



(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2011/07/20  
(87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2012/01/26  
(85) Entrée phase nationale/National Entry: 2013/01/17  
(86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2011/051751  
(87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2012/010802  
(30) Priorité/Priority: 2010/07/21 (FR1055951)

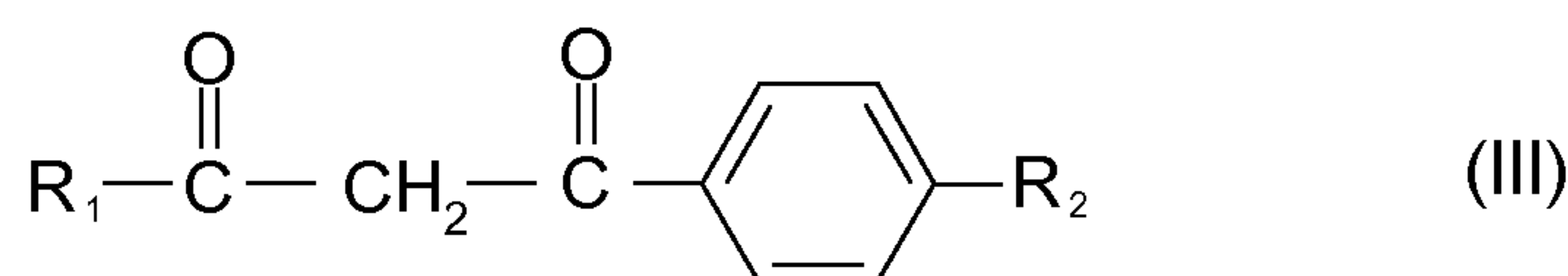
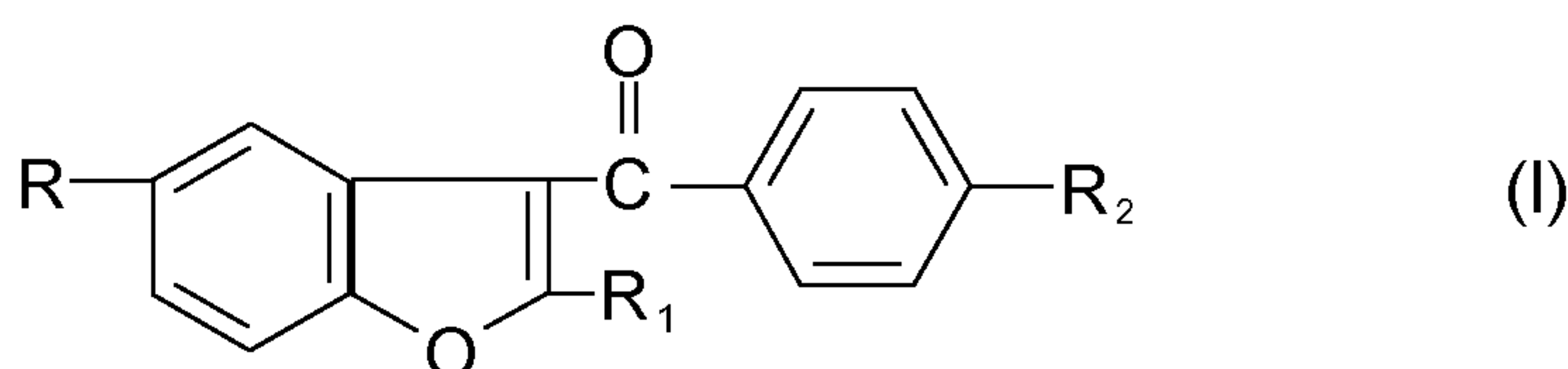
(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 307/80* (2006.01),  
*A61K 31/343* (2006.01), *A61P 9/00* (2006.01),  
*C07C 251/16* (2006.01), *C07C 39/04* (2006.01)

(71) Demandeur/Applicant:  
SANOFI, FR

(72) Inventeurs/Inventors:  
BAILLY, FREDERIC, FR;  
BON, XAVIER, FR;  
VAYRON, PHILIPPE, FR

(74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES DE BENZOFURANE SUBSTITUES EN POSITION 5  
(54) Title: PROCESS FOR PREPARING BENZOFURAN DERIVATIVES SUBSTITUTED AT POSITION 5



(57) Abrégé/Abstract:

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, R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R<sub>2</sub> 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.



(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 2012/010802 A1**

(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)

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

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

(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.

(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).

(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), eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), européen (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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).

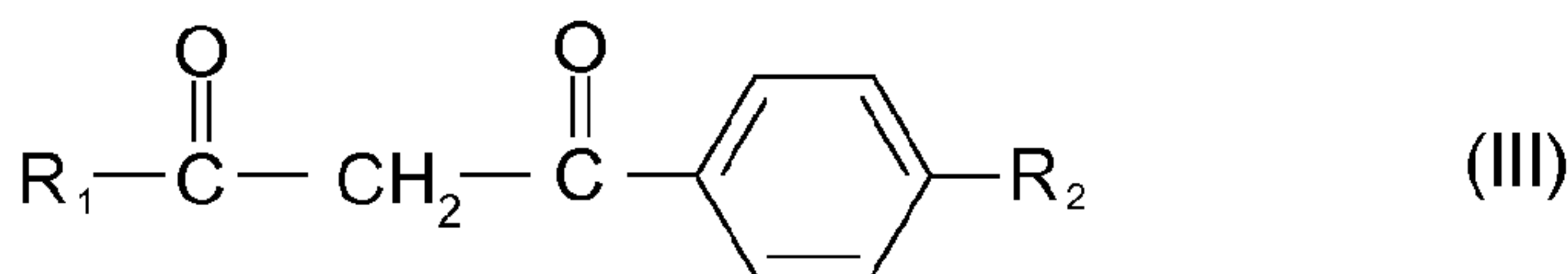
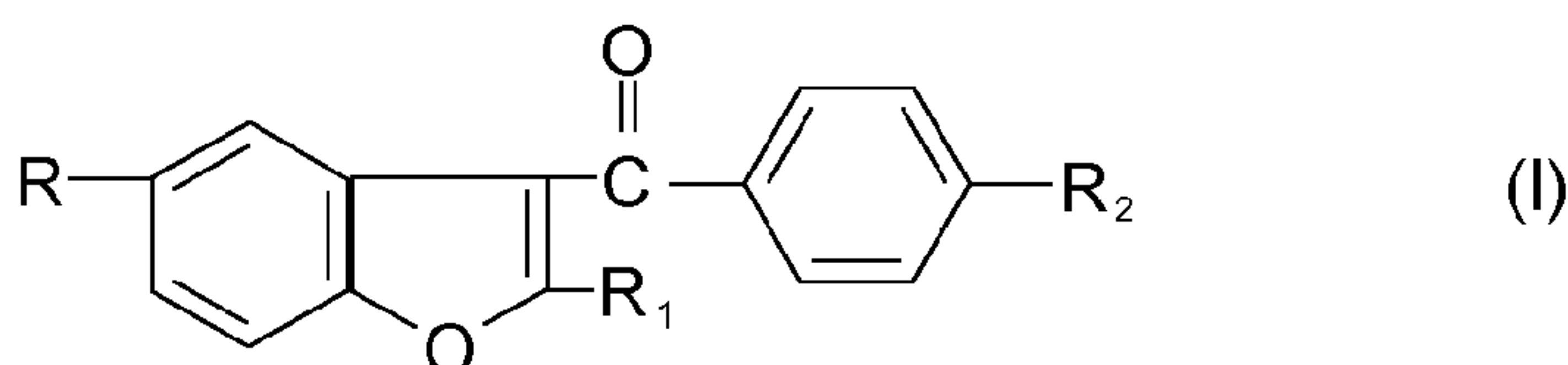
**Déclarations en vertu de la règle 4.17 :**

— 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, R<sub>1</sub> represents hydrogen or an alkyl group and R<sub>2</sub> 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, R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R<sub>2</sub> 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

---

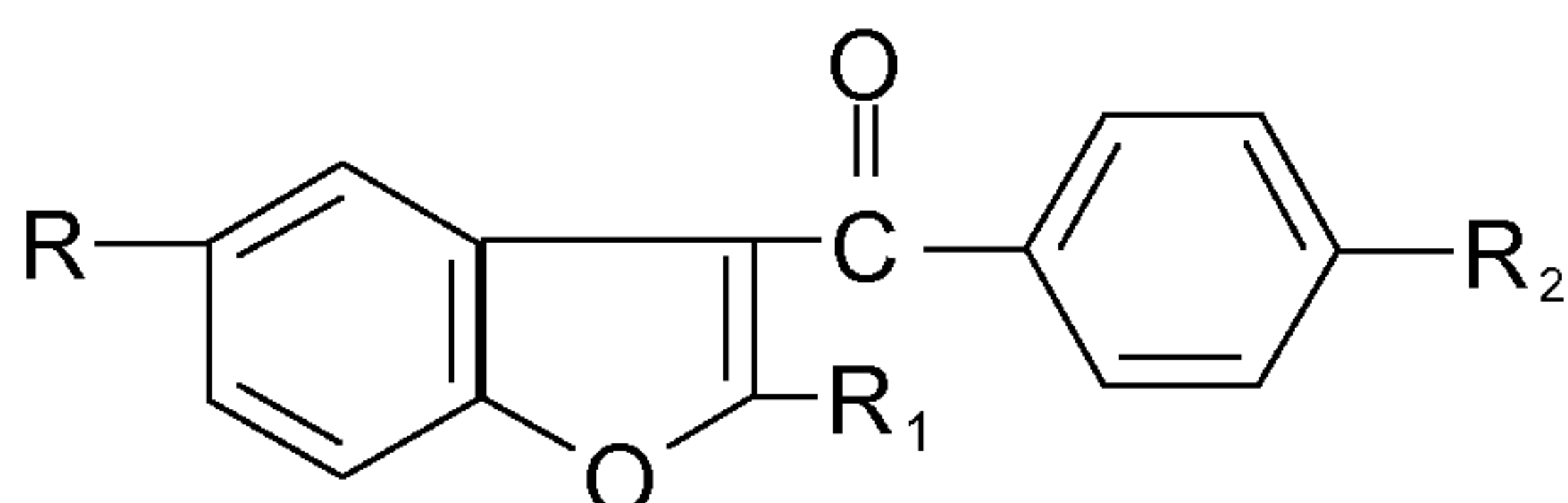
**Publiée :**

— 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 :

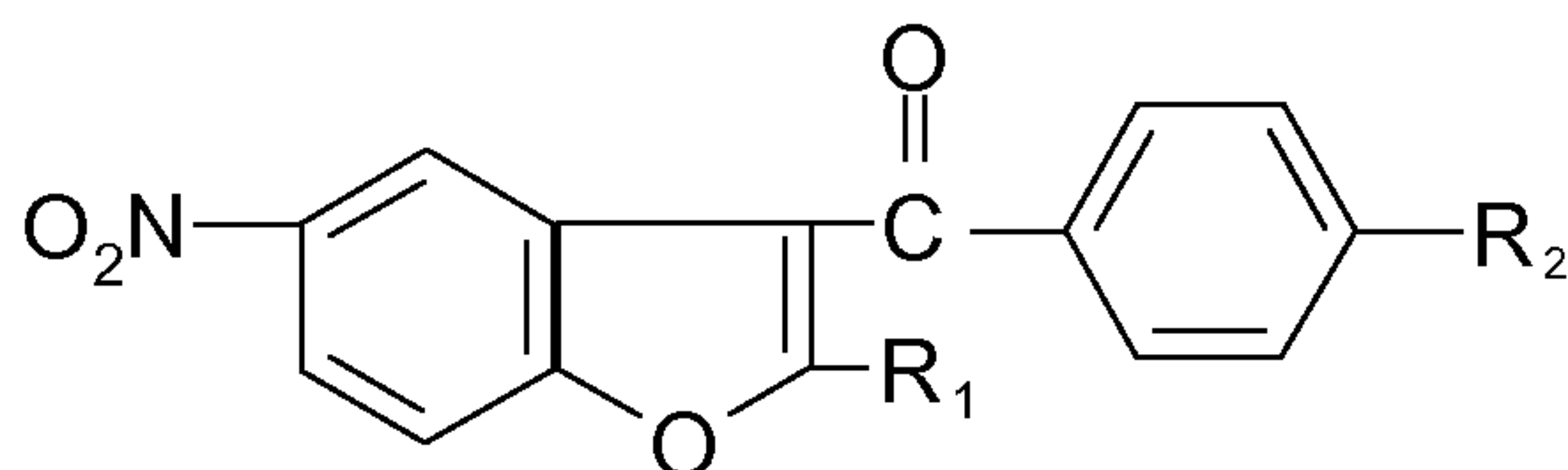


15

I

dans laquelle R représente un groupe nitro ou ester -COOR' où R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un groupe  
 20 alkyle et R<sub>2</sub> 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'



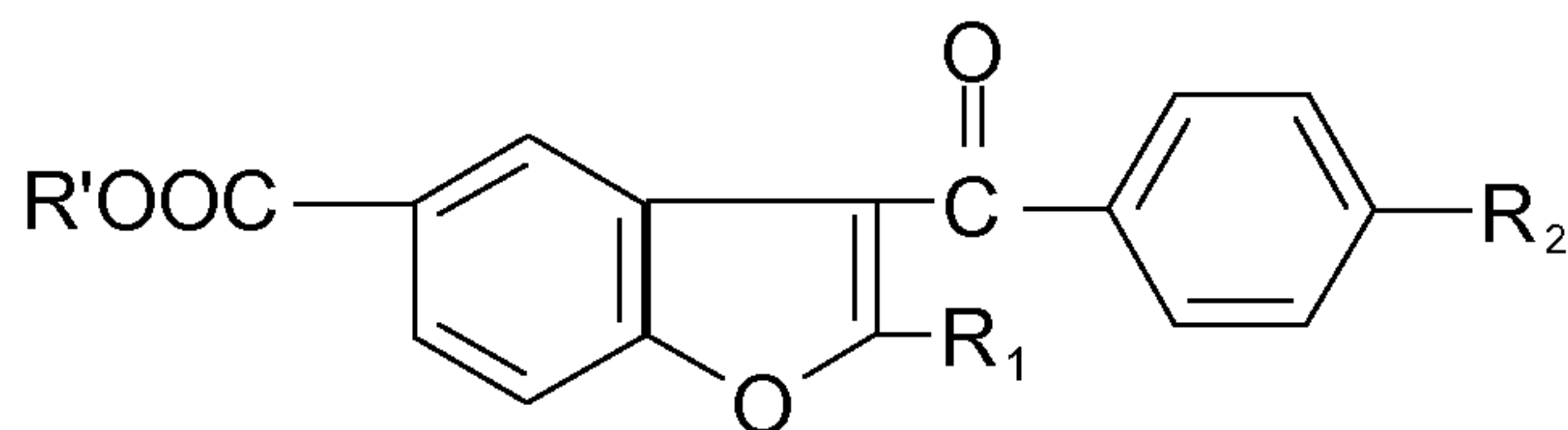
2

dans laquelle R représente un groupe nitro,  $R_1$  représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et  $R_2$  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  $-\text{COOR}'$ , 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  $-\text{COOR}'$  où  $R'$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,  $R_1$  représente un groupe alkyle et  $R_2$  représente l'hydrogène, un groupe hydroxyle, haloalkyle, dialkylaminoalkoxy ou dialkylaminoalkyle.

25

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

- $R_1$  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 ou encore un groupe phényle substitué ou non substitué,
- $R_2$  représente en particulier chlore, brome ou iode ou un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en

30

3

C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> notamment un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle ; un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> notamment un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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 C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> et le groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, est en C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub> notamment dans lequel chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tel que méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou tert-butyle et le groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, est en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tel que méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy ou tert-butoxy,

- R' est un groupe alkyle linéaire ou ramifié en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> tel que iso-propyle.

Selon un mode de réalisation, R<sub>1</sub> représente n-butyle et R<sub>2</sub> représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy.

Selon un mode de réalisation, R<sub>1</sub> représente n-butyle et R<sub>2</sub> 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-  
20 heptanedione ainsi obtenue, avec la O-(4-nitrophényl)-  
hydroxylamine pour former le 2-n-butyl-3-(4-  
hydroxybenzoyl)-5-nitro-benzofurane (rendement: 69%).

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

25 c) étherification 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  
5 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  
10 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  
15 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  
20 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  
25 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  
30 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

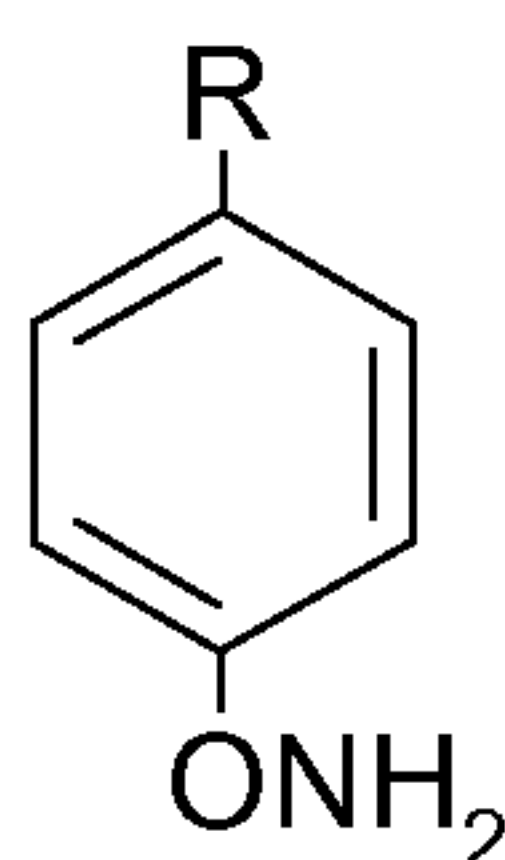


6

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:

