

N° 889.758

Classif. Internat. :

Mis en lecture le: 27-01-1982

C07D/A61K

Le Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 27 juillet 1981 à 15 h. 30**au Service de la Propriété industrielle;*

## ARRÊTE :

**Article 1.** — Il est délivré à la Sté dite : PFIZER INC.,  
235 East 42nd Street, New York, N.Y. (Etats-Unis d'Amérique)

repr. par les Bureaux Vander Haeghen à Bruxelles,

T.40-D

*un brevet d'invention pour: Oxazolidine-2,4-diones substituées en position 5 à action hypoglycémique.*

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 28 juillet 1980, n° 173.206, le 2 janvier 1981, n° 222.202 et le 23 avril 1981, n°s 252.961 et 252.962 au nom de R.C. Schnur dont elle est l'ayant cause.

**Article 2.** — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention (mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 27 janvier 1982

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

P.C. (Ph) 6268B/C  
B. 74 591 DS

DESCRIPTION

jointe à une demande de

BREVET BELGE

déposée par la société dite:

PFIZER INC.,

ayant pour objet: Oxazolidine-2,4-diones substituées en  
position 5 à action hypoglycémique

---

Qualification proposée: BREVET D'INVENTION

Priorité de quatre demandes de brevet déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 28 juillet 1980 sous le n° 173.206, le 2 janvier 1981 sous le n° 222.202, le 25 avril 1981 sous les n° 252.961 et 252.962, toutes quatre au nom de Rodney C. SCHNUR

La présente invention concerne certains dérivés de 5-furyle, 5-thiényle, 5-chromanyle, 2,3-dihydrobenzo-*b* furanyle, 5-pyridyle, 5-quinolyle, 5-pyrrolyle, 5-indolyle, 5-thiazolyle, 5-oxazolyle, 5-isothiazolyle et 5 5-isoxazolyle de l'oxazolidine -2,4-dione, intéressants comme agents hypoglycémiques.

Malgré la découverte précoce de l'insuline et son utilisation répandue subséquente dans le traitement du diabète, et la découverte et l'utilisation ultérieures 10 de sulfonylurées (par exemple chlorpropamide, tolbutamide, acétohexamide, tolazamide) et de biguanides (par exemple phenformine) comme agents hypoglycémiques oraux, le traitement du diabète reste moins que satisfaisant. L'utilisation d'insuline, nécessaire pour un fort pourcentage 15 de diabétiques chez lesquels les agents hypoglycémiques synthétiques disponibles ne sont pas efficaces, nécessite des injections quotidiennes multiples, effectuées habituellement par le patient lui-même. La détermination de la posologie convenable d'insuline nécessite 20 des estimations fréquentes du sucre dans l'urine ou dans le sang. L'administration d'une dose excessive d'insuline provoque une hypoglycémie, avec des excès allant d'anomalies modérées de la glycémie jusqu'au coma ou même à la mort. Lorsqu'un agent hypoglycémique synthétique est 25 efficace, on le préfère à l'insuline, étant plus pratique à administrer et moins enclin à provoquer des réactions hypoglycémiques sévères. Toutefois, les hypoglycémiques cliniquement disponibles sont malheureusement accompagnés d'autres manifestations toxiques qui limitent leur 30 utilisation. En tout cas, lorsque l'un de ces agents peut échouer dans un cas individuel, un autre peut réussir. Un besoin continu d'agents hypoglycémiques qui peuvent être moins toxiques ou qui peuvent réussir là où d'autres échouent, est clairement évident.

35 En plus des agents hypoglycémiques mentionnés ci-dessus, divers autres composés possèdent ce type d'activité, comme cela a été rapporté récemment par

Blank Burger's Medicinal Chemistry, quatrième édition,  
partie II, John Wiley and Sons, New York (1979), pages  
1057-1080.

Les oxazolidine-2,4-diones de la présente invention sont des composés nouveaux ; il en est ainsi malgré le fait que l'oxazolidine-2,4-dione constitue une classe très connue de composés pour de plus amples détails, voir Clark-Lewis, Chem. Rev. 58, pages 63-99 (1958). Parmi les composés connus de cette classe, on mentionne la 5-phényloxazolidine-2,4-dione, considérée par divers auteurs comme étant un composé intermédiaire pour l'obtention de certains bêta-lactames antibactériens (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2 721 197), comme agents anti-dépressifs (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 699 229) et comme agent anti-convulsif Brink et Freeman, J. Neuro. Chem. 19 (7), pages 1783-1788 (1972) ; plusieurs 5-phényloxazolidine-2,4-diones substituées sur le noyau phényle, par exemple la 5-(4-méthoxyphényl)-oxazolidine-2,4-dione King et Clark-Lewis, J. Chem. Soc., pages 3077-3079 (1961), la 5-(4-chlorophényl)oxazolidine-2,4-dione Najer et collaborateurs, Bull. soc. chim. France pages 1226-1230 (1961), la 5-(4-méthylphényl)oxazolidine-2,4-dione Reibsomer et collaborateurs, J. Am. Chem. Soc. 61, pages 3491-3493 (1939), et la 5-(4-aminophényl)-oxazolidine-2,4-dione (brevet allemand n° 108 026) ; et la 5-(2-pyrryl)-oxazolidine-2,4-dione Ciamacian et Silber, Gazz. chim. ital. 16, 357 (1886) ; Ber. 19, 1708-1714 (1886). Le composé mentionné en dernier lieu, dépourvu d'activité antérieure connue, ne déploie qu'une activité hypoglycémique relativement faible (voir le tableau I plus loin).

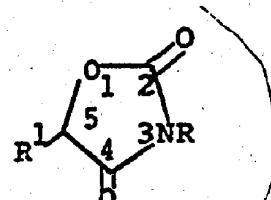
L'oxazolidine-2,4-dione et les oxazolidine-2,4-diones substituées (plus particulièrement les dérivés 5-méthylé et 5,5-diméthylé) ont été considérés comme des portions acides convenant à la formation de sels d'addition d'acides avec les biguanides basiques hypoglycémiques (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 2 961 377). On a

déterminé que ni l'oxazolidine-2,4-dione elle-même, ni la 5,5-diméthyloxazolidine-2,4-dione ne possèdent l'activité hypoglycémique des composés de la présente invention.

5. On a récemment rapporté un groupe de dérivés de spiro-oxazolidine-2,4-dione qui sont des inhibiteurs d'aldose-réductase, trouvant ainsi une utilité dans le traitement de certaines complications du diabète (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 200 642).

