.

15

L'analyse du milieu réactionnel au terme des 24 heures a révélé une conversion de 99,6 % de l'acide et un rendement du diméthylaminoéthyl p-chlorophénoxyacétate (méclofenoxate) de 64 % rapporté à l'acide.

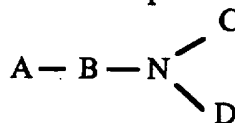
20

Le tableau suivant reprend les caractéristiques des exemples décrits ci-avant.

Produits	$\frac{1,2\text{-DCE}}{\text{acide}}$ (mole)	$\frac{\text{amine}}{\text{acide}}$	t (h)	T (°C)	Y (%)
procaine 	22.1	2.08	24	78-80	93.7
adiphénine 	21.5	3.5	11	76-78	93.3
drofénine 	21.5	3.5	11	76	92.7
nafronyl 	22.4	3.0	18	78-80	86.9
meclofenoxate 	34.35	1.56	24	80	64.0

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule :



5

dans laquelle

A est un groupe carboxylate issu d'un acide carboxylique

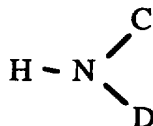
B est le groupe $-CH_2 - CH_2 -$

C et D sont des groupes hydrocarbonés

10

identiques ou différents, portant éventuellement un ou plusieurs groupes hydroxyle ou d'un sel d'un tel composé, dans lequel on fait réagir l'acide carboxylique avec un excès molaire d'une substance $X_1 - B - X_2$ avec X_1 et X_2 des groupes électrophiles en présence d'un excès molaire d'une amine de formule,

15

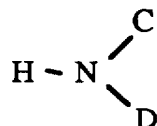


20

ou du sel d'ammonium correspondant, dans lequel on convertit éventuellement le composé formé en un sel de celui-ci, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction à une température de l'ordre de $80^\circ C$.

25

2. Procédé, suivant la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir un acide carboxylique avec une substance $X_1 - B - X_2$ dans laquelle X_1 et X_2 sont des atomes d'halogènes, B est un groupe hydrocarboné contenant 2 atomes de carbone en présence d'une amine



30

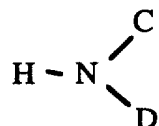
dans laquelle C et D sont choisis parmi les groupes hydrocarbonés contenant de 1 à 4 atomes de carbone et contenant éventuellement jusqu'à 2 groupes hydroxyle.

35

3. Procédé suivant la revendication 2 caractérisé en ce que l'acide carboxylique est l'acide p-aminobenzoïque.
4. Procédé suivant la revendication 2 caractérisé en ce que l'acide carboxylique est l'acide diphenylacétique.
5. Procédé suivant la revendication 2 caractérisé en ce que l'acide carboxylique est l'acide cyclohexylphénylacétique.

6. Procédé suivant la revendication 2 caractérisé en ce que l'acide carboxylique est l'acide tétrahydro- α -(naphthalenylméthyl)-furan propanoïque.
- 5 7. Procédé suivant la revendication 2 caractérisé en ce que l'acide carboxylique est l'acide p-chlorophénoxyacétique.
8. Procédé suivant l'une des revendications 1 à 7 caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en présence d'une base faible et éventuellement d'un solvant.
- 10 9. Procédé suivant les revendications 1 à 8 caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide carboxylique avec un rapport molaire de substances $X_1 - B - X_2$ par rapport à l'acide supérieur à 10 et de préférence à 20.
- 15 10. Procédé suivant les revendications 1 à 9 caractérisé en ce qu'on fait réagir l'acide carboxylique avec une substance de formule $X_1 - B - X_2$ en présence d'une quantité du composé de formule :

20



le rapport molaire amine $\begin{array}{c} \text{C} \\ \diagup \\ \text{H} - \text{N} \\ \diagdown \\ \text{D} \end{array}$ / acide carboxylique étant supérieur à 1,5.

25

11. Procédé suivant la revendication 8, caractérisé en ce que l'on utilise à titre de base faible de préférence du Na_2CO_3 , éventuellement du Na_3PO_4 ou des mélanges de bases faibles.