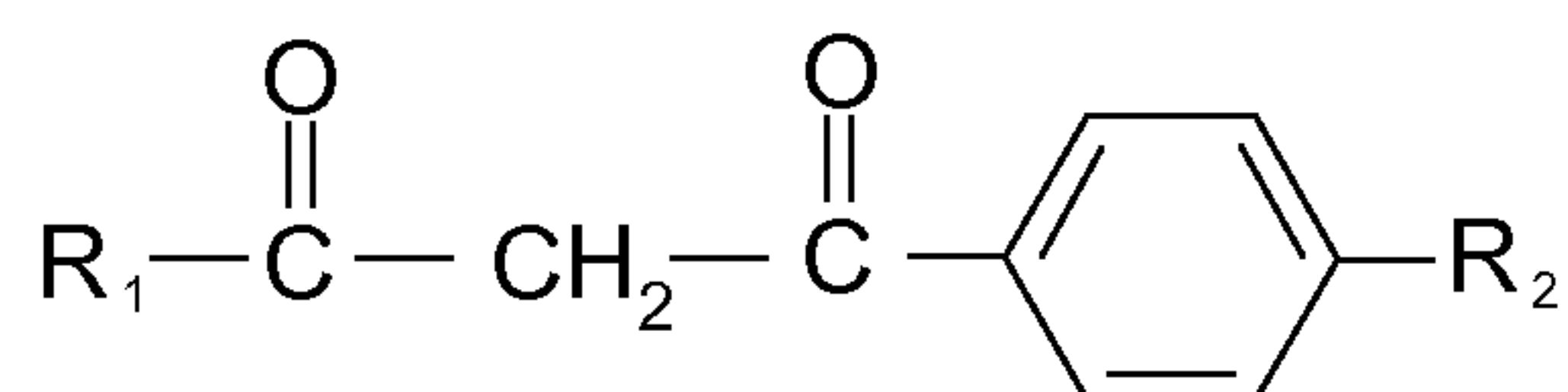
10



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

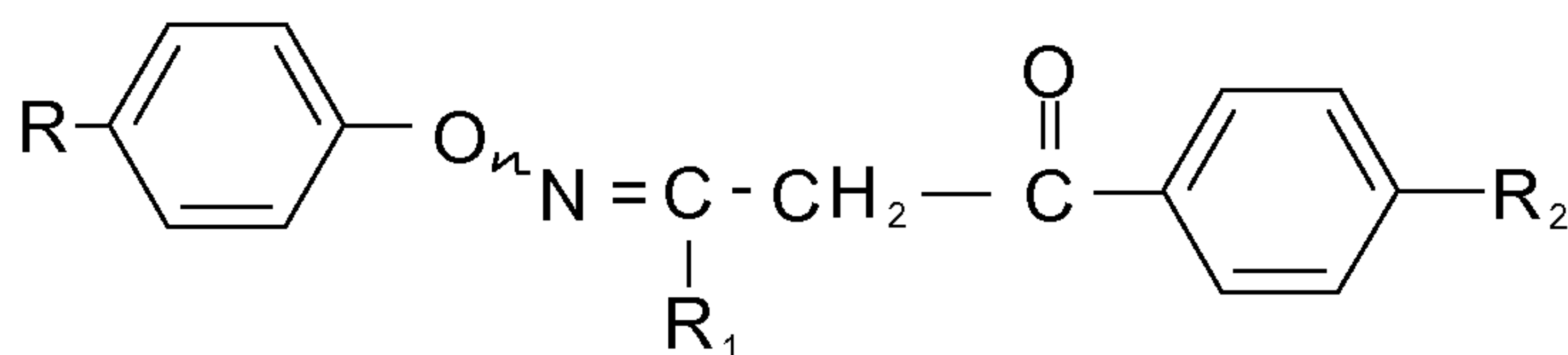


III

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment, pour former une oxime de formule générale:

25

30



IV

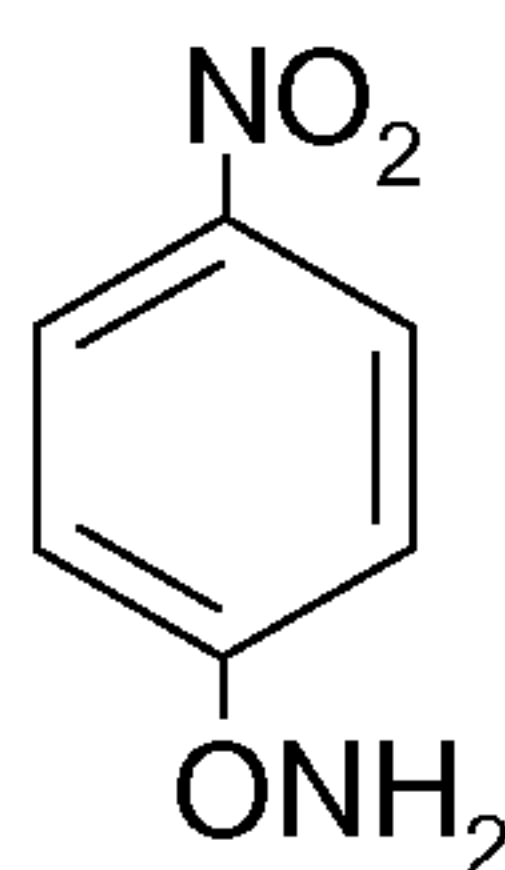
sous forme de mélange d'isomères E et Z, dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment,

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 -NO<sub>2</sub>:

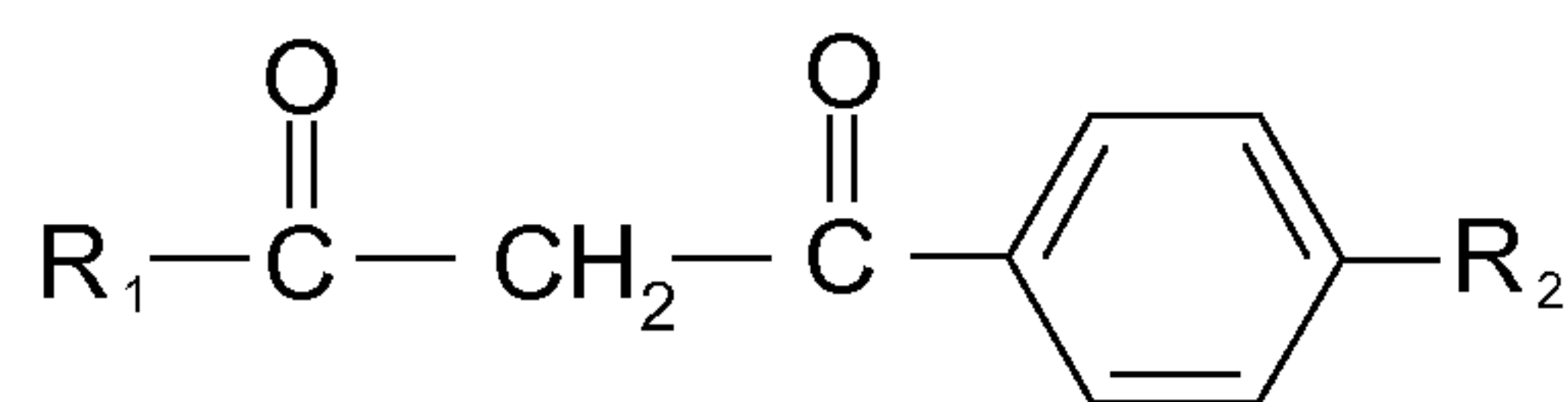
10



15

II'

avec une dicétone de formule générale III:

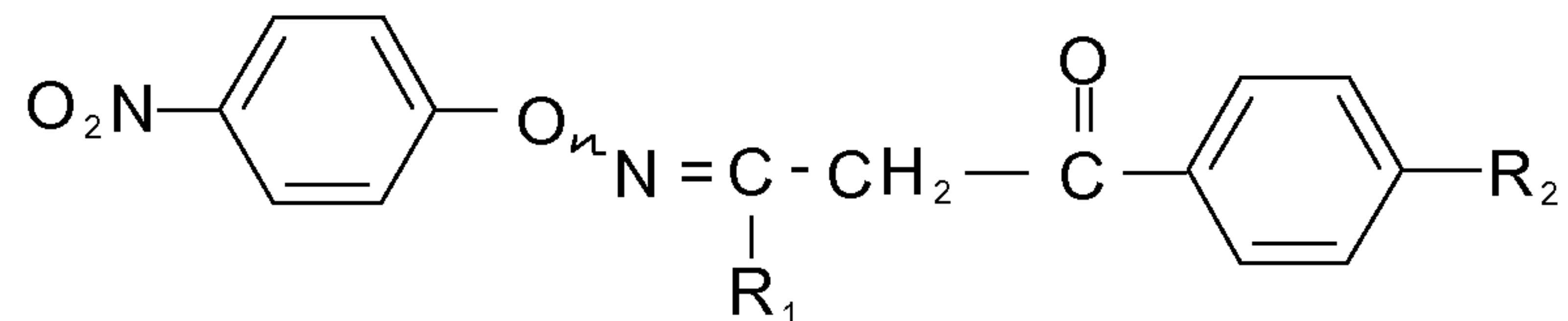


20

III

dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment, pour former une oxime de formule générale:

25



IV'

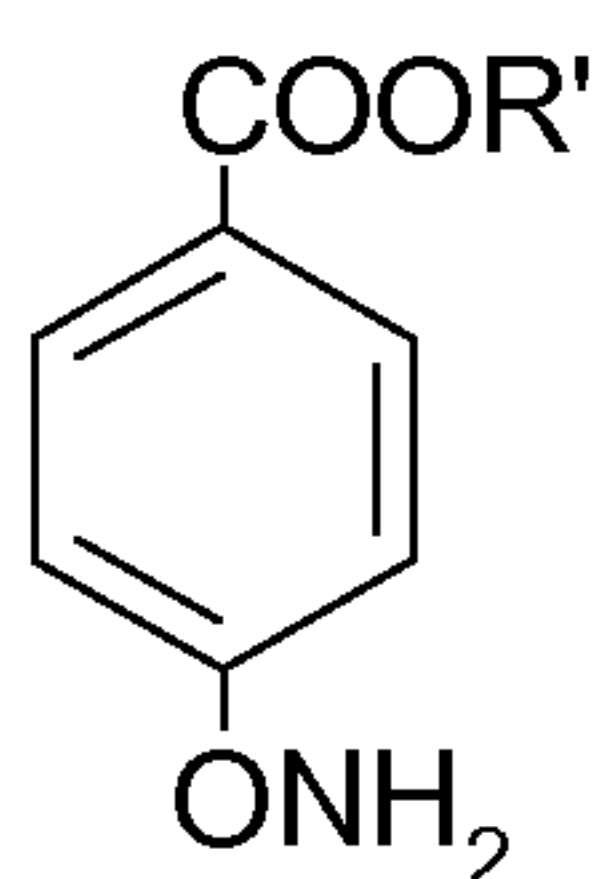
30 sous forme de mélange d'isomères E et Z, dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ont la même signification que précédemment, oxime que l'on cyclise par chauffage pour former le composé désiré ; le composé de formule IV'

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

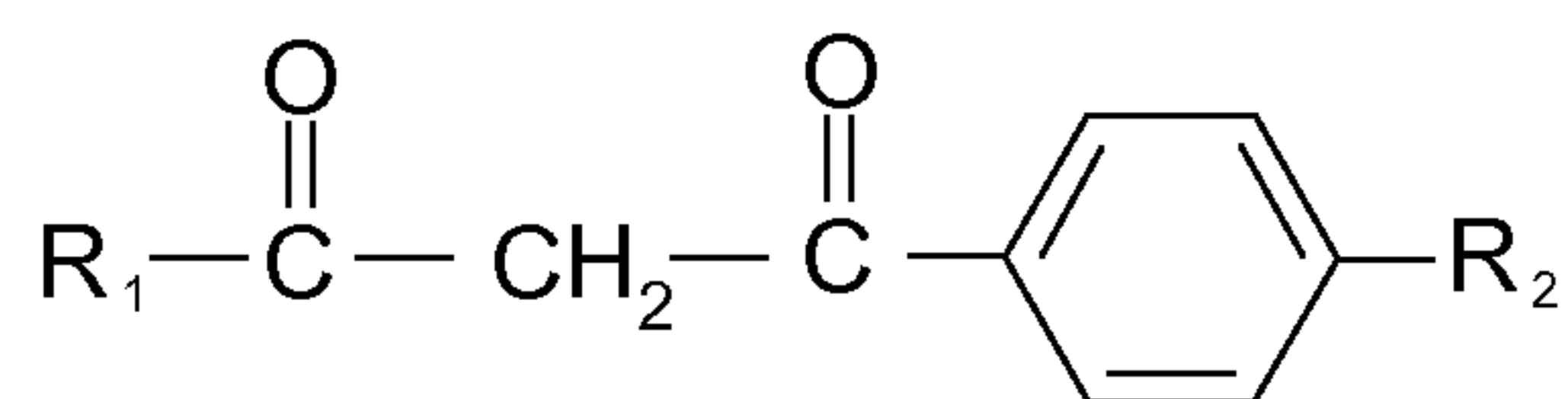


15

II''

avec une dicétone de formule générale III:

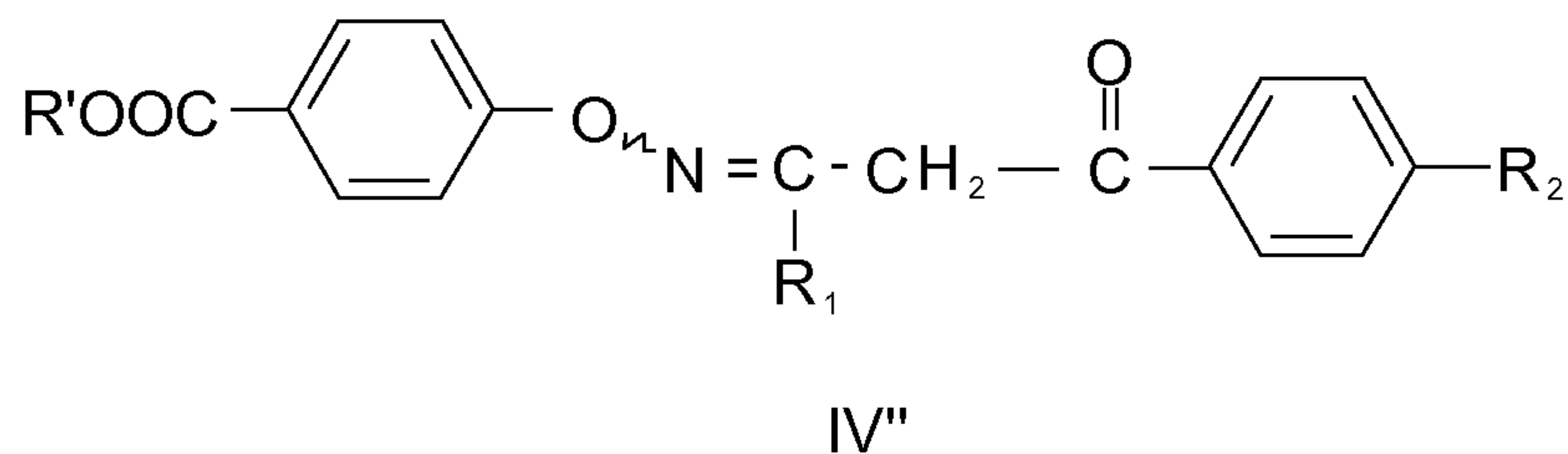
20



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,



9

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  $-\text{COOR}'$ ,  $\text{R}''$  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  $150^{\circ}\text{C}$ , 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

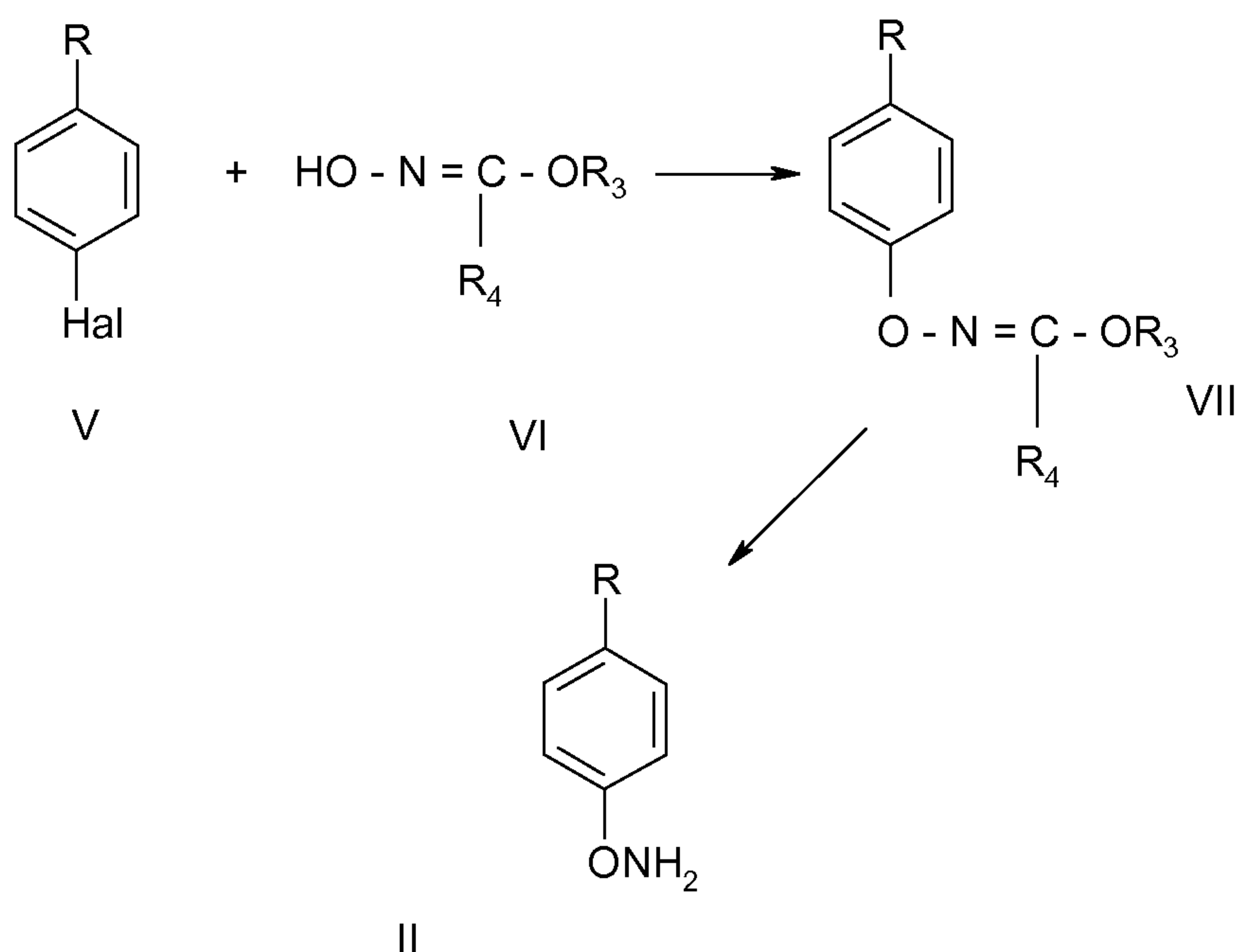
5 solvant utilisé lors de cette formation.