10. Un procédé de synthèse de 3-aryloxazolidine-2,4-diones (où le groupe aryle comprend 6 à 12 atomes de carbone et porte ou non un ou plusieurs substituants choisis entre des atomes d'halogènes et les radicaux méthyle ou méthoxy) fait l'objet d'un autre brevet récent des Etats-Unis d'Amérique, portant le n° 15. 4 220 787). L'utilité de ces composés n'est pas précisée.

La présente invention concerne des composés de formule :



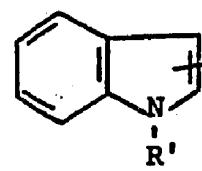
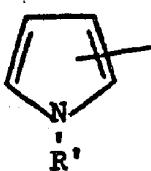
(1)

dans laquelle

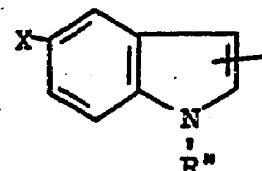
20. R est l'hydrogène, un reste alcanoyle en  $C_1-C_4$  (par exemple formyle, acétyle, isobutyryle), benzoyle, carbalkoxy en  $C_2$  à  $C_4$  (par exemple carbométhoxy, carbéthoxy, carbisopropoxy), (alkyle en  $C_1-C_3$ )carbamoyle (par exemple N-méthylcarbamoyle, N-propylcarbamoyle), 25. cycloalkylcarbamoyle en  $C_5$  à  $C_7$  (par exemple N-cyclohexylcarbamoyle) ou di-(alkyle en  $C_1-C_3$ )-carbamoyle, (par exemple N,N-diméthylcarbamoyle) ; et

R¹ est un reste de formule :

(a)

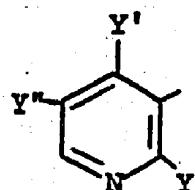


ou



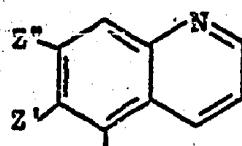
où R' est un reste alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou phényle, R'' est l'hydrogène, un reste alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>4</sub> ou phényle et X est un reste halogéno (fluoro, chloro, bromo ou iodo) ; ces formules englobent des dérivés de 2- ou 3-  
 5. pyrrolyle ou d'indolyle, avec des substituants tels que ceux qui ont été précisés ;

(b) un reste de formule :

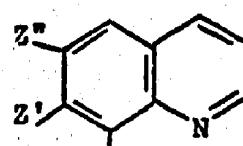


où Y est l'hydrogène ou un radical alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub>, Y' est l'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> et  
 10 Y'' est l'hydrogène ou un radical halogéno ;

(c) un reste de formule :

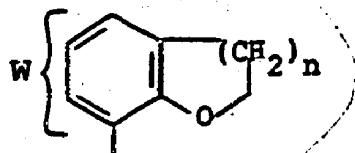


ou



dans laquelle Z' est l'hydrogène, un radical halogéno ou un radical alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> et Z'' est l'hydrogène ou un radical halogéno ;

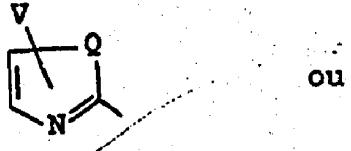
(d) un reste de formule :



dans laquelle W est l'hydrogène ou un radical halogéno et n est égal à 1 ou 2 ; cette formule englobant des dérivés de 6- ou 7-halogéno-8-chromanyle ou de 5- ou

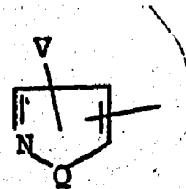
5 6-halogéno-7-benzofuranyle ;

(e) un reste de formule



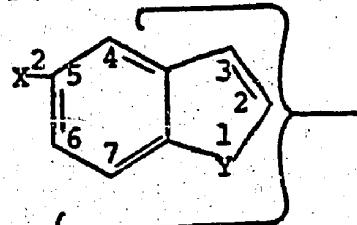
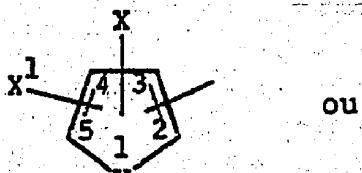
dans laquelle Q est le soufre ou l'oxygène et V est l'hydrogène ou un reste alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> ; ou

(f) un reste de formule :

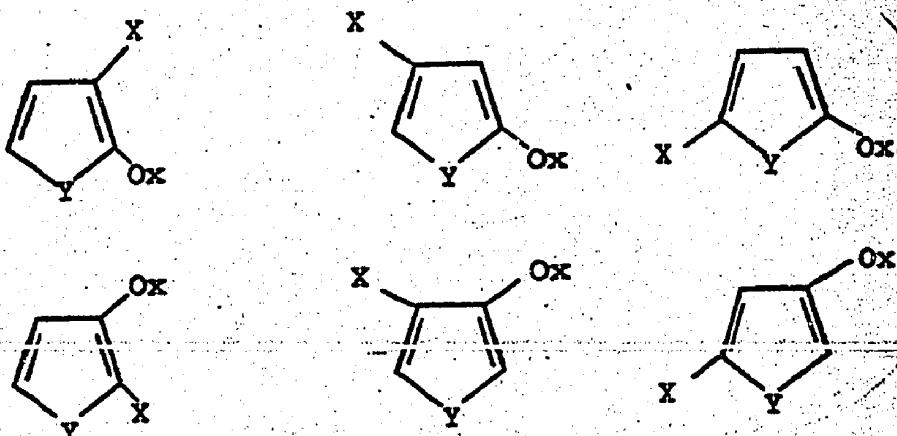


10 dans laquelle Q est le soufre ou l'oxygène ; et V est l'hydrogène ou un radical alkyle en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> ; cette formule englobant des dérivés de 3-, 4- et 5-isothiazolyle et isoxazolyle ;