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

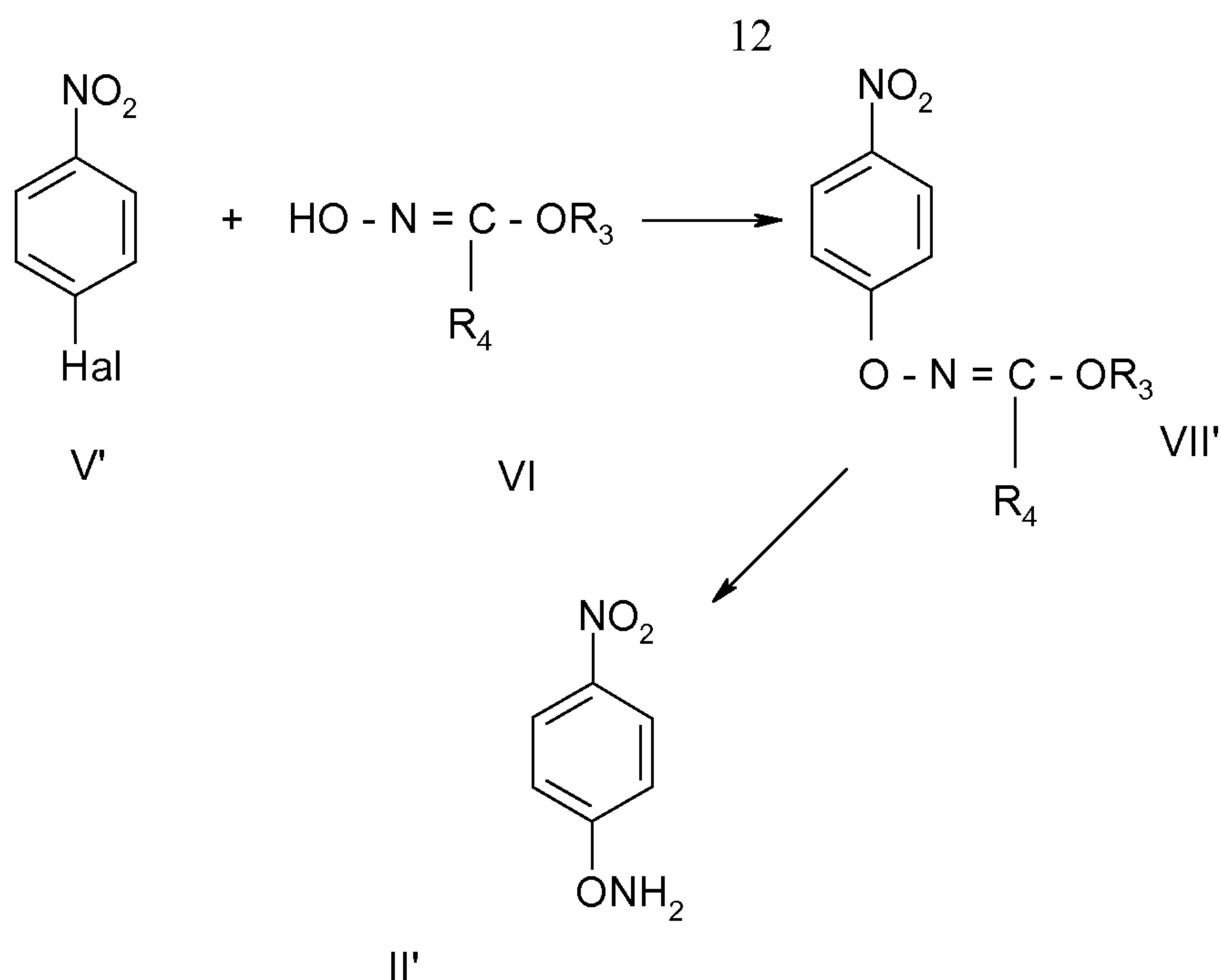
c'est-à-dire au départ d'un halobenzène de formule V dans laquelle R représente un groupe nitro ou -COOR' et

11

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:



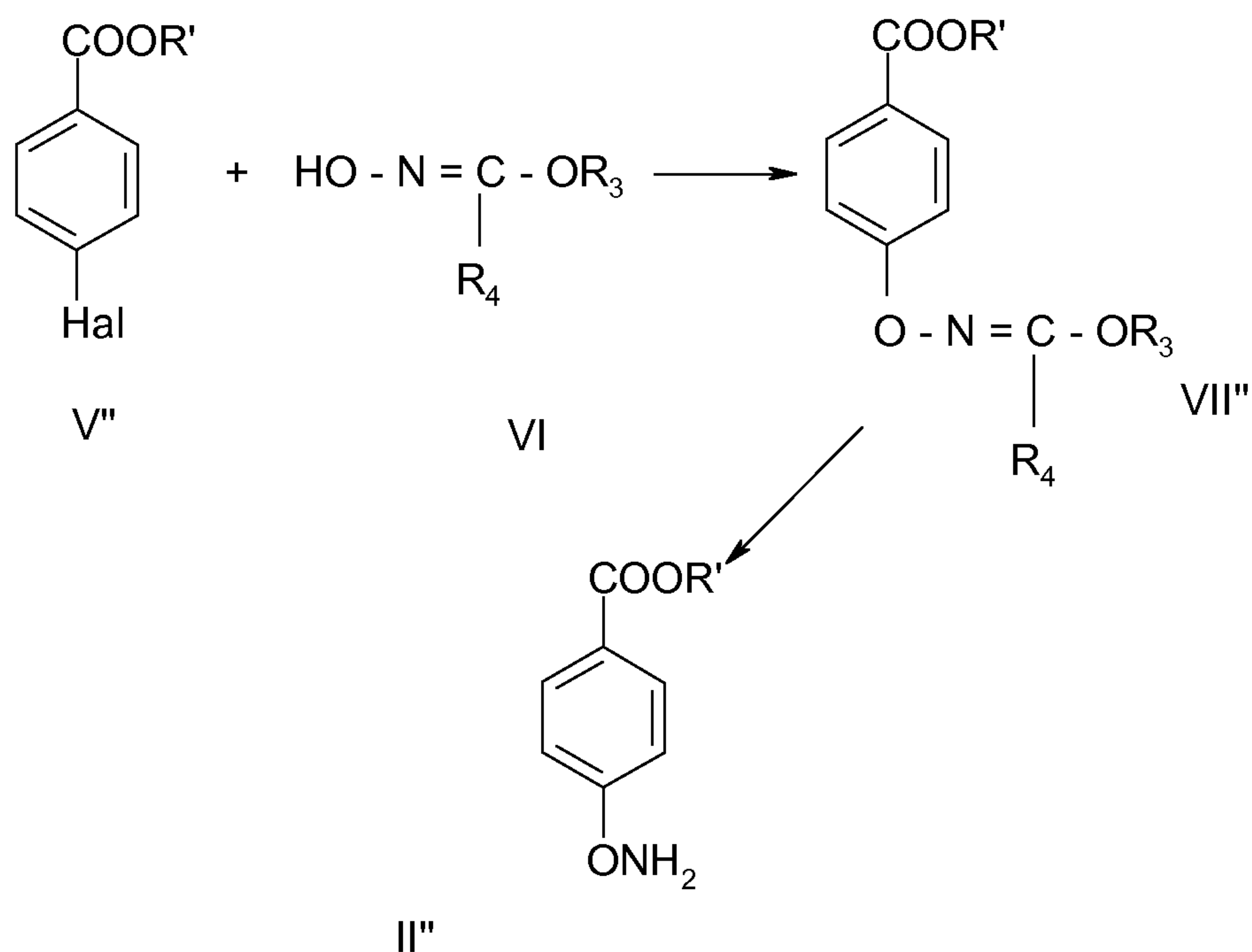


c'est-à-dire au départ d'un halonitrobenzène de formule V' dans laquelle Hal représente un halogène, par exemple chlore, ce composé de formule V' correspondant à un composé de formule V dans laquelle R représente - $\text{NO}_2$ , que l'on fait réagir en présence d'un agent basique tel qu'un hydroxyde de métal alcalin, avec un imidate de formule VI dans laquelle  $\text{R}_3$  représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , par exemple éthyle, et  $\text{R}_4$  représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  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  $\text{R}_3$  et  $\text{R}_4$  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'' 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 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 R<sub>3</sub> représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, par exemple éthyle, et R<sub>4</sub> représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 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

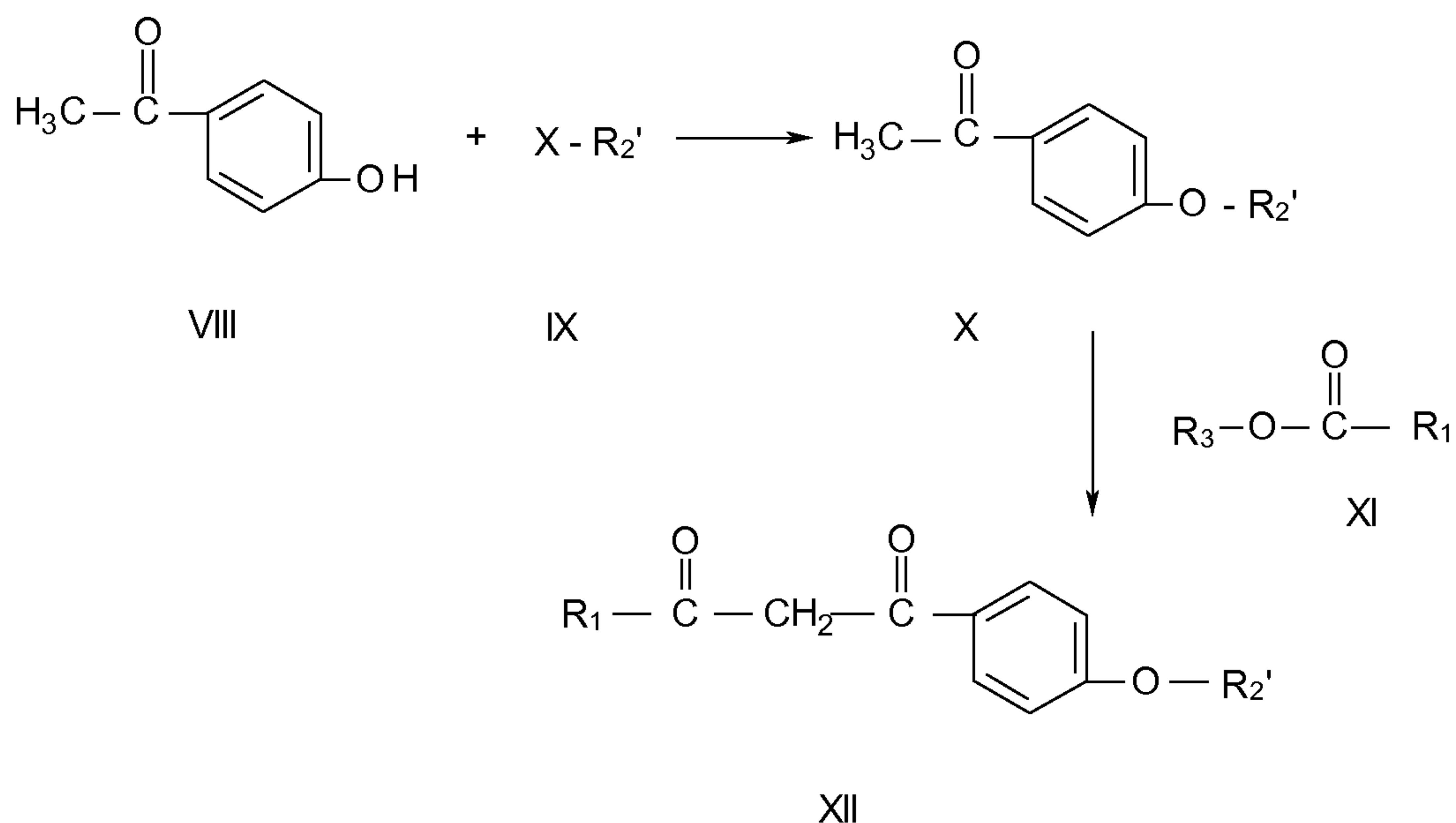
Quant aux dicétones de départ de formule III, celles-ci peuvent être préparées de diverses manières selon leur structure chimique.

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  $\text{R}_2'$  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  $\text{R}_2'$  a la même  
 signification que précédemment.

15 De préférence,  $\text{R}_2'$  représente un groupe alkyle,  
 linéaire ou ramifié, en  $\text{C}_1\text{-C}_8$  notamment un groupe  
 alkyle, linéaire ou ramifié, en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  tel que méthyle,  
 éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle ou  
 tert-butyle ou encore  $\text{R}_2'$  représente un groupe  
 20 dialkylaminoalkyle dans lequel chaque groupe alkyle,  
 linéaire ou ramifié, est en  $\text{C}_1\text{-C}_8$  notamment dans lequel  
 chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en  $\text{C}_1\text{-C}_4$

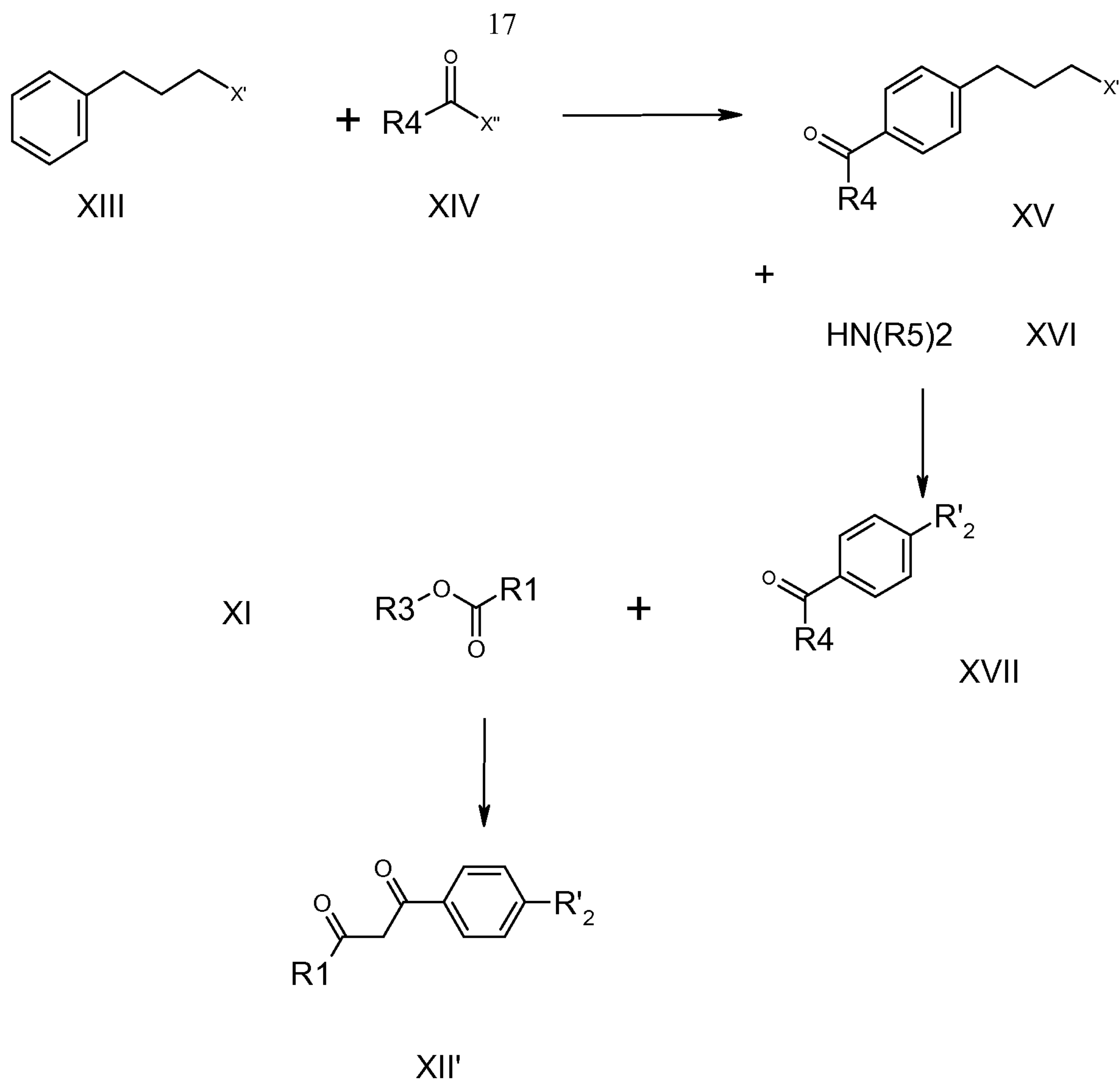
16

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<sub>4</sub> 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<sub>4</sub> à la même signification que précédemment.



18

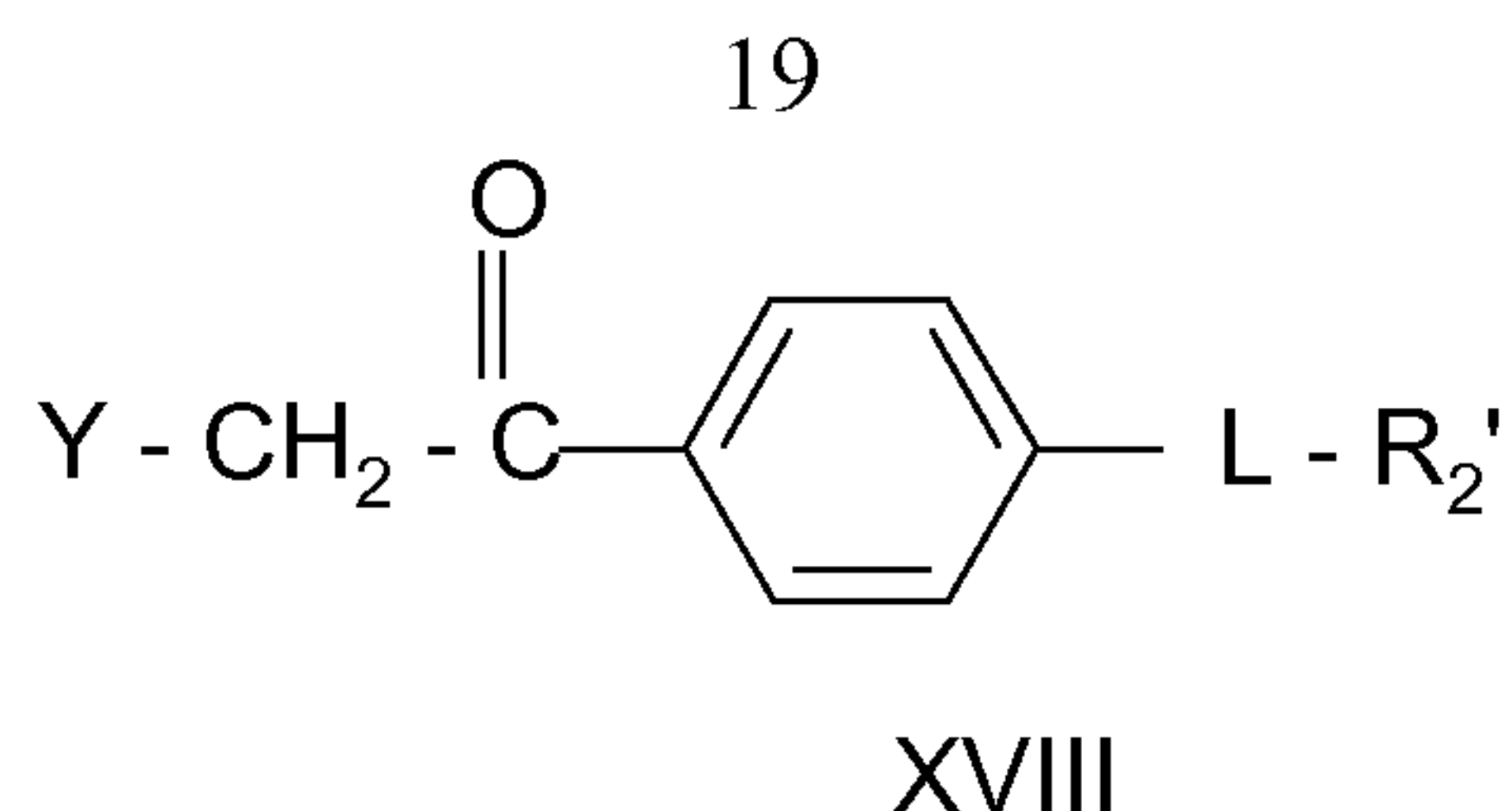
Les composés de formule XV est alors couplé à une amine de formule XVI dans laquelle R5 est un groupe alkyle notamment un groupe alkyle en C1-C4 tel que le groupe n-butyle en présence d'un iodure tel que le  
5 iodure de potassium ou le iodure de sodium en solution dans un solvant polaire aprotique tel 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:



ainsi qu'à leurs sels d'addition d'acide, dans laquelle  
 $\text{R}_2'$  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 :