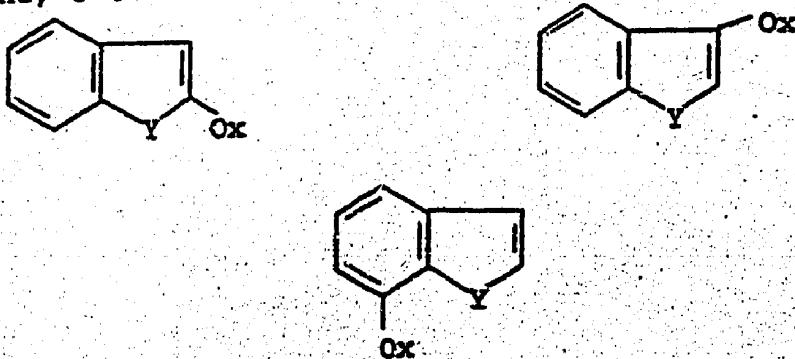
(g) un reste de formule :



dans laquelle Y est le soufre ou l'oxygène ; X est l'hydrogène, un radical fluoro, chloro, bromo, iodo, méthyle, phényle, benzoyle ou alkoxy en  $C_1$  à  $C_3$  ;  $X^1$  est l'hydrogène ou le reste méthyle ; et  $X^2$  est 5 l'hydrogène ou un reste fluoro, bromo, chloro, ou iodo ; lorsque  $X^1$  est l'hydrogène, la première formule englobe toute la gamme des dérivés de 5-(2-furyle), 5-(3-furyle), 5-(2-thienyle) et 5-(3-thienyle) de l'oxazolidine-2,4-dione où le substituant X peut être lié à toute position carbonée vacante du noyau de furane/thiophène, c'est-à- 10 dire :



où X et Y ont la définition donnée ci-dessus et Ox est utilisé comme abréviation pour désigner le noyau d'oxazolidine-2,4-dione lié en position 5 ; lorsque X et  $X^1$  représentent tous deux autre chose que de l'hydrogène, le second substituant peut être 15 inséré en toute position vacante dans l'une quelconque de ces six variantes ; la seconde formule englobe les composés dans lesquels l'oxazolidine est substituée en position 2, 3 ou 7 du noyau du benzo[*b*]furane/benzo[*b*]thiophène, c'est-à-dire :



L'invention concerne également les sels cationiques, acceptables du point de vue pharmaceutique, de composés de formule (1), lorsque R est l'hydrogène, de même que les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique de ces composés lorsque R<sup>1</sup> renferme une fonction azotée basique.

On considère que la grande activité inhérente à ces composés réside principalement dans les composés dans lesquels R est l'hydrogène, et les composés dans lesquels R est l'un de divers dérivés carbonyliques définis ci-dessus représentent ce que l'on appelle des pro-médicaments, c'est-à-dire que la chaîne latérale carbonylique est éliminée par hydrolyse dans des conditions physiologiques en donnant les composés entièrement actifs dans lesquels R est l'hydrogène.

L'expression "sels cationiques acceptables du point de vue pharmaceutique" désigne des sels tels que les sels de métaux alcalins (par exemple le sodium et le potassium), des sels de métaux alcalino-terreux (par exemple calcium et magnésium), des sels d'aluminium, des sels d'ammonium et des sels d'amines organiques telles que la benzathine, (N,N'-dibenzyléthylènediamine), la choline, la diéthanolamine, l'éthylènediamine, la méthylamine (N-méthylglucamine), la bénéthamine (N-benzylphénéthyl-amine), la diéthylamine, la pipérazine, la trométhamine, le (2-amino-2-hydroxyméthyl-1,3-propanediol), la procaine, etc.

L'expression "sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique" couvre des sels tels que le chlorhydrate, le bromhydrate, l'iodhydrate, le nitrate, l'hydrogénosulfate, le dihydrogénophosphate, le mésylate, le maléate, le succinate, etc.

Les composés de la présente invention possèdent une activité hypoglycémique, reflétant leur utilité clinique dans l'abaissement du taux de glucose sanguin de mammifères hyperglycémiques, y compris l'homme, en le rame-

nant à des valeurs normales. Ils offrent l'avantage spécial d'abaisser la glycémie dans une plage normale sans risque de provoquer une hypoglycémie. Les composés de la présente invention ont été testés en vue de déterminer leur activité hypoglycémique (anti-hyperglycémique) chez les rats par le test dit de tolérance au glucose comme décrit de façon plus détaillée dans ce qui suit.

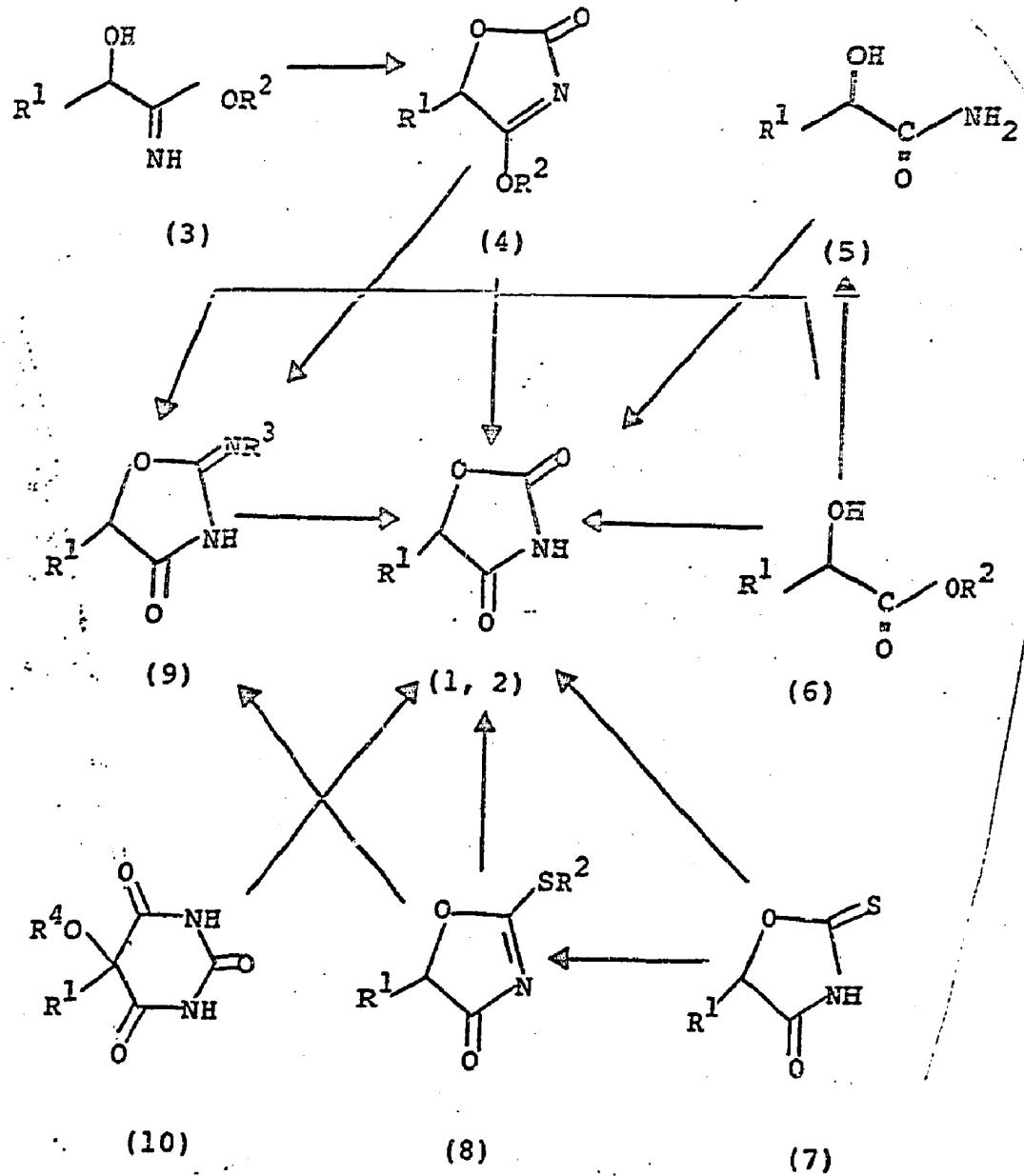
Les composés préférés en raison de leur meilleure activité hypoglycémique sont ceux dans lesquels R est l'hydrogène, ou leurs sels acceptables du point de vue pharmaceutique. Parmi les composés de formule (1) dans laquelle R est l'hydrogène, ceux que l'on apprécie le plus en raison de leur excellente activité hypoglycémique sont les suivants :

- 5- (1-méthyl-2-pyrrolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (1-éthyl-2-pyrrolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (1-phényl-2-pyrrolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (2-méthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (2-éthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 20 5- (5-chloro-2-méthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (5-chloro-2-éthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 25 5- (8-quinolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (7-méthoxy-8-quinolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (6-chloro-8-quinolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (6-fluoro-8-quinolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (2-benzthiazolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 30 5- (2-thiazolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (6-chloro-8-chromanyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (6-fluoro-8-chromanyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (5-chloro-2,3-dihydro-7-benzofuranyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 35 5- (3-méthyl-5-isoxazolyl)oxazolidine-2,4-dione ;
- 5- (3-thienyl)oxazolidine-2,4-dione ;

- 5- (4-bromo-3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione ;  
5- (4-éthoxy-3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione ;  
5- (4-éthoxy-2-méthyl-3-thiényl)oxazolidine-2,4-  
dione ;  
5- (4-méthoxy-2-méthyl-3-thiényl)oxazolidine-  
2,4-dione ;  
5- (3-méthyl-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione ;  
5- (3-méthoxy-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione ;  
5- (3-furyl)oxazolidine-2,4-dione ;  
10 5- (2-furyl)oxazolidine-2,4-dione ;  
5- (3-bromo-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione ;  
5- (5-chloro-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione ;  
5- (7-benzo[b]thiényl)oxazolidine-2,4-dione ; et  
15 5- (5-chloro-7-benzo[b]furanyl)oxazolidine-2,4-  
dione.

Les composés de la présente invention sont préparés par divers procédés qui sont illustrés par le schéma I :

SCHEMA I  
Précurseurs d'oxazolidine-2,4-dione



Sur ce schéma :

$R^1$  a la définition donnée ci-dessus ;

$R^2$  est un radical alkyle inférieur (par exemple méthyle ou éthyle) ;

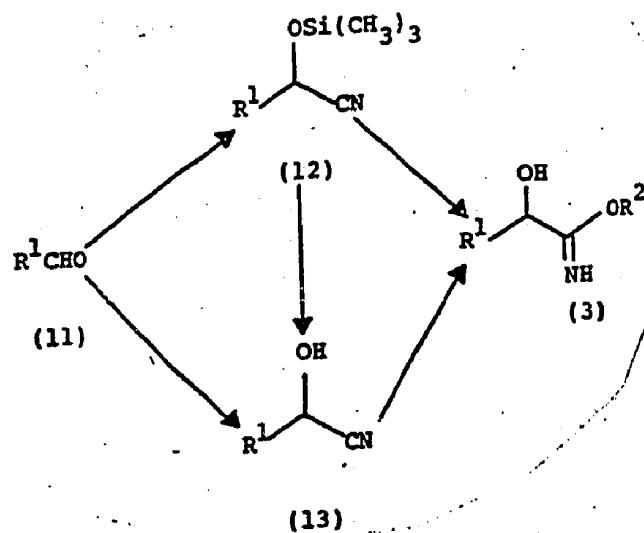
5  $R^3$  est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou phényle ; et

$R^4$  est l'hydrogène ou un radical acyle tel qu'acétyle ou benzoyle.

Une synthèse particulièrement avantageuse pour

10 l'obtention de composés de la présente invention consiste à passer par le carboximidate (3). On fait réagir ce dernier composé avec le phosgène dans un solvant inerte tel que le tétrahydrofurane en présence de 2 à 2,3 équivalents d'une amine tertiaire (par exemple triéthylamine, N-méthylmorpholine). On utilise un autre équivalent d'amine tertiaire si le carboximidate est introduit sous la forme du sel d'addition d'acide (par exemple chlorhydrate). La température de la réaction n'est pas déterminante, mais des températures assez basses (par exemple -10 à 20 10°C) sont préférables pendant les stades initiaux de la réaction, en particulier si l'on désire isoler la 4-alkoxyoxazole-2-one (4) intermédiaire. On effectue l'isolement de ce composé intermédiaire par simple évaporation à sec du mélange réactionnel. Lors d'une réaction 25 subséquente à températures plus hautes (par exemple 20 à 150°C) ou lors d'un traitement aqueux, le composé intermédiaire (4) est converti en l'oxazolidine-2,4-dione désirée. Lorsqu'on désire une fonction amino primaire ou secondaire dans le produit final, cette fonctionnalité 30 est introduite par une oxazolidine-2,4-dione portant un groupe sélectivement réductible (par exemple par hydrogénéation catalytique ou par un couple acide/métal) en amine primaire ou secondaire. Par exemple, on peut utiliser un N-benzylindole comme précurseur pour un dérivé indolique.