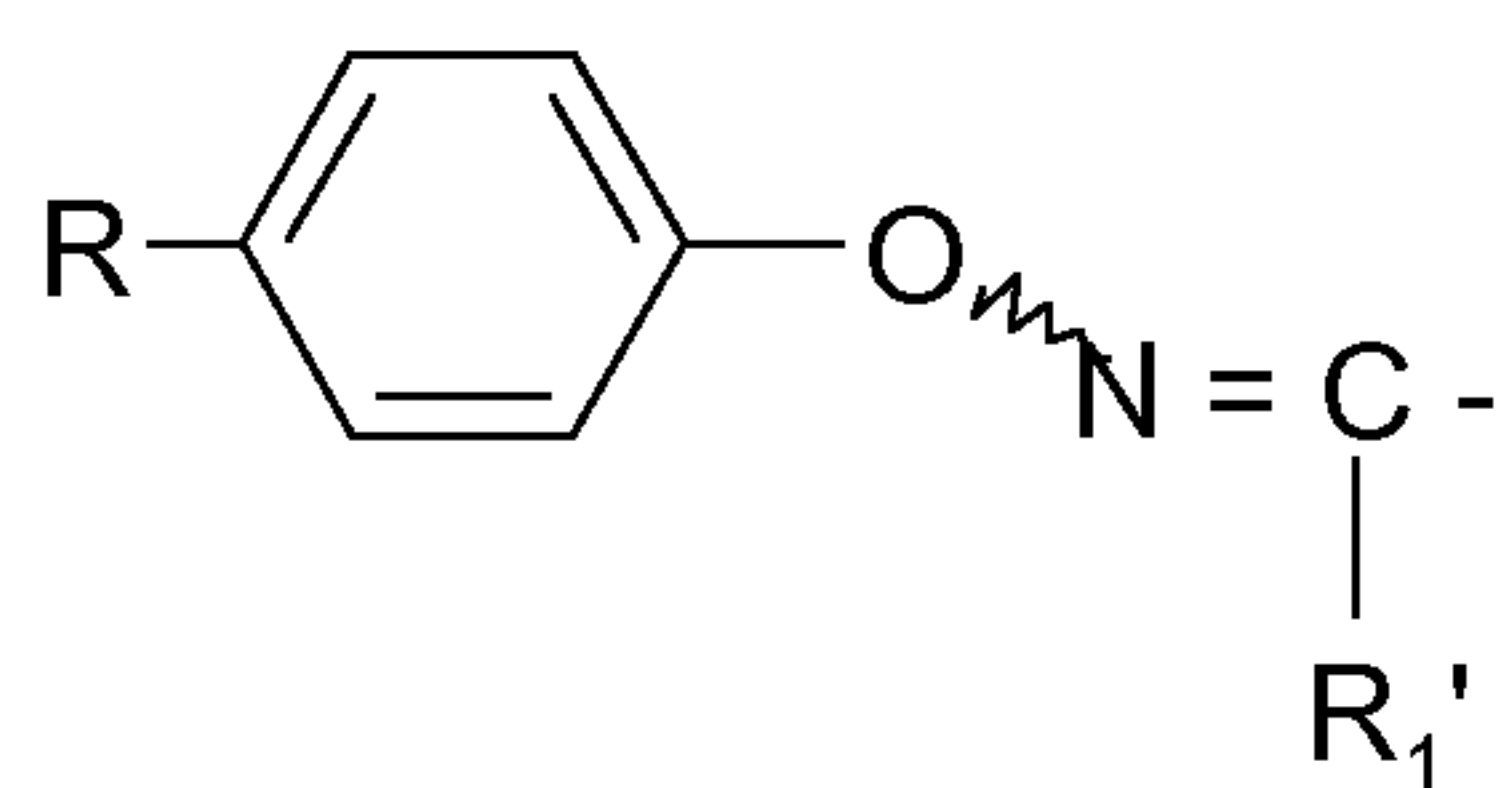


XIX

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

15

b) un groupe de formule générale :



XX

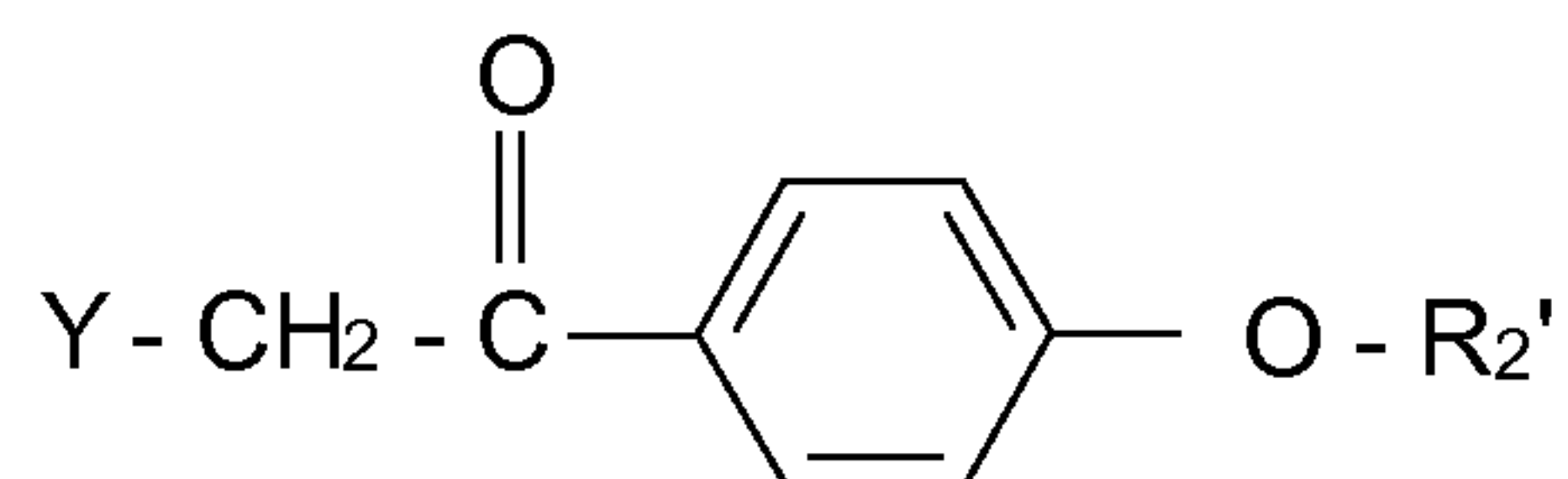
20

dans laquelle  $\text{R}_1'$  a la même signification que  
 précédemment et R représente un groupe nitro ou  $-\text{COOR}'$ ,  
 $\text{R}'$  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

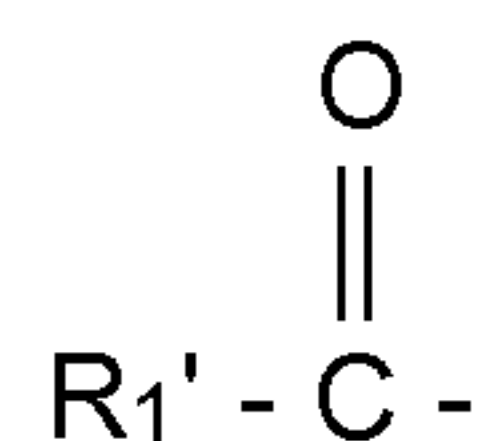


XVIII'

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

a) un groupe de formule générale :

15



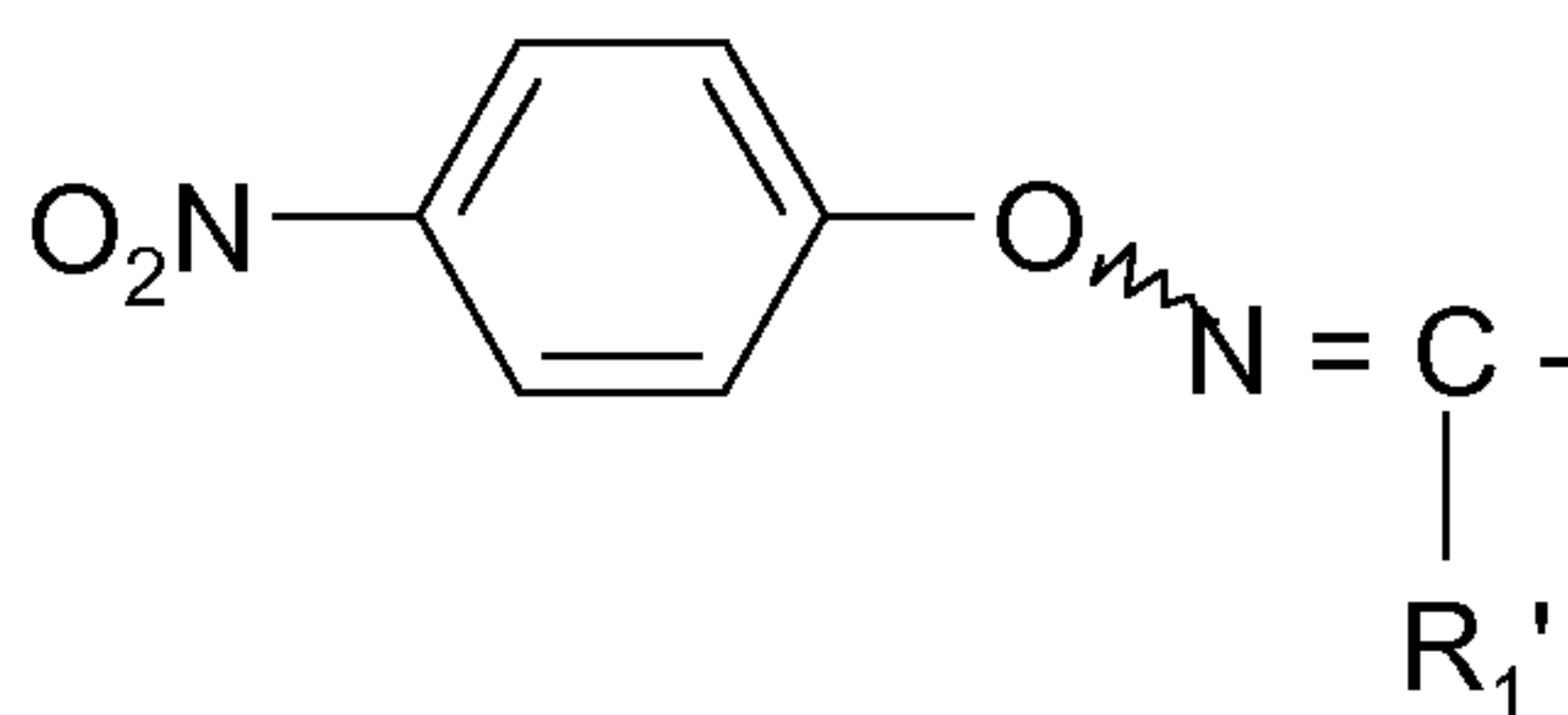
XIX

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

20

ou

b) un groupe de formule générale :



25

XX'

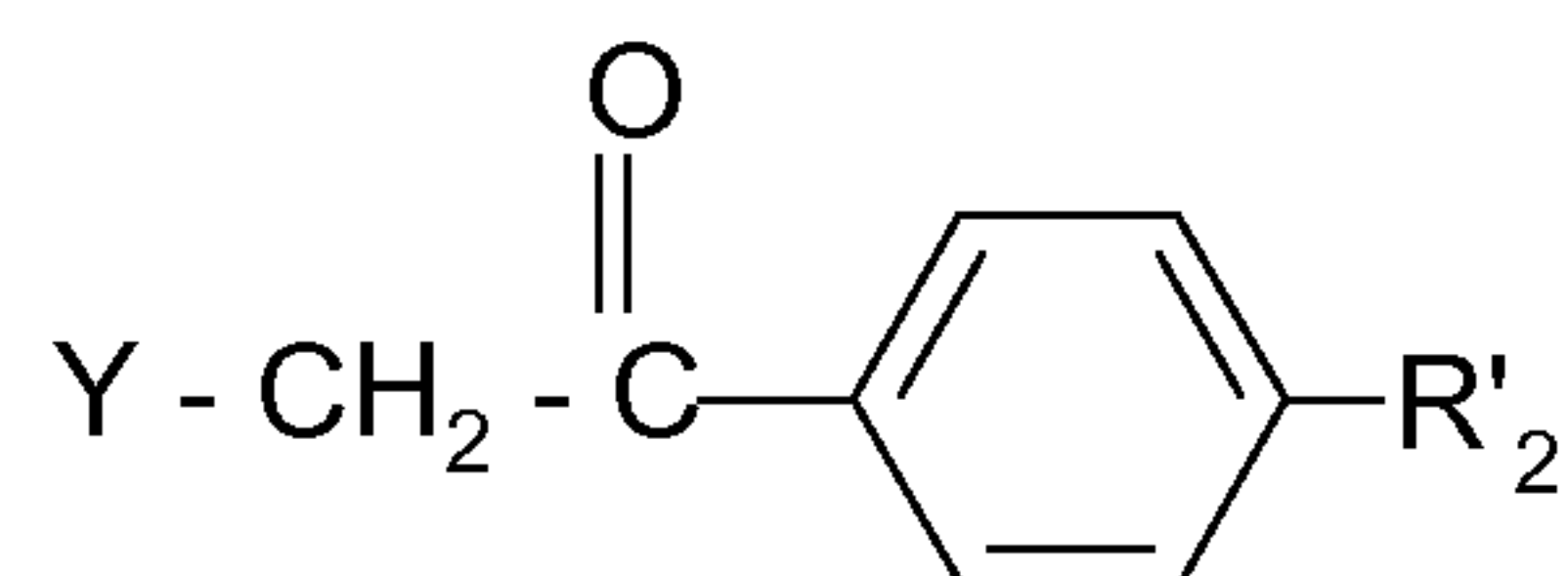
dans laquelle  $\text{R}_1'$  a la même signification que précédemment, ces dérivés benzoyloxy étant, lorsque Y représente le groupe XX', sous forme d'isomère E, d'isomère Z ou de mélanges de ces isomères, ce groupe

30

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 :

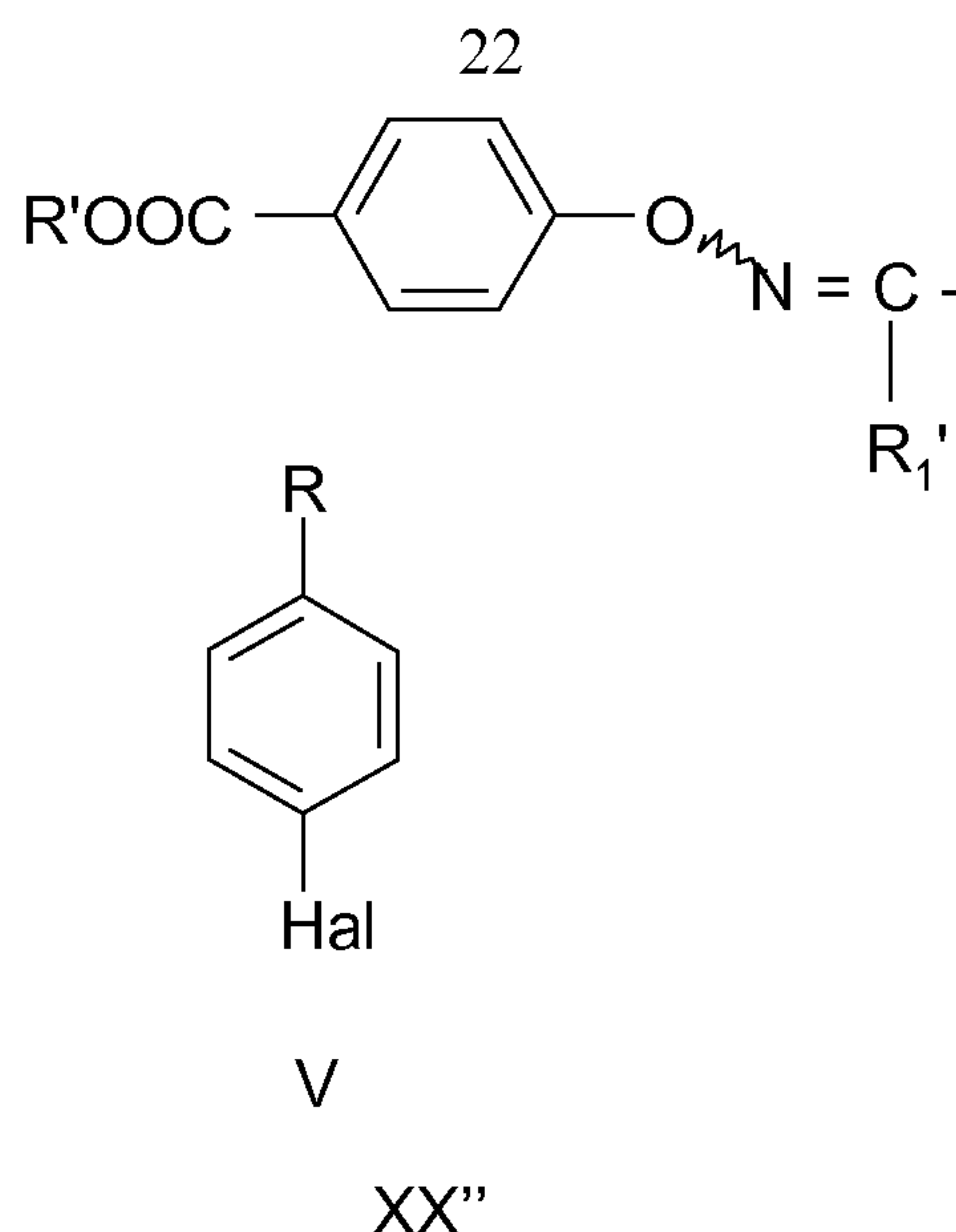


XIX

- 20 dans laquelle  $R'_1$  représente un groupe alkyle en  $C_1-C_4$ ,  
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.

23

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.

24

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 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 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 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 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 de formule XVIII'' dans laquelle :



25

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

5 b)  $R_2'$  représente 3-(di-n-butylamino)-propyle 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.

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

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

15 b)  $R_2'$  représente 3-(di-n-butylamino)-propyle 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.

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

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

30

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  
30 précipité, on lave le solide avec de l'eau et on le sèche à l'étuve à 30°C et sous vide jusqu'à poids constant.