35 Le carboximidate (3) est avantageusement préparé à partir de l'aldéhyde correspondant d'après la séquence :



L'aldéhyde (11) est converti en la cyanhydrine (13) par des opérations classiques (par exemple en passant par le produit bisulfitique d'addition qui est amené à réagir avec un cyanure dans un solvant à deux phases 5 comprenant une phase aqueuse et une phase organique). A titre de variante, on convertit l'aldéhyde en la triméthylsilylcyanhydrine (12) par réaction avec le triméthylsilylcarbonitrile en présence d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis tel que l'iodure de zinc. Un 10 solvant inerte (par exemple chlorure de méthylène, éther) est généralement utilisé lorsque l'aldéhyde est une matière solide, mais son utilisation est facultative lorsque l'aldéhyde est un liquide. La température de la réaction n'est pas déterminante, et on conduit avantageusement la réaction à température réduite (par exemple 0-5°C) 15 en la laissant se développer à la température ambiante pendant quelques heures ou quelques jours, selon ce qui convient pour l'obtention d'une réaction complète. Le cas échéant, l'éther de triméthylsilyle peut être 20 hydrolysé en cyanhydrine, avantageusement à température réduite (par exemple -10°C) dans un système de deux phases comprenant un acide fort en solution aqueuse et un solvant organique.

La cyanhydrine (13) ou l'éther de triméthylsilyle 25 (12) est converti en le carboximidate (3) par alcoolysé,

888758

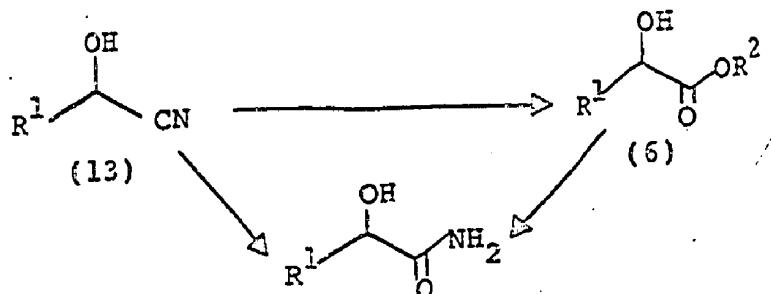
catalysée par un acide fort (dans des conditions très anhydres). Un procédé pratique consiste à dissoudre simplement le nitrile dans l'alcool qui a été saturé de chlorure d'hydrogène et à laisser reposer la solution jusqu'à ce que la formation du carboximide soit totale. La température n'est pas déterminante, bien que des températures assez basses (par exemple 0 à 25°C) conduisent généralement à des rendements optimaux.

Les aldéhydes nécessaires dans les synthèses ci-dessus sont très faciles à obtenir, soit dans le commerce, soit par des procédés décrits dans la littérature. Par exemple, on obtient des N-alkylpyrrole-2-carbaldéhydes par alkylation du pyrrole-2-carbaldéhyde (Weygand, *Organic Preparations*, Interscience, New York 1945, page 403) en utilisant des conditions spécialement illustrées dans ce qui suit à propos de la préparation de N-alkylpyrroles, ou par formylation selon Reimer-Tieman d'un N-alkylpyrrole (voir Weygand loc.cit.) ; des 3-formylindoles sont obtenus de façon similaire à partir d'indoles (voir Boyd et Robson, *Biochem. J.* 29, page 555 (1935) ; Shabica et collaborateurs, *J. Am. Chem. Soc.* 68, page 1156 (1946) ; par hydrogénéation selon Rosenmund du chlorure d'acide correspondant (par exemple 3-furaldéhyde ; Hayes, *J. Am. Chem. Soc.* 71, 2581 (1949) ; à partir de composés halogénométhyliques par la réaction de Sommelet (par exemple 3-thénaldéhyde ; Campagne et LaSuer, *J. Am. Chem. Soc.* 70, 1557 (1948) ; par formylation (par exemple 2-thénaldéhyde, 3-méthyl-2-thénaldéhyde, 5-méthyl-2-thénaldéhyde ; Watson et Michaels, *J. Am. Chem. Soc.* 72, 1422 (1950), *Organic Syntheses* 31, 108 (1951) ; 3-bromo-2-thénaldéhyde ; Elliott et collaborateurs, *J. Chem. Soc. (C)*, 2551 (1971) ; par réduction d'aldéhydes chlorométhylés (par exemple 5-méthyl-2-furaldéhyde, Spence et Wild, *J. Chem. Soc.*, 338 (1935) ; par oxydation de l'alcool correspondant (par exemple 2-thénaldéhyde ; Emerson et Patrick, *J. Org. Chem.*, 14, 790 (1949) ; par interaction de réactifs de Grignard avec des esters

orthoformiques /par exemple 2-thénaldéhyde ; Cagniant, Bull. soc. chim. France 16, 849 (1949)/, par décarboxylation d'alpha-céto-acides /par exemple 2-thénaldéhyde ; Barger et Easson, J. Chem. Soc., 2100 (1938)/, et par halogénéation /par exemple 2-bromo-3-thénaldéhyde ; Elliot et collaborateurs, loc. cit./ ; divers aldéhydes désirés en l'occurrence peuvent en outre être obtenus par hydrolyse de dihalogénures géminés, par oxydation d'alcools primaires, par interaction de réactifs de Grignard avec des esters 5 orthoformiques et d'autres procédés connus dans la pratique. 10 D'autres procédés seront indiqués dans les Préparations décrites en détail dans ce qui suit.

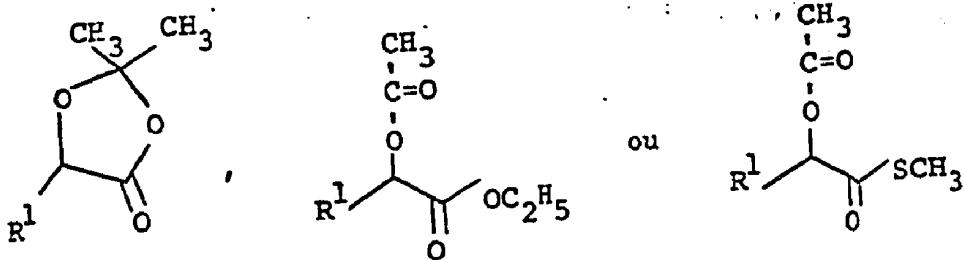
Un autre précurseur convenable pour les oxazolidine-2,4-diones de la présente invention qui n'ont 15 pas de fonction amino primaire ou secondaire est l'alpha-hydroxyamide (5). Ce dernier composé est converti en oxazolidine-2,4-dione (1) désirée, soit par réaction avec le chloroformate d'alkyle en présence d'un catalyseur basique tel que le carbonate de potassium, soit par 20 réaction avec un carbonate de dialkyle en présence d'un catalyseur plus fortement basique tel que le méthylate de sodium ou le tertio-butylate de potassium. Un alcool convient généralement comme solvant pour cette dernière réaction avec 1 à 3 équivalents de carbonate de dialkyle 25 et de base utilisés, de préférence 2 à 3 équivalents de chaque. Lorsqu'on désire que le produit final présente une fonction amino primaire ou secondaire, cette fonction est introduite au moyen d'une oxazolidine-2,4-dione renfermant un groupe précurseur convenable, comme décrit 30 ci-dessus.