Masse obtenue: 72 g

Rendement: 91% p/p

27

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

28

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 :  $R_2' = 3\text{-(di-n-butylamino)-propyle}$ ).

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<sub>f</sub> = 0,48

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

R<sub>f</sub> = 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 : R<sub>1</sub>= n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> ; R<sub>2</sub>'= 3-(di-n-butylamino)-propyle)

15

Dans un réacteur, on charge 108,4 g de 4-(di-n-butylaminopropoxy)-acétophénone (composé X) (355 mmoles), 58,1 ml de pentanoate d'éthyle (39 mmoles) 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 mmoles ; 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 chlorhydrate 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

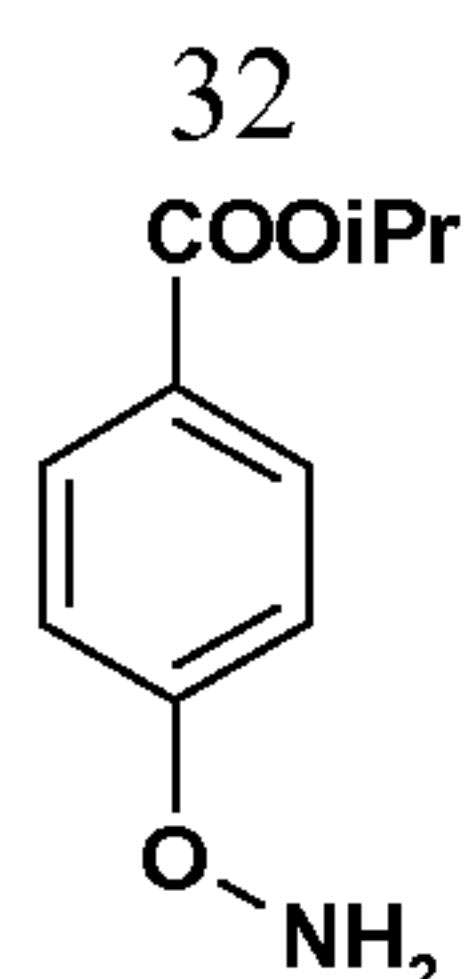
2-n-Butyl-3-{4-[3-(di-n-butylamino)-propoxy]-benzoyl}-  
5-nitro-benzofurane (composé I :  $R_1 = n-C_4H_9$  ;  $R_2 = 3-$   
(di-n-butylamino)-propoxy)

- 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 %

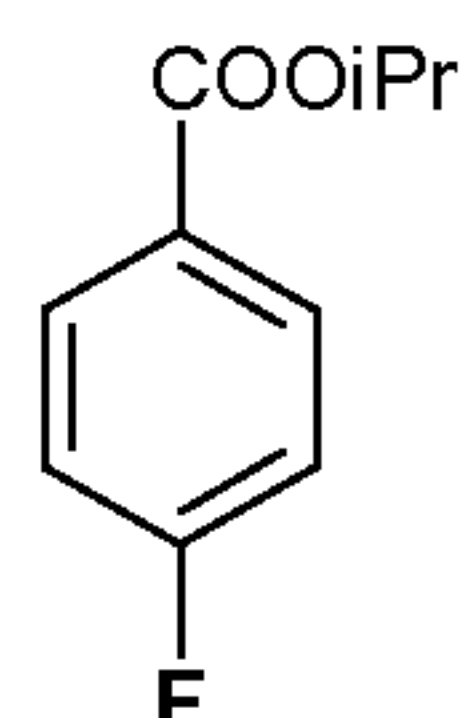
## PREPARATIONS 2

30

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



A. 4-fluorobenzoate de propan-2-yle

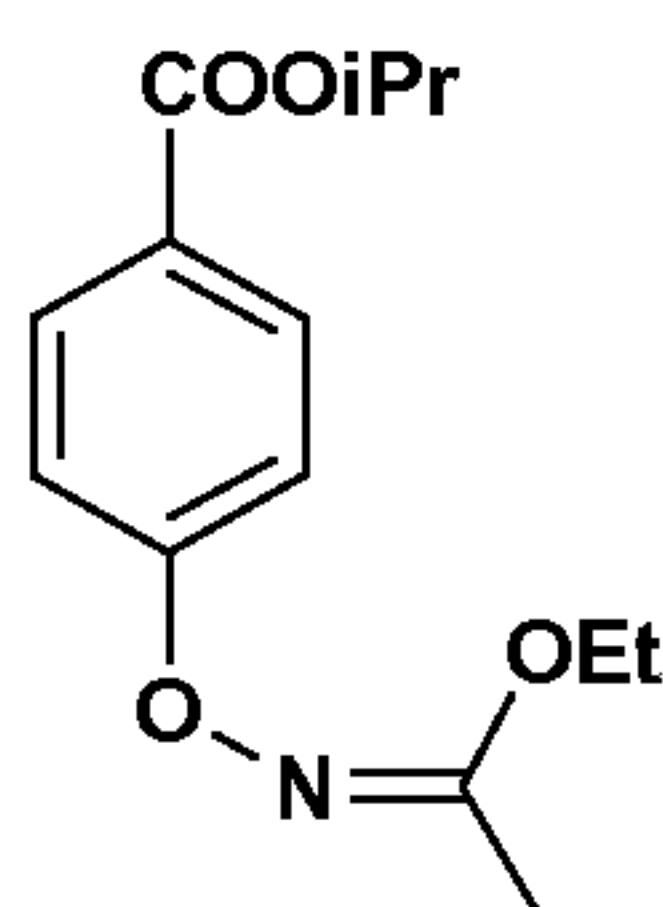


- 5 Dans un réacteur, on charge 25g d'acide 4-fluoro benzoïque dans 150mL d'AiP puis on chauffe la suspension à 75°C et on charge 691 µL de DMF. On additionne 14.9 mL (24.4 g) de chlorure de thionyle SOCL<sub>2</sub>. Le mélange réactionnel est chauffé à reflux
- 10 pendant 1 nuit puis on concentre le 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.

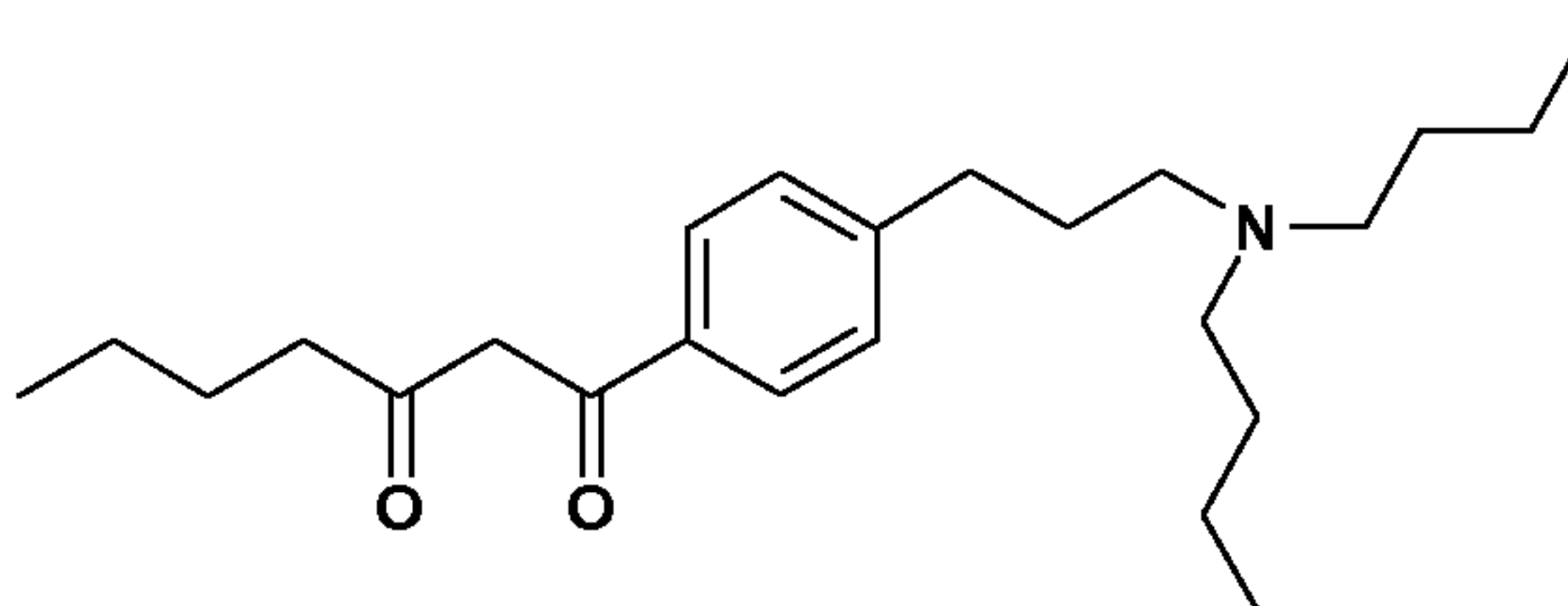


Rendement = 95%

CPL :Tr = 14.8 min.

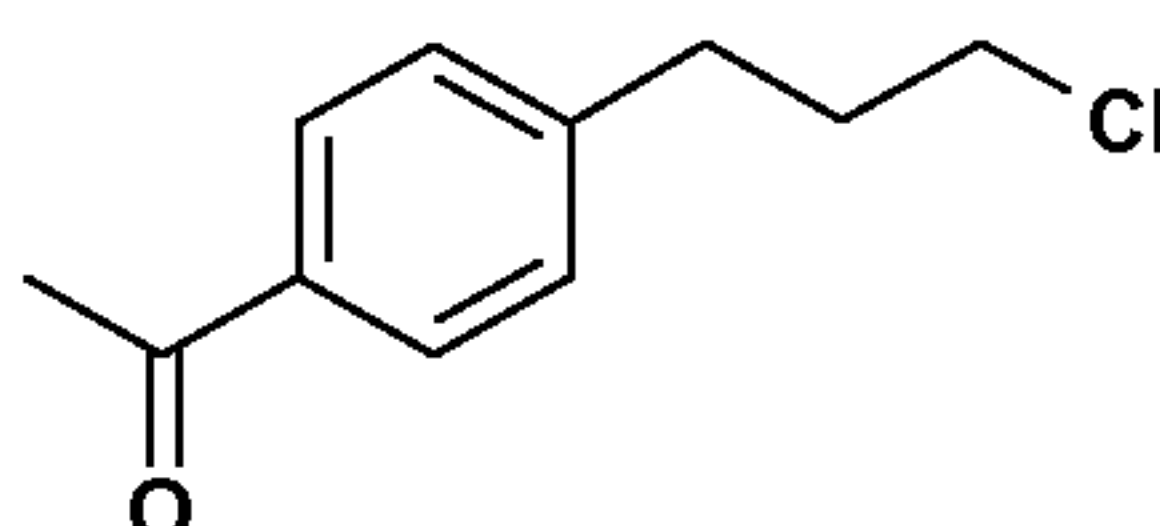
5

**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 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et 14.4g (1.1 éq.) de trichlorure d'aluminium (AlCl<sub>3</sub>). 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 °C, on décante puis on extrait la phase aqueuse avec du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. On regroupe les phases organiques, on les lave successivement avec une solution d'HCl 2N, une solution de soude 1N et de l'eau.

20

25

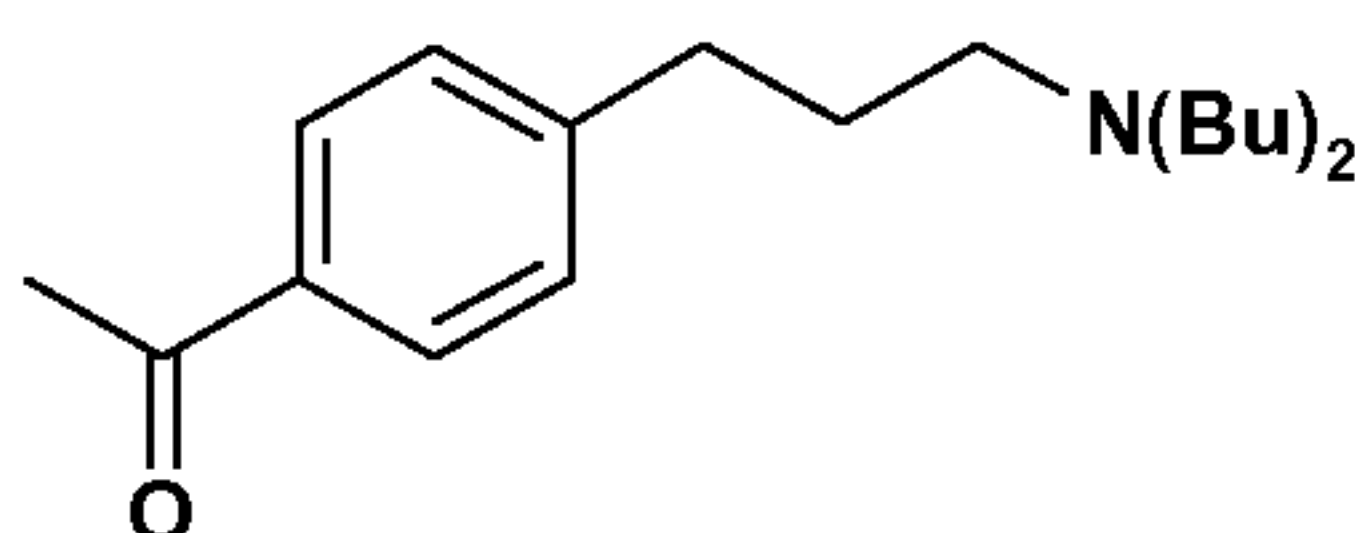
35

On sèche la phase organique sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  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  
15 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 forte agitation, on coule  
20 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  
25 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.  
30 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.

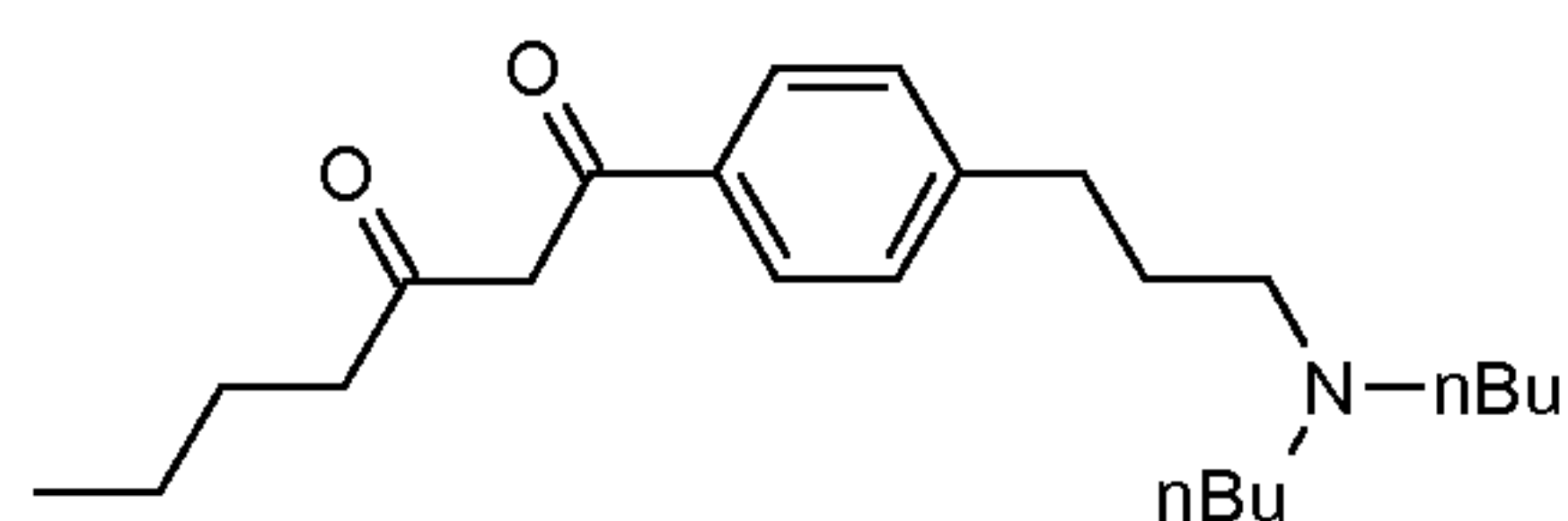
5

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

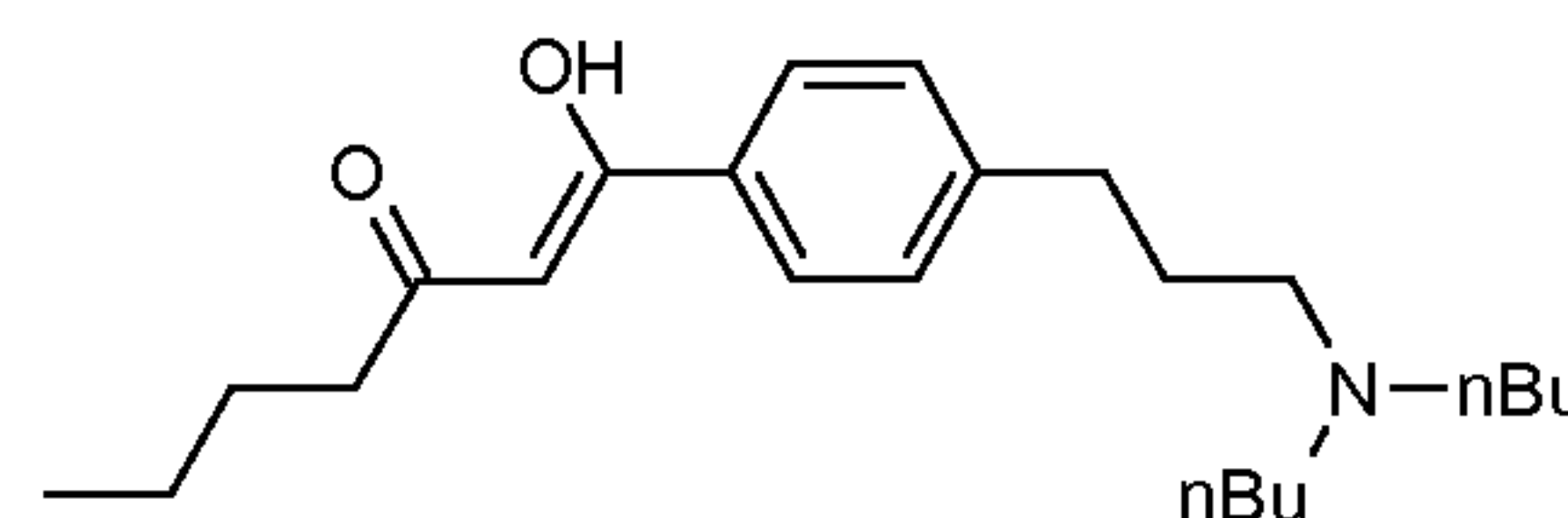
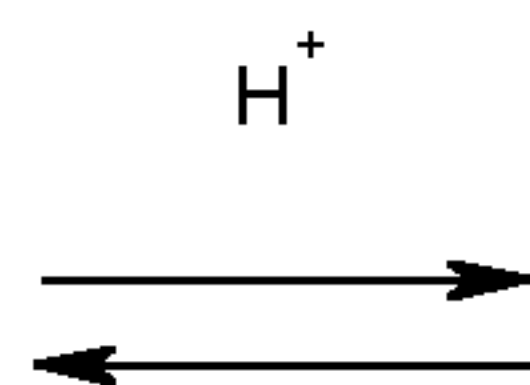
Dans un réacteur, on charge 10 g du produit obtenu à l'étape précédente, 5 g d'ethyl pentanoate et 30 mL de NMP. A 5°C, on ajoute 5,6 g de méthylate de sodium. On remonte à température ambiante, et l'avancement de la réaction est suivi par chromatographie sur couche mince. En fin de réaction, le milieu réactionnel est 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 lavées avec un 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.