L'alpha-hydroxyamide nécessaire est avantageusement préparé à partir de cyanhydrine (13) ou à partir d'alpha-hydroxy-acide ou ester (6) :



Des conditions convenables pour l'hydrolyse de la cyanhydrine (13) consistent à traiter la cyanhydrine dans l'acide formique avec un excès d'acide chlorhydrique concentré. Une plage de températures de 0 à 75°C est généralement satisfaisante selon la stabilité de l'amide individuel dans ce milieu. Le cas échéant, un ester formique intermédiaire du composé (5) peut être isolé dans ces conditions. Une surhydrolyse en l'acide peut être évitée par contrôle de la réaction par chromatographie sur couche mince, comme indiqué en détail dans ce qui suit. Des conditions avantageuses pour l'aminolyse de l'ester (6) consistent à chauffer simplement l'ester dans de l'hydroxyde d'ammonium concentré chaud.

L'alpha-hydroxy-ester (6) proprement dit peut aussi être utilisé comme précurseur immédiat de l'oxazolidine-2,4-dione désirée. L'ester est amené à réagir avec de l'urée (ou l'une de certaines urées substituées telles que la phénylurée ou la 1-acétyl-3-méthylurée) en présence d'un catalyseur basique tel que l'éthylate de sodium (avantageusement un équivalent) dans l'alcool à une température de 50 à 110°C. L'ester devant être utilisé à cette fin n'est nullement limité à un simple ester alkylique inférieur mais peut être l'un quelconque d'une grande variété d'esters, par exemple ester de phényle, de benzyle, etc. En outre, l'ester peut être remplacé par une 1,3-dioxolane-4-one, un alpha-acyloxy-ester ou un thioester, par exemple



et l'urée peut être remplacée par un uréthane.

Deux autres précurseurs qui conviennent à la synthèse des oxazolidine-2,4-diones désirées sont les composés thio (7) et (8). Le composé 2-thioxo (7) est converti en les oxazolidine-2,4-diones désirées dans des conditions oxydantes, par exemple en présence de l'ion mercurique, de brome ou de chlore aqueux, d'un métaperiodate ou de peroxyde d'hydrogène aqueux, habituellement en excès et en présence d'un cosolvant tel qu'un alcool inférieur. La température de réaction n'est pas déterminante, des températures comprises dans la gamme de 25 à 100°C étant généralement satisfaisantes. D'autres procédés sont habituellement préférés lorsque R<sup>1</sup> porte une fonction amino, attendu qu'une oxydation concurrente au niveau de l'azote tend à réduire les rendements et à compliquer l'isolement du produit désiré ; toutefois, on a constaté que lorsque le produit contient une amine tertiaire (par exemple pyridine, quinoléine), un periodate ou le brome constituent un réactif bien adapté à cette fin. Les oxazolidine-2,4-diones sont obtenues à partir des composés alkylthio (8) par simple hydrolyse catalysée par un acide ou par une base. Des conditions préférables résident dans l'utilisation d'acide chlorhydrique aqueux dans une plage de températures de 0 à 50°C.

Le composé 2-thioxo (7) précurseur est préparé à partir de l'aldéhyde (11) correspondant, ce qui est généralement effectué en milieu acide aqueux par l'action d'un thiocyanate (1-1,1 équivalent) et d'un cyanure (1 à 1,2 équivalent) à 0-70°C, suivant le procédé de Lindberg et Pederson par lequel la préparation de la 5-(2-thienyl)-2-thioxazolidine-4-one a été rapportée Acta Pharm. Suecica 5 (1), pages 15-22 (1968) ; Chem. Abstr. 69 52050k. Les composés 2-alkylthio (8) précurseurs peuvent être préparés par alkylation des composés 2-thioxo (7), par exemple avec un halogénure d'alkyle ou un sulfate de dialkyle, de préférence en présence d'au moins deux équivalents d'une base telle qu'un alcoolate inférieur dans

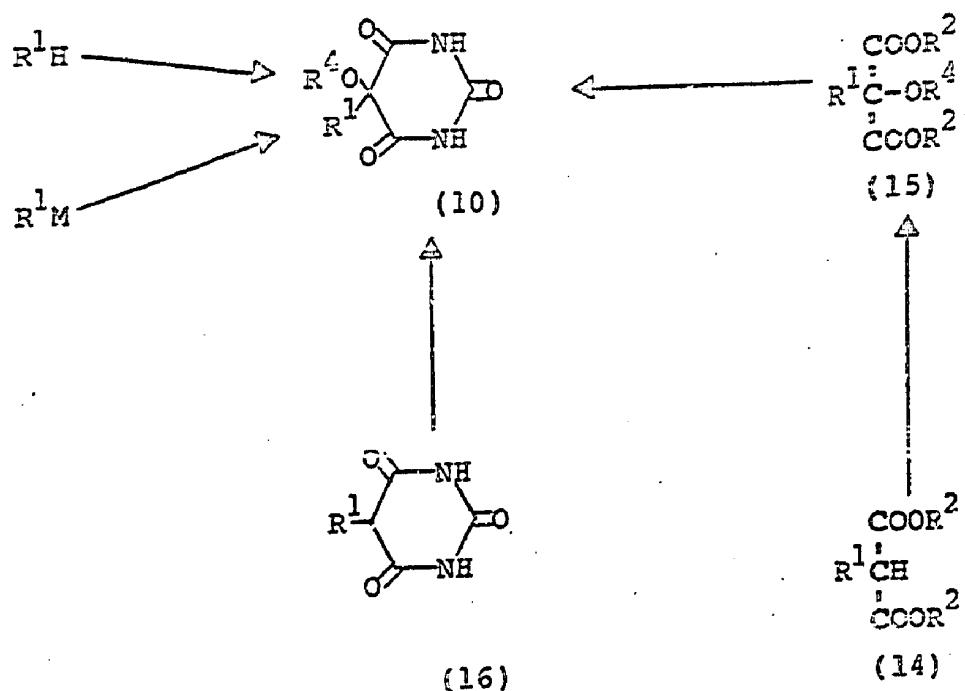
un solvant inerte vis-à-vis de la réaction tel qu'un alcool inférieur. Le dérivé 3-alkylé peut être un sous-produit de cette réaction.