Exact Mass =373



Exact Mass =373

30

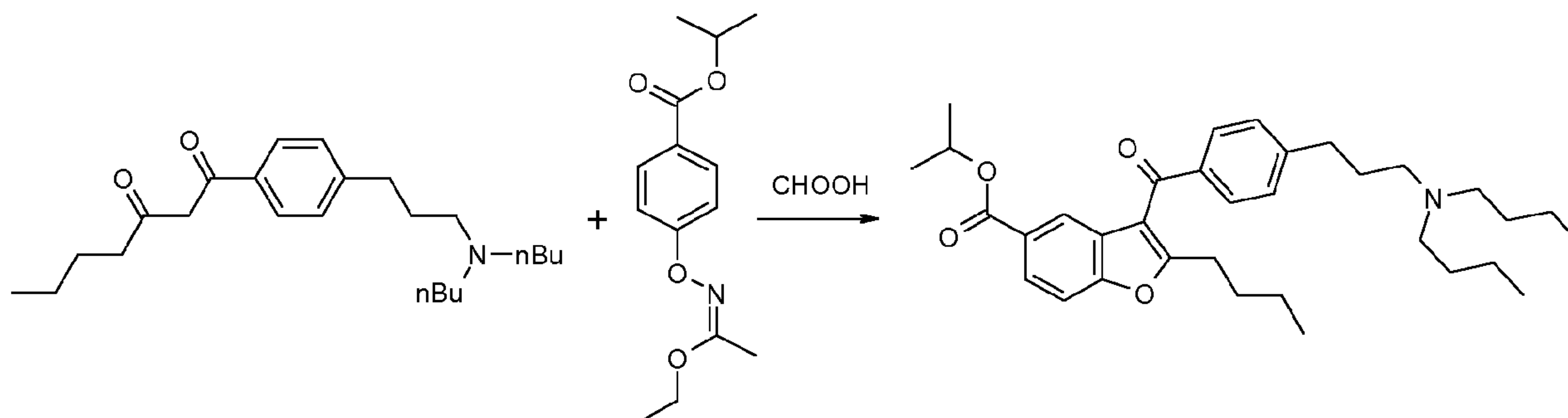
37

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-éthoxyéthylidène]amino}oxy)benzoate de propan-2-yle, 6 ml d'acide formique et 2 g de 1-{4-[3-(dibutylamino)propyl]phényle}heptane-1,3-dione.

- Additionner 890  $\mu$ L HCl (37%) et chauffer le milieu 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 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.

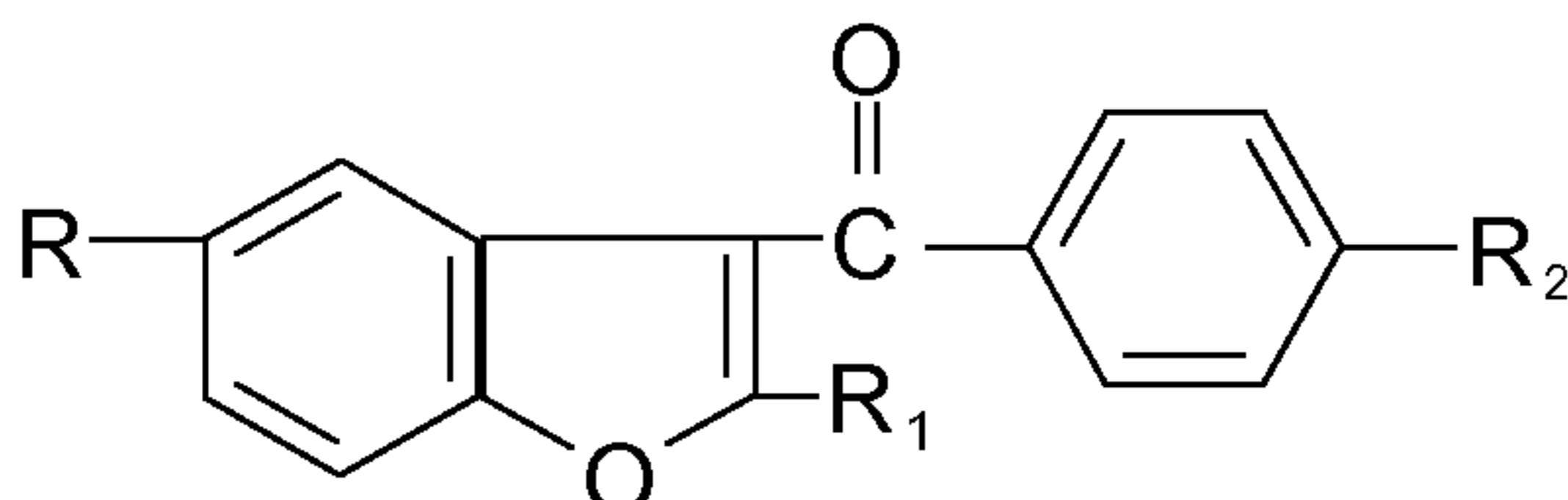


38

REVENDICATIONS

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

5

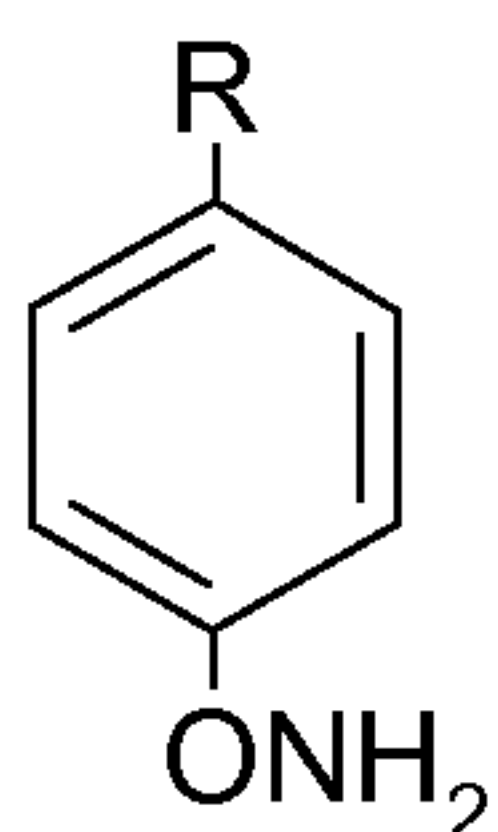


10

I

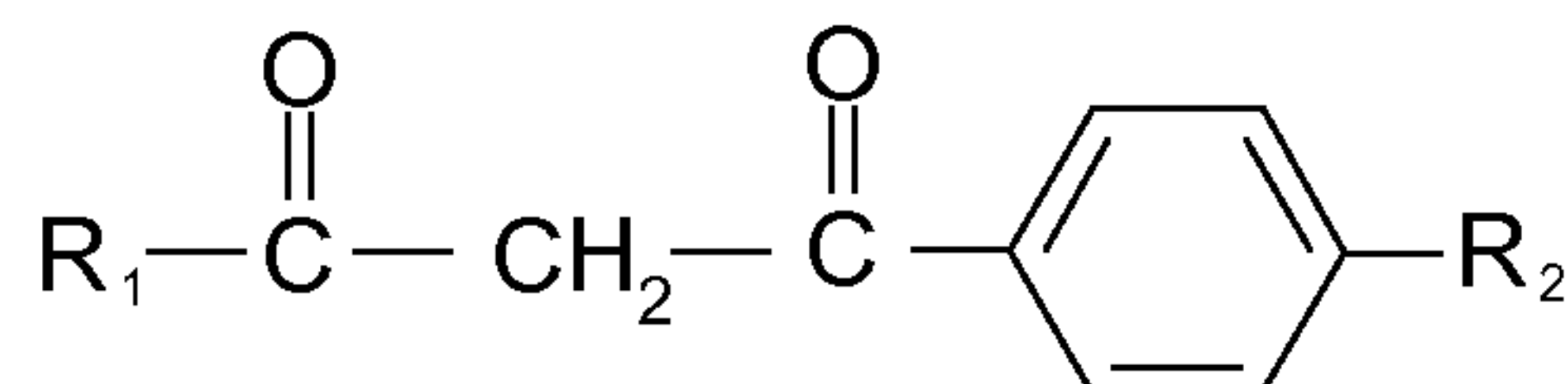
dans laquelle R représente un groupe nitro ou ester-COOR', où R' représente un groupe alkyle, R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et R<sub>2</sub> représente l'hydrogène, un halogène, un groupe hydroxyle, haloalkyle, alkyle, alkoxy dialkylaminoalkoxy ou dialkylaminoalkyle, caractérisé en ce que l'on couple, en présence d'un acide, l'hydroxylamine de formule :

20



II

25 avec une dicétone de formule générale :



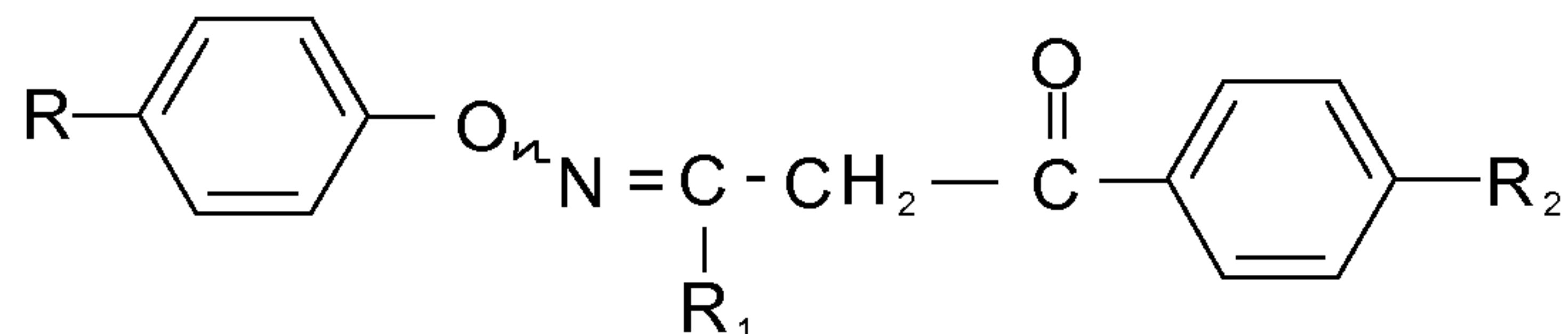
30

III

39

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.

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.

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.

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 :

40

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

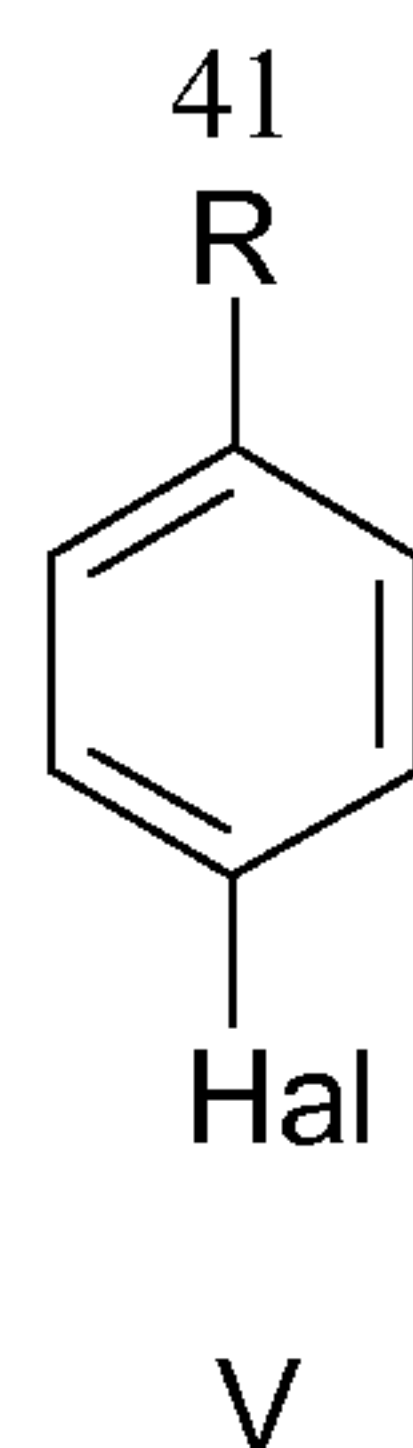
7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que :

- $R_1$  représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en  $C_1-C_4$ ,
- $R_2$  représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en  $C_1-C_4$ , un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, en  $C_1-C_4$  ou un groupe dialkylaminoalkoxy dans lequel chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en  $C_1-C_4$  et le groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, est en  $C_1-C_4$ .

8. Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que  $R_1$  représente n-butyle et  $R_2$  représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy.

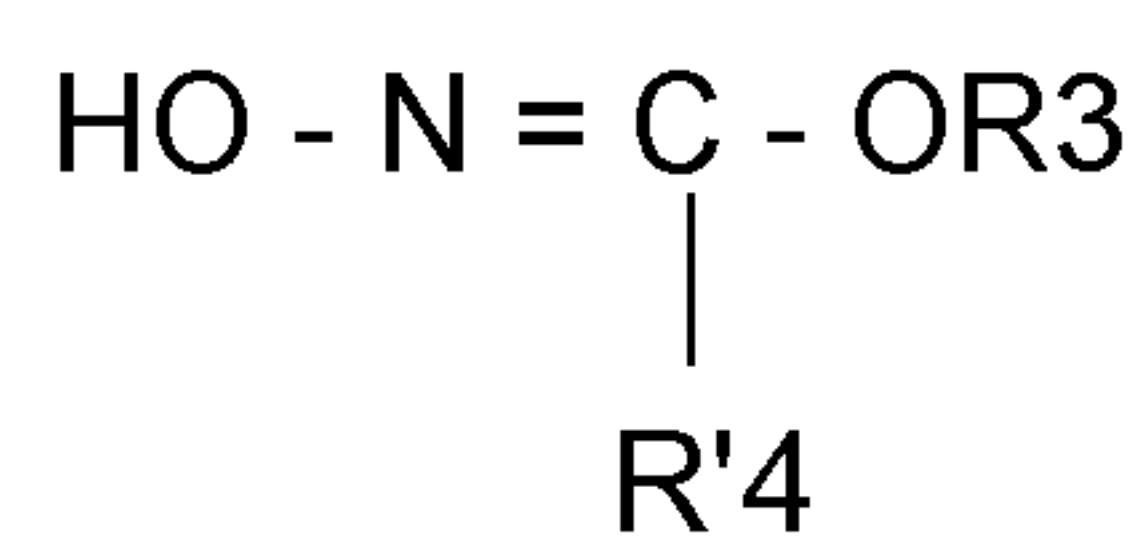
9. Procédé selon la revendication 6 ou 7, caractérisé en ce que  $R_1$  représente n-butyle et  $R_2$  représente 3-(di-n-butylamino)-propoxy.

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

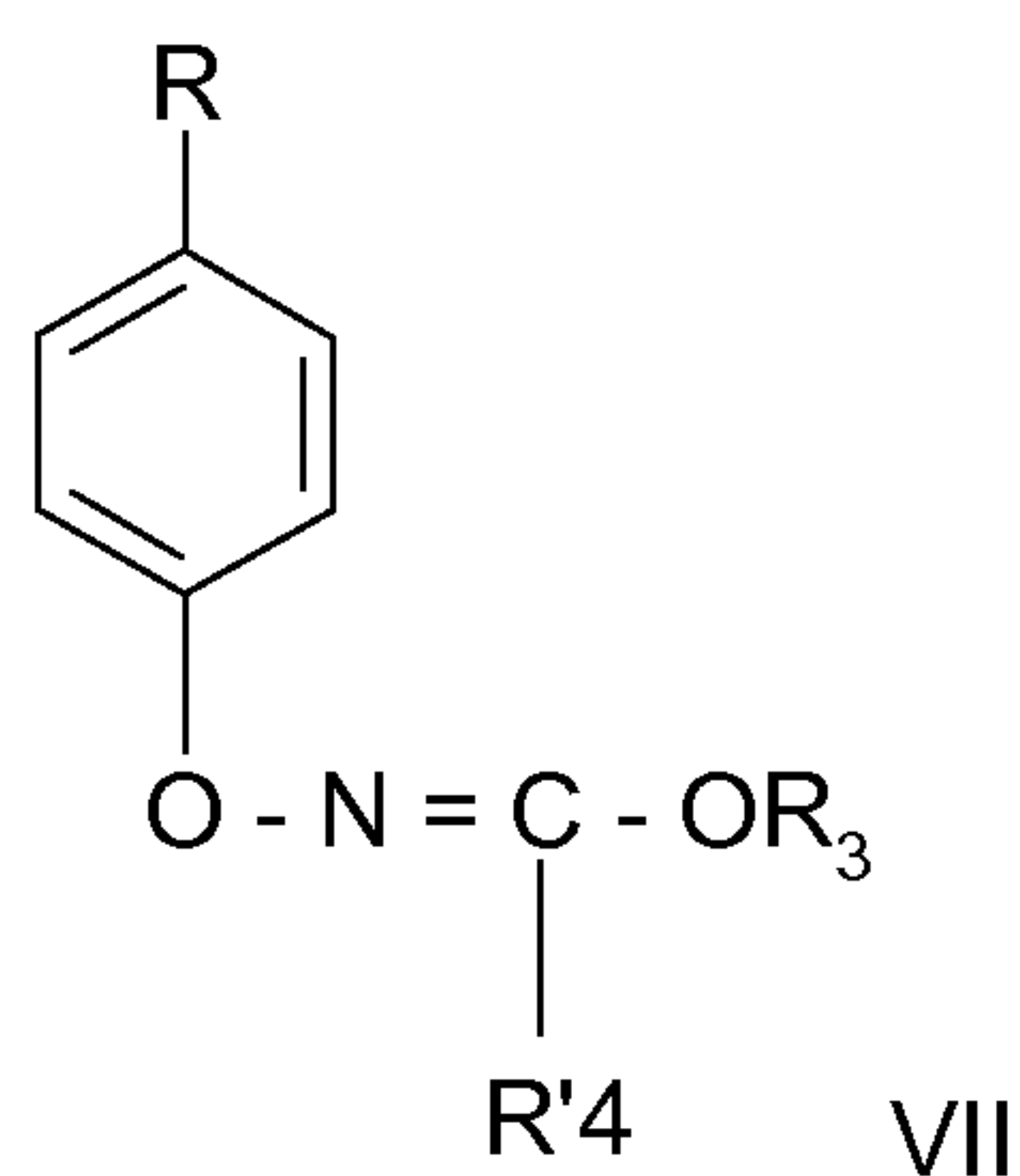


10

VI

dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent chacun un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, la réaction se déroulant à température ambiante et dans un solvant polaire, pour former une oxime de formule générale :

15



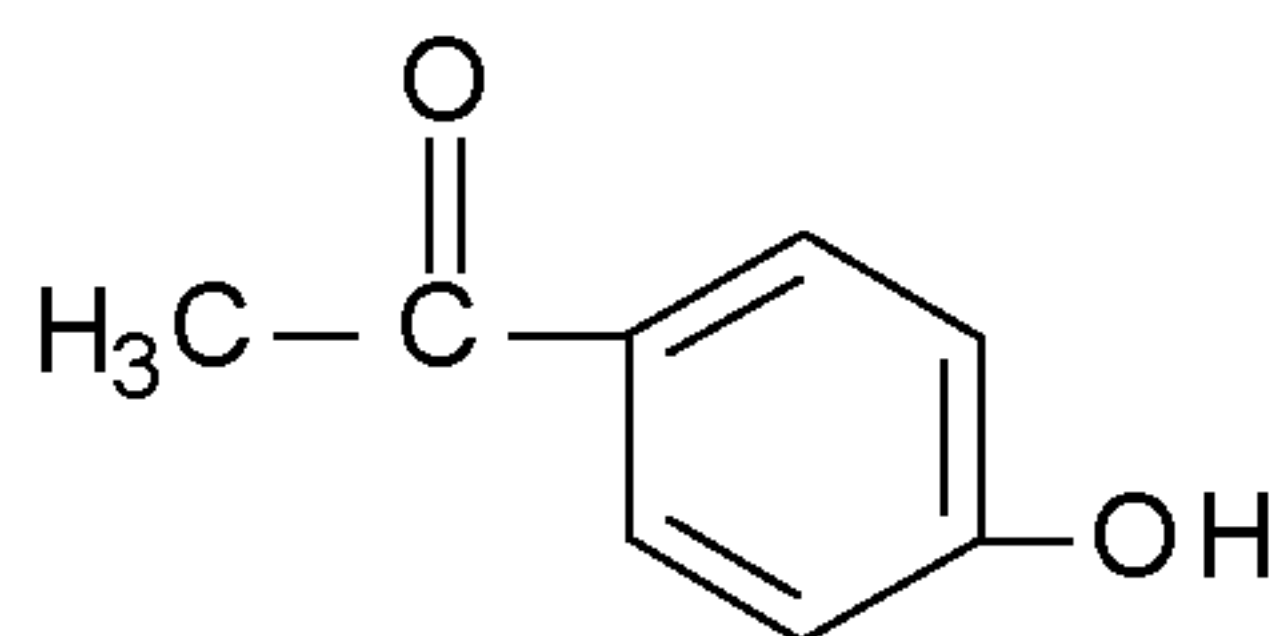


42

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.

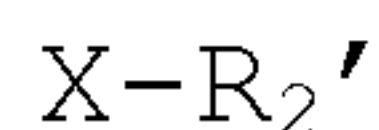
11. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que les dicétones de formule III dans laquelle  $R_1$  représente l'hydrogène ou un groupe alkyle et  $R_2$  représente un groupe alkoxy ou dialkylaminoalkoxy peuvent être obtenues :

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



VIII

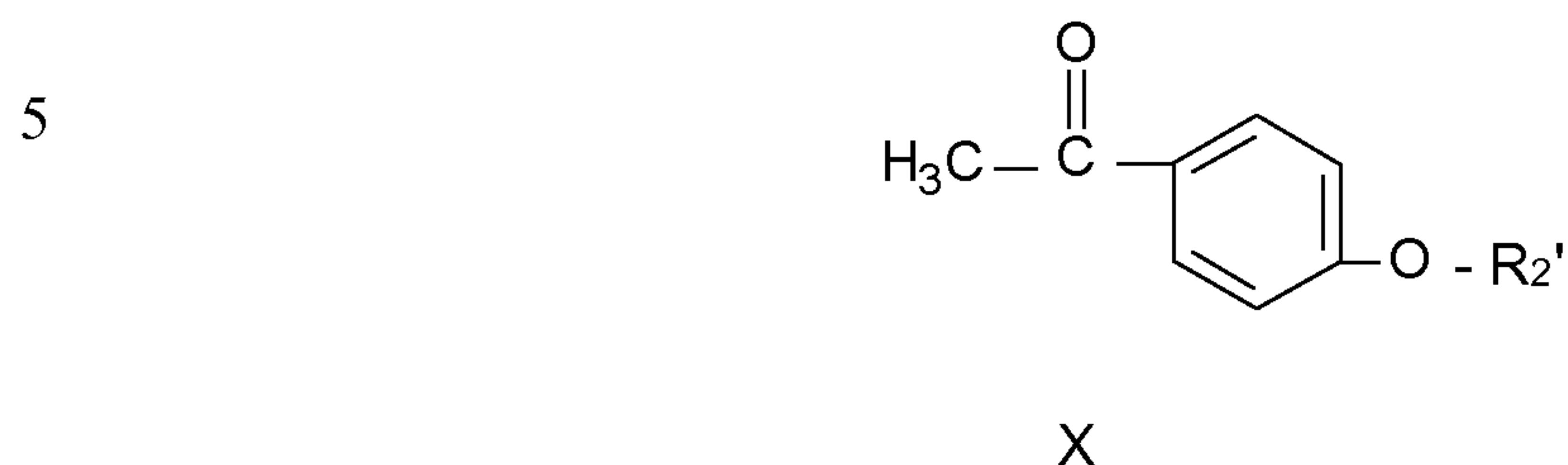
avec un halogénure de formule générale :



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

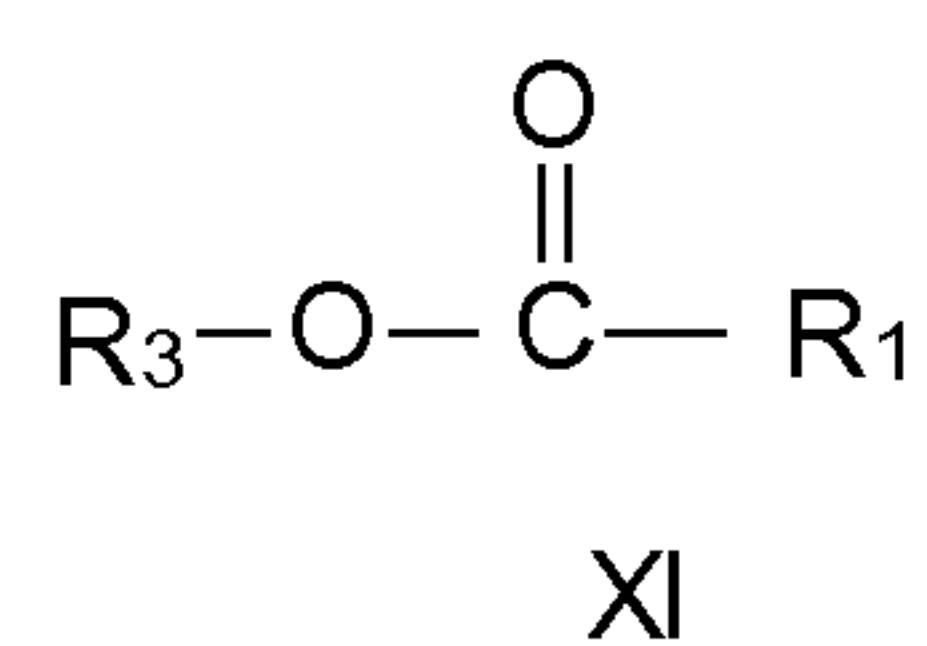
43  
pour donner les dérivés d'acétophénone de formule générale :



10

dans laquelle  $\text{R}_2'$  a la même signification que précédemment,

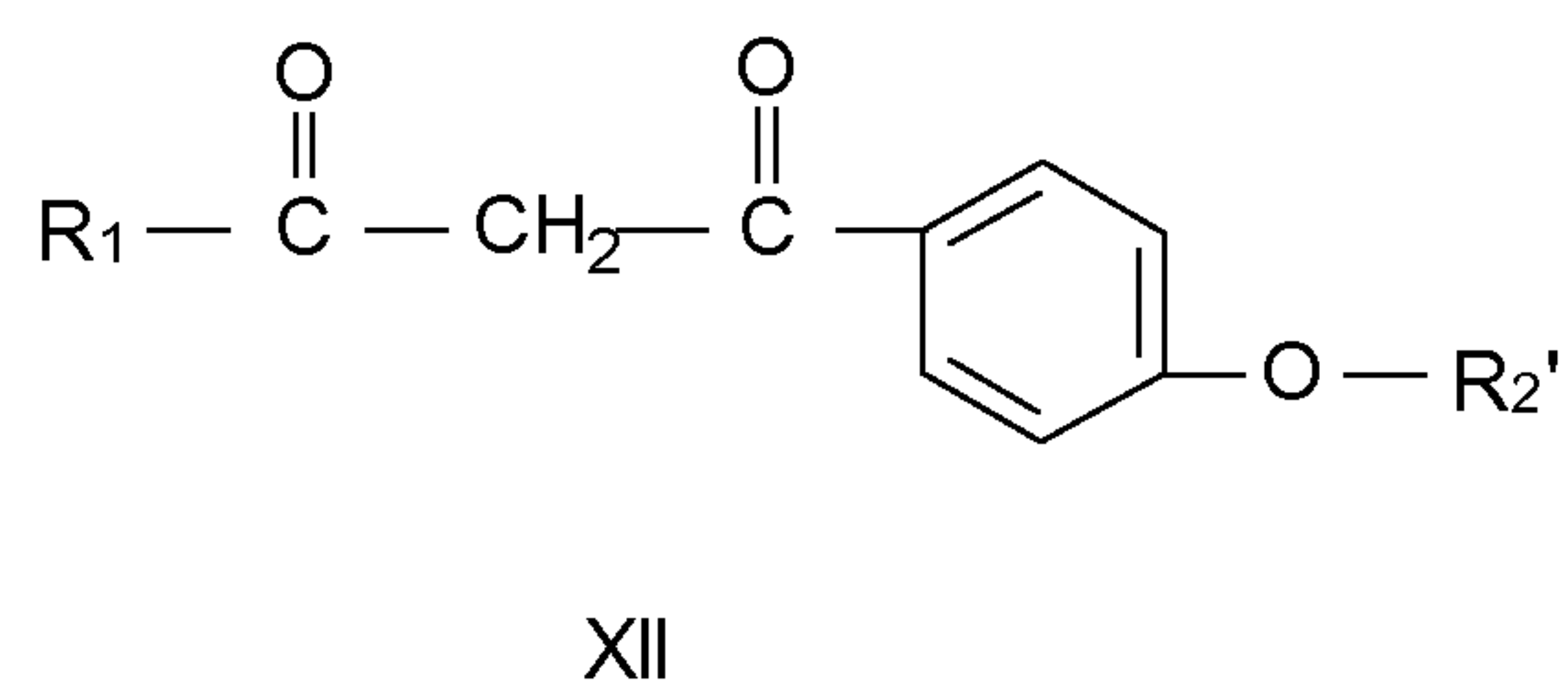
15 b) en couplant le composé de formule X avec un ester de formule générale :



20

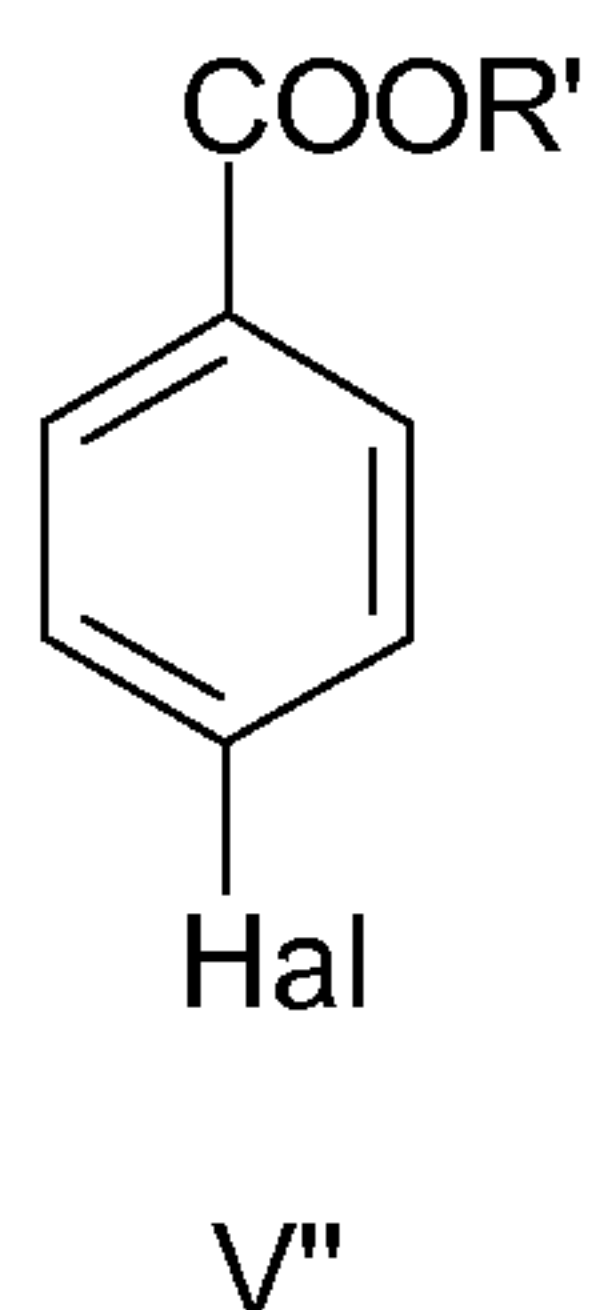
dans laquelle  $\text{R}_1$  a la même signification que précédemment et  $\text{R}_3$  représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , le couplage ayant lieu en présence d'une base forte et dans un solvant polaire pour former une dicétone de formule générale :

25



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.

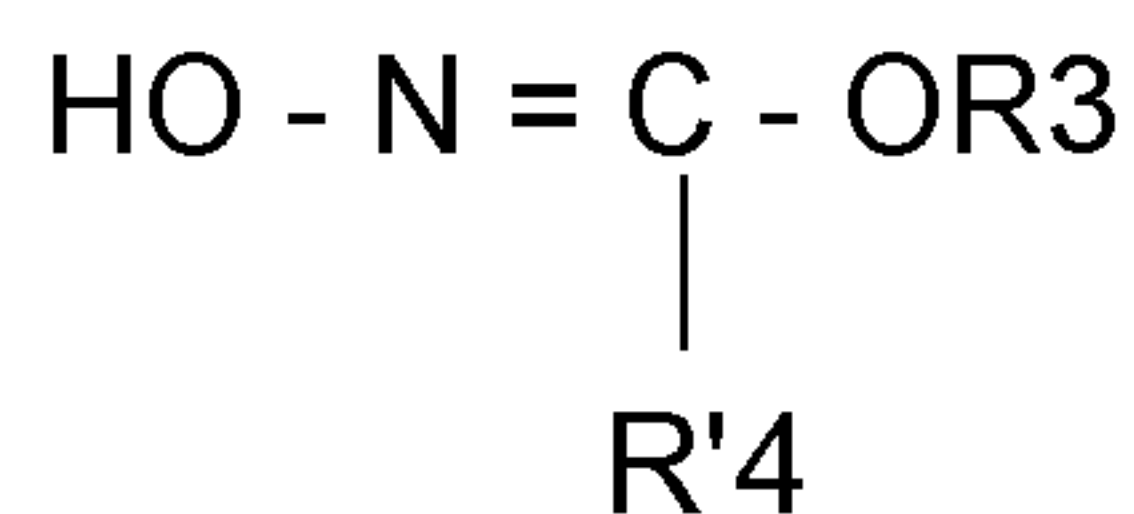
10 12. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le composé de formule II'', c'est à dire un composé de formule II dans laquelle est obtenu en faisant réagir un halobenzène de formule générale :



15

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

20

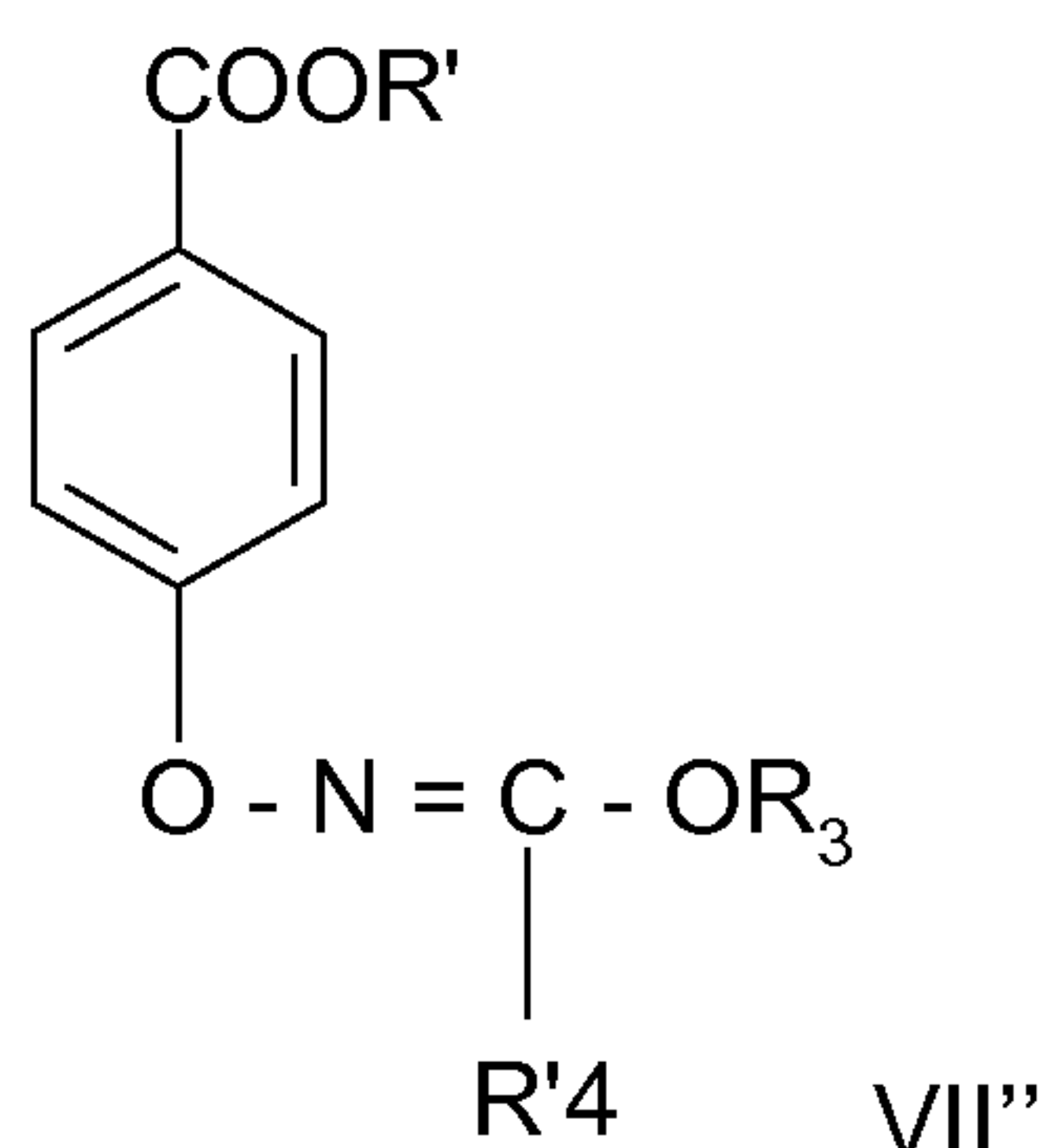


VI

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

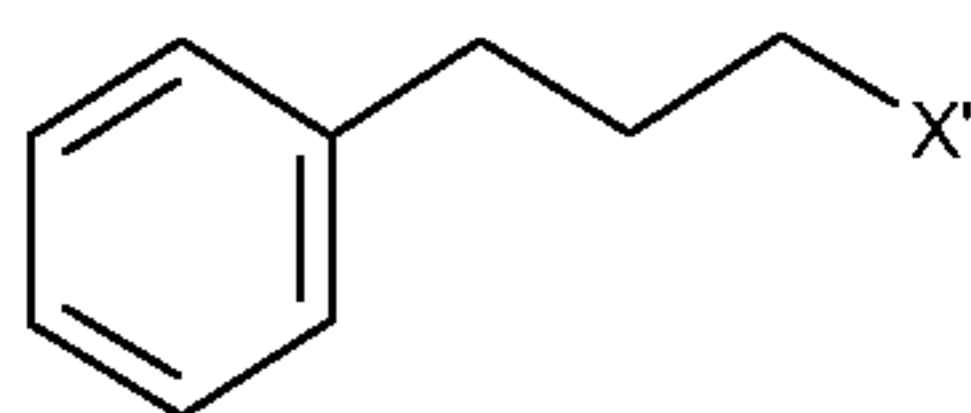


dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  ont la même signification que  
 5 précédemment, oxime que l'on traite avec un acide fort  
 pour former le composé désiré de formule II' sous forme  
 de sel d'addition d'acide, sel que l'on soumet ensuite à  
 l'action d'une base forte pour obtenir le composé de  
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