Un autre précurseur convenable est le dérivé 5 de 2-imino-oxazolidine-4-one (9) aisément hydrolysé en l'oxazolidine-2,4-dione, de préférence dans des conditions acides aqueuses. La 2-iminooxazolidine-4-one désirée est obtenue par condensation de l'alpha-hydroxy-ester (6) avec la guanidine ou avec la thiourée en 10 présence d'un équivalent d'une base forte telle qu'un alcoolate de sodium, par ammonolyse du composé 2-alkoxylé (isomère du composé 4) ou du composé 2-thioalkylé (8), par cyclisation, induite par une base alcaline, des alpha-halogénuréides convenables ( $R^1\text{CHZCONHCONHR}^3$  où Z 15 est un halogène tel que chloro ou bromo) ou par condensation des alpha-halogénacétates alkyliques convenables ( $R^1\text{CHZCOOR}^2$ ) avec l'urée ou avec une urée substituée ( $R^3\text{NHCONH}_2$ ).

L'ammonolyse des dérivés 4-alkoxylés (4) donne 20 les dérivés 4-imino (isomère des dérivés 9). Ces derniers composés sont aussi aisément hydrolysés en oxazolidine-2,4-diones. Les dérivés 4-alkoxylés eux-mêmes sont également préparés à partir du sel d'argent de l'oxazolidine-2,4-dione désirée.

25 Les acides dialuriques et les acides acyle dialuriques (10) sont également très utiles comme précurseurs des oxazolidine-2,4-diones de la présente invention. Ils sont aisément transformés dans des conditions modérément basiques en les oxazolidine-2,4-diones 30 désirées. Des procédés qui conviennent à la préparation d'acides dialuriques précurseurs (10) sont illustrés sur le schéma II, sur lequel des substituants  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^4$  ont les définitions données ci-dessus et M représente Li, MgCl, MgBr, MgI ou un autre métal convenable :

## SCHEMA II

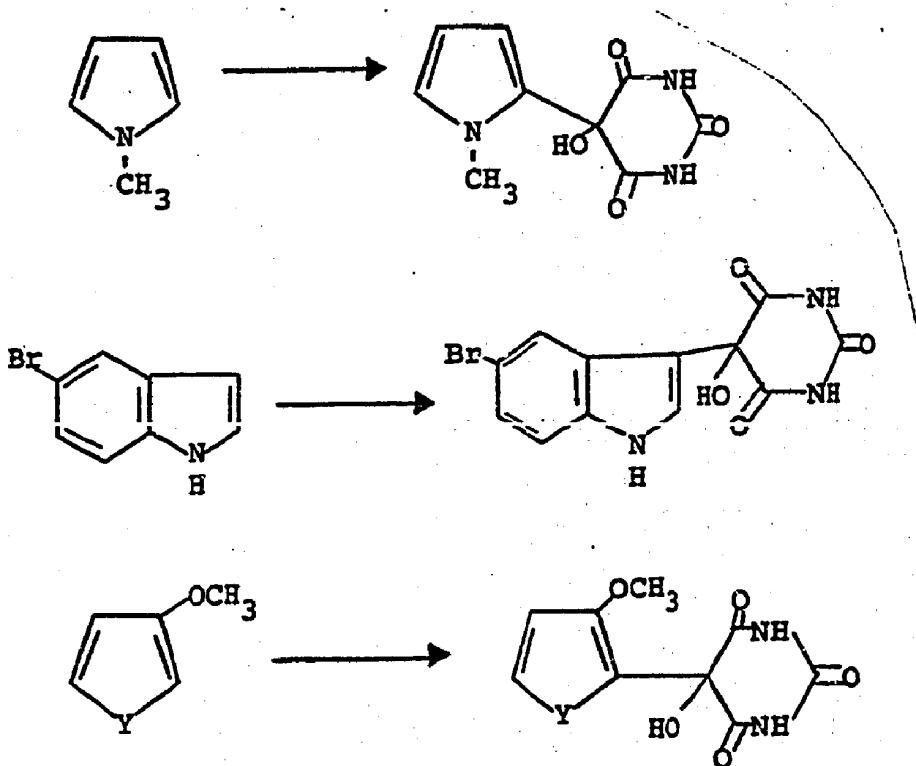


Un procédé général de préparation d'acides dialuriques qui conviennent comme précurseurs des oxazolidine-2,4-diones de la présente invention consiste à partir des esters maloniques (14), ce procédé impliquant 5 les deux étapes de condensation avec l'urée, catalysée par une base, et d'oxydation en le composé hydroxylé ou acyloxylé. Lorsque la première étape est une oxydation, le composé intermédiaire est un dérivé d'acide tartronique (15) tandis que lorsque la première étape est une condensation, 10 le composé intermédiaire est appelé acide barbiturique (16). Lorsque  $R^1$  porte une fonction amino (par exemple 2-aminophényle), il est préférable de conduire l'oxydation comme première étape pour empêcher des complications possibles d'oxydation de l'azote. Lorsqu'une condensation constitue la seconde étape, l'acide dialurique 15

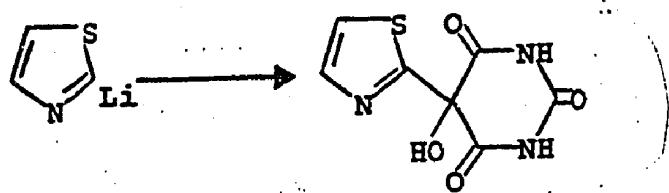
n'est habituellement pas isolé, tout au moins sous la forme pure, et il est ensuite converti dans des conditions basiques de condensation en l'oxazolidine-2,4-dione.

5 Lorsque les esters maloniques substitués nécessaires aux synthèses ci-dessus ne sont pas disponibles dans le commerce, on les obtient par des procédés décrits dans la littérature, par exemple par alcoolysé d'alpha-cyano-esters [voir Steele, J. Am. Chem. Soc. 53, 10 286 (1931)], par carbalkoxylation d'esters [voir Horning et Finelli, Org. Syntheses 30, 43 (1950)] et par décarbonylation d'alpha-céto-esters obtenus par condensation d'un oxalate de dialkyle avec des carboxylates [Reichstein et Morsman, Helv. Chim. Acta 17, 1123 (1934) ; Blicke et 15 Zienty, J. Am. Chem. Soc. 63, 2946 (1941)].