10

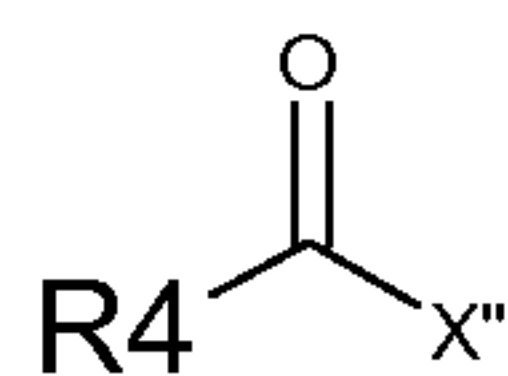
13. Procédé selon l'une des revendications 1 à 9,  
 caractérisé en ce que les dicétones de formule III'' dans  
 laquelle  $R_1$  représente l'hydrogène ou un groupe alkyle  
 et  $R_2$  représente un groupe alkoxy ou dialkylaminoalkoxy  
 15 peuvent être obtenues de la façon suivante :

a) un composé de formule XIII est mis en réaction



XIII

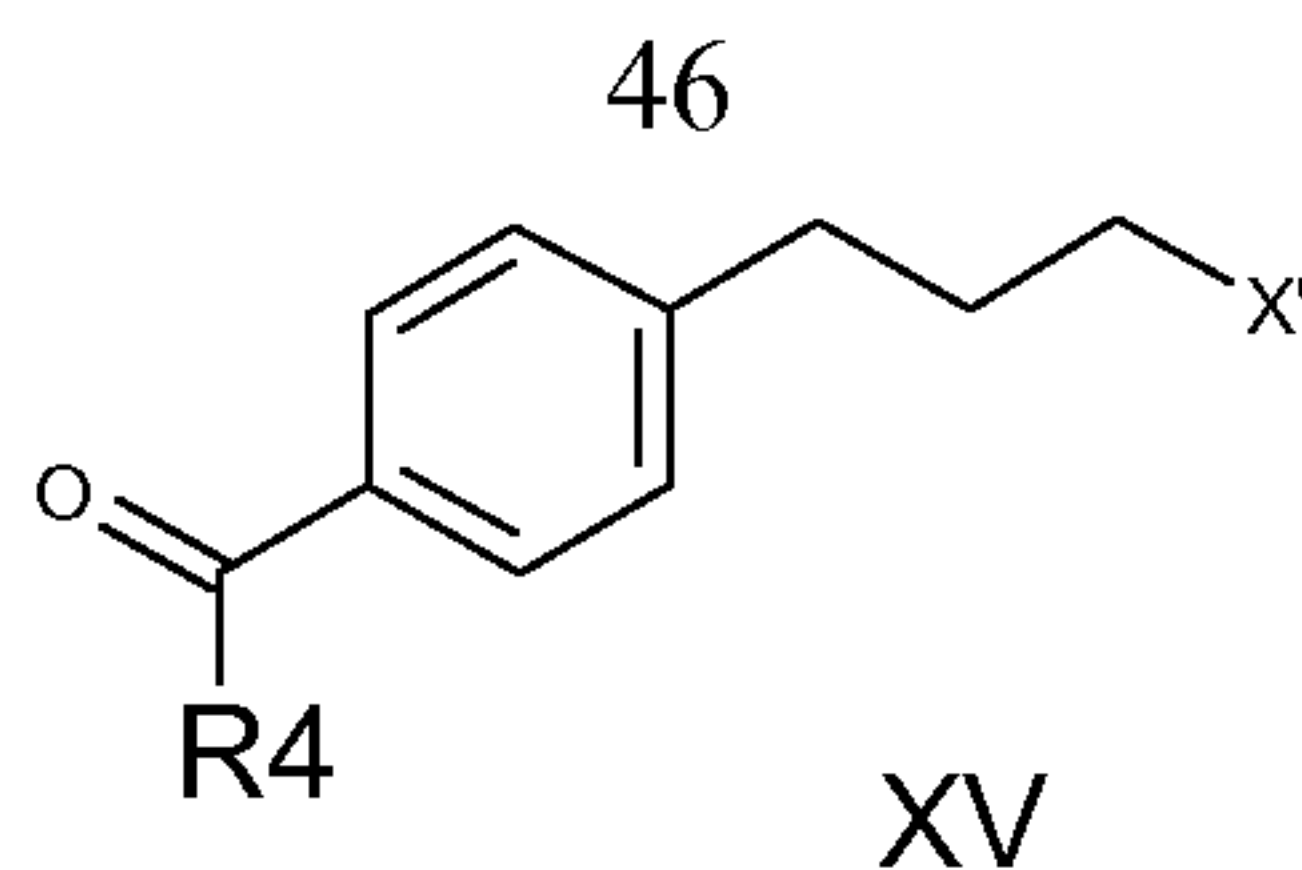
avec un composé de formule XIV



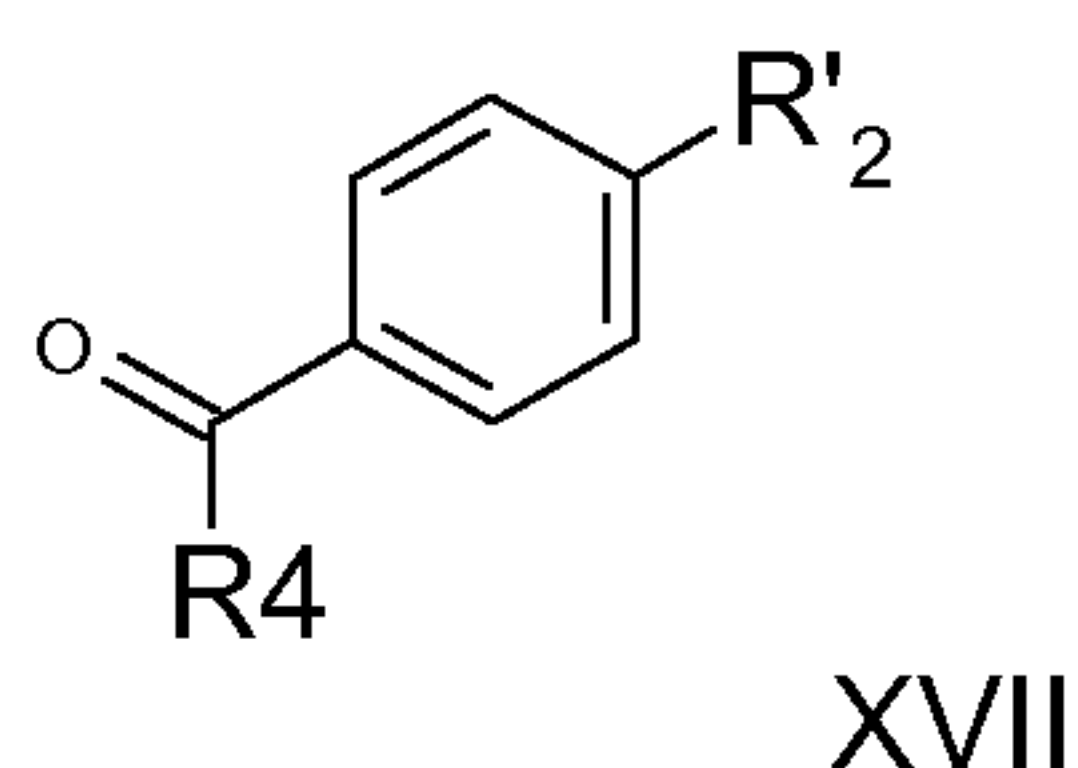
XIV

20 pour obtenir un composé de formule XV

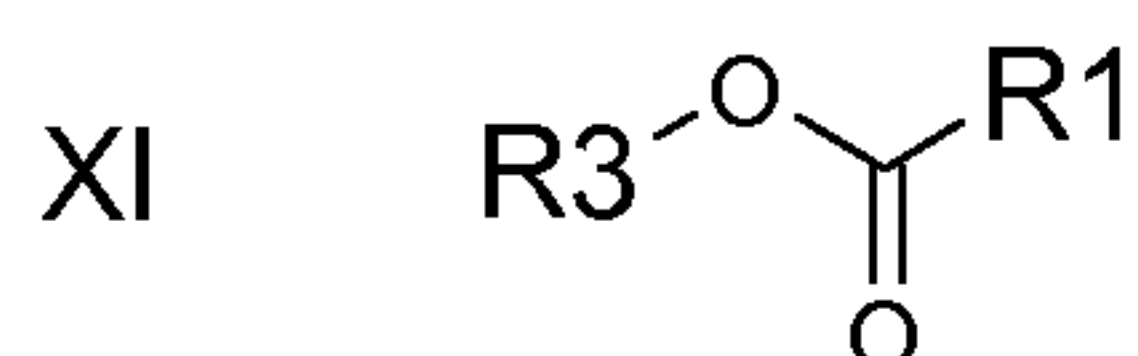




b) ledit composé de formule XV est mis en réaction avec un composé de formule XIV  $\text{HN}(\text{R}_5)_2$  pour obtenir un composé de formule XVII :

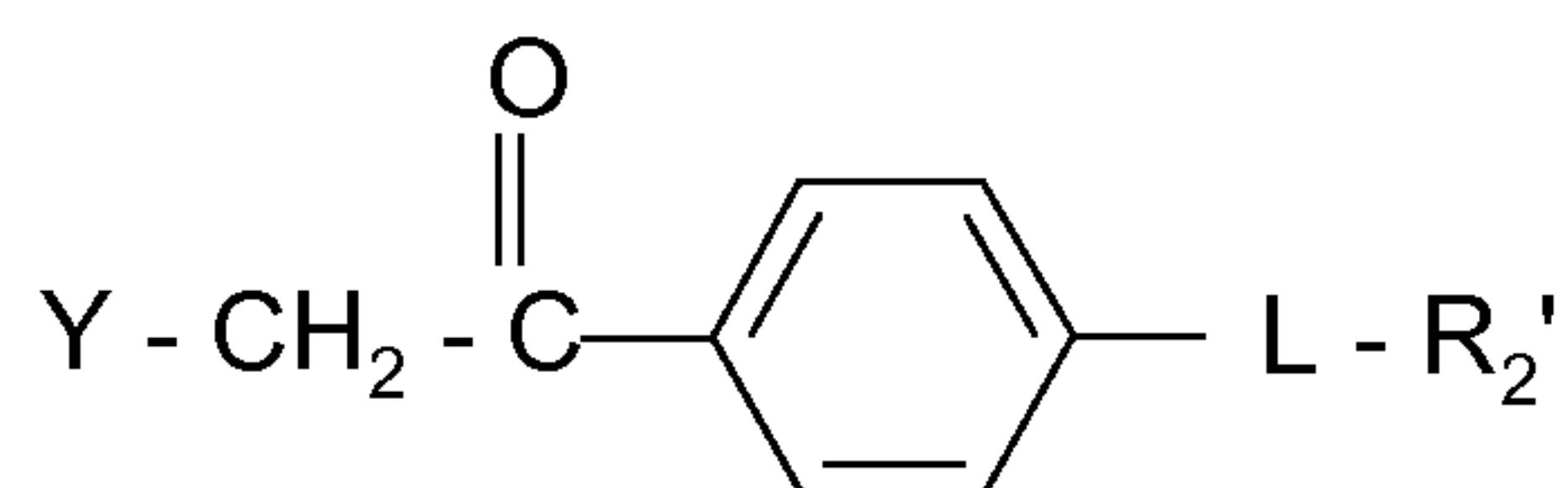


c) ledit composé de formule XVII est mis en réaction avec un composé de formule XI



pour obtenir le composé de formule III''

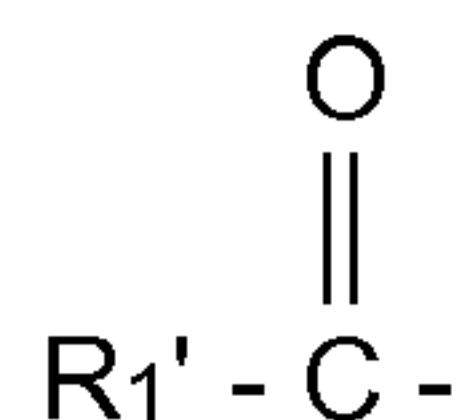
14. Dérivés benzoyloxy de formule générale :



ainsi que ses sels d'addition d'acide dans laquelle L représente une liaison ou un atome d'oxygène,  $\text{R}'_2$  représente un groupe alkyle, linéaire ou ramifié, en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  ou un groupe dialkylaminoalkyle dans lequel chaque groupe alkyle, linéaire ou ramifié, est en  $\text{C}_1\text{-C}_4$  et Y représente :

a) un groupe de formule générale :

47

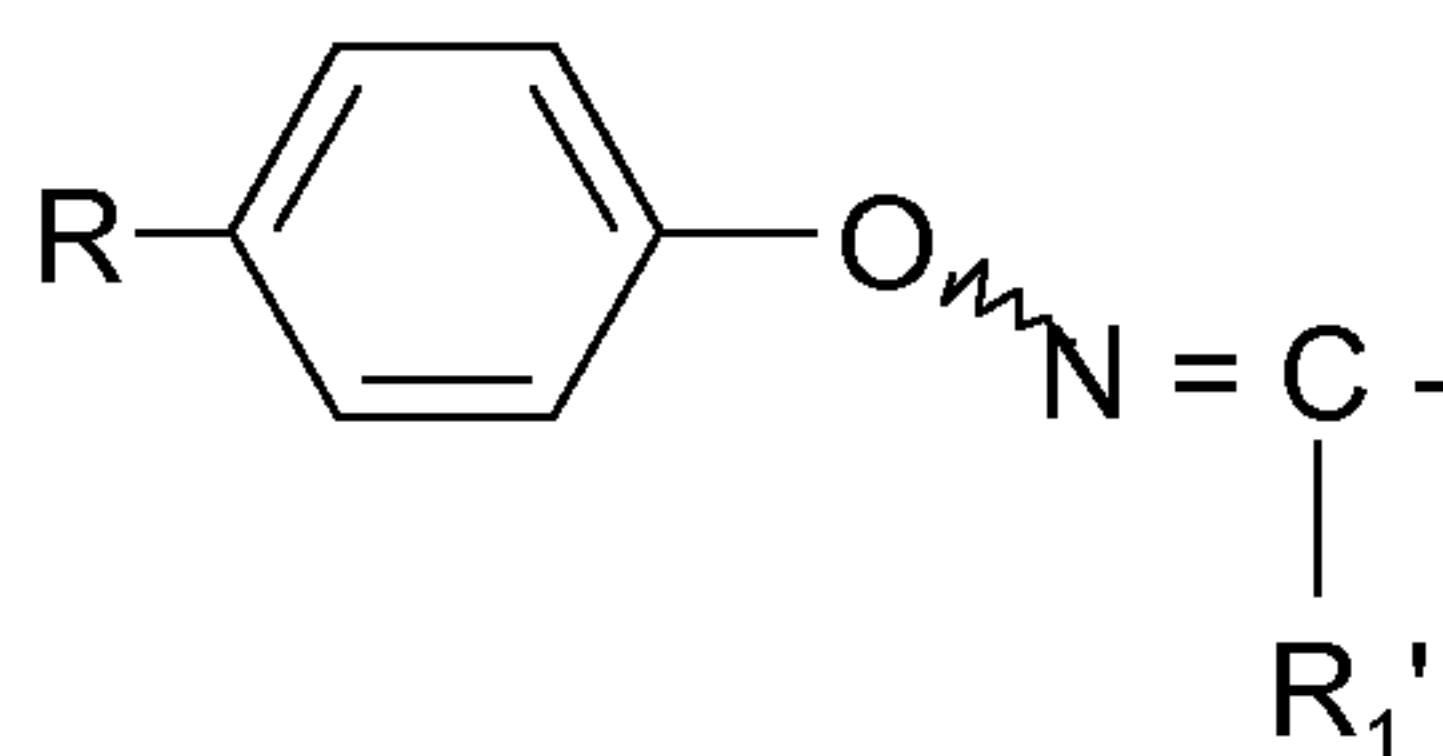


XIX

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

ou

b) un groupe de formule générale :



XX

10

15 dans laquelle  $\text{R}_1'$  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  $\text{R}_1'$  représente n-butyle.

20 16. Dérivés benzoyloxy selon la revendication 12, dans laquelle  $\text{R}_2'$  représente 3-(di-n-butylamino)-propyle.

13. Dérivé benzoyloxy selon la revendication 12, dans laquelle  $\text{R}_2'$  représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente un atome d'oxygène et Y représente le groupe de formule XIX dans laquelle  $\text{R}_1'$  représente n-butyle.

25 14. Dérivé benzoyloxy selon la revendication 12, dans laquelle  $\text{R}_2'$  représente 3-(di-n-butylamino)-propyle, L représente un atome d'oxygène et Y représente le groupe

48

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.