Un procédé moins général de préparation de l'acide dialurique intermédiaire convenable consiste à faire réagir un composé hétéroarylique/arylique riche en électrons, par exemple :



On dispose à présent d'un autre procédé de préparation de certains acides dialuriques intermédiaires. Ce procédé, préféré lorsque les matières de départ qui conviennent sont faciles à obtenir, implique 5 la réaction de l'alloxane (de préférence sous la forme anhydre) avec le dérivé organométallique convenable (tel qu'un organolithium, un réactif de Grignard). Par exemple :



Des mesures de protection sont nécessaires lors-  
10 qu'on utilise ce procédé pour préparer certaines oxazolidine-2,4-diones dans lesquelles R<sup>1</sup> porte un substituant qui n'est pas compatible avec des réactions organo-  
métalliques; par exemple un groupe acyle est protégé sous la forme de son cétal éthylénique. Dans d'autres cas,  
15 par exemple lorsque R<sup>1</sup> porte un groupe tel que nitro ou amino, ce procédé manque généralement d'intérêt.

Il est évident pour l'homme de l'art que le procédé le plus avantageux pour l'obtention des oxazolidine-2,4-diones de la présente invention varie d'une valeur 20 donnée de R<sup>1</sup> à une autre selon des facteurs tels que la disponibilité des matières de départ, les rendements, l'aptitude à éliminer les impuretés indésirables des produits finals, la nature chimique des groupes substituants contenus dans les produits finals, etc.

25 Les sels cationiques, acceptables du point de vue pharmaceutique, des composés de la présente invention qui forment de tels sels sont aisément préparés par réaction des formes acide avec une base convenable, habituellement un équivalent, dans un cosolvant. Des

bases représentatives sont l'hydroxyde de sodium, le méthylate de sodium, l'éthylate de sodium, l'hydrure de sodium, le méthylate de potassium, l'hydroxyde de magnésium, l'hydroxyde de calcium, la benzathine, la 5 choline, la diéthanolamine, l'éthylènediamine, la méglumine, la bénéthamine, la diéthylamine, la pipérazine et la trométhamine. Les sels qui ne précipitent pas directement sont isolés par concentration à sec ou par addition d'un non-solvant. Dans quelques cas, on 10 peut préparer des sels en mélangeant une solution de l'acide avec une solution d'un sel différent du cation (éthylhexanoate de sodium, oléate de magnésium) en utilisant un solvant dans lequel le sel cationique désiré précipite ou peut être autrement isolé par concentration 15 et addition d'un non-solvant.

Les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique des composés de la présente invention qui forment de tels sels sont aisément préparés par réaction des formes basiques avec un acide convenable, 20 habituellement un équivalent, dans un co-solvant. Les acides représentatifs sont les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, méthanesulfonique, maléique, succinique, etc. Les sels qui ne précipitent pas directement sont isolés par concentration 25 à sec ou par addition d'un non-solvant.

Des dérivés 3-acylés de la présente invention sont préparés aisément dans des conditions classiques d'acylation, par exemple par réaction du sel d'oxazolidine-2,4-dione (tel quel ou avantagéusement formé *in situ* par addition d'un équivalent d'une amine tertiaire telle que la triéthylamine ou la N-méthylmorpholine avec un équivalent du chlorure ou de l'anhydride d'acide convenable) 30 ou par réaction de l'oxazolidine-2,4-dione avec l'isocyanate organique convenable, éventuellement en présence d'une quantité catalytique d'une base aminée tertiaire. Dans les deux cas, on conduit la réaction dans un solvant 35 inerte tel que le toluène, le tétrahydrofurane ou le

chlorure de méthylène. La température n'est pas déterminante et peut varier dans une large plage (par exemple de 0 à 150°C). Il est évident pour l'homme de l'art qu'une telle acylation se complique d'une acylation concorrente ou même sélective de la chaîne latérale (R<sup>1</sup>) lorsque cette chaîne porte une fonction amino primaire ou secondaire.

Il est évident pour l'homme de l'art que les composés de la présente invention sont asymétriques et donc capables d'exister sous deux formes énantiomères optiquement actives. Les composés racémiques de la présente invention, qui sont des acides lorsque R est l'hydrogène, forment des sels avec des amines organiques. Ces formes racémiques sont donc généralement capables d'une résolution en les formes optiquement actives, par le procédé classique de formation de sels diastéréoisomères avec des amines optiquement actives, à présent séparables par cristallisation sélective ; à titre de variante, les composés qui portent une fonction amino basique peuvent être dédoublés par formation d'un sel avec un acide optiquement actif, de préférence un acide organique fort tel qu'un acide sulfonique. Généralement, l'une des formes énantiomères montre une plus grande activité que l'autre.

Les réactions utilisées pour préparer les composés de l'invention peuvent généralement être contrôlées par des méthodes classiques de chromatographie sur couche mince, en utilisant des plaques disponibles dans le commerce. Des éluants convenables sont des solvants usuels tels que le chloroforme, l'acétate d'éthyle ou l'hexane ou des mélanges convenables de ces solvants qui diffèrent les matières de départ, les produits, les sous-produits et dans quelques cas les produits intermédiaires. L'application de ces méthodes qui sont bien connues dans la pratique permet d'améliorer davantage la méthodologie des exemples représentatifs décrits en détail dans ce

qui suit, par exemple le choix des durées et des températures optimales de réaction, tout en facilitant le choix des procédés optimaux.

Les oxazolidine-2,4-diones de la présente invention sont aisément adaptées à l'usage clinique comme agents anti-diabétiques. L'activité hypoglycémique nécessaire pour cet usage clinique est définie par la méthode d'essai de tolérance au glucose indiquée ci-après. Des rats albinos mâles non castrés constituent les animaux de laboratoire utilisés à ces fins. On fait jeûner les animaux d'essai pendant environ 18 à 24 heures. On pèse les rats, on les numérote et on les divise en groupes de cinq ou six suivant les besoins. On administre ensuite à chaque groupe d'animaux par voie intrapéritonéale du glucose (1 g par kg) et, par voie orale, de l'eau (témoins) ou le composé (à une dose habituellement choisie dans la plage de 0,1 à 100 mg/kg). On mesure les taux sanguins de glucose (mg/100 ml) sur des échantillons de sang prélevés au niveau de la queue, pendant une période de 3 heures tant dans les groupes témoins que dans les groupes traités. Avec des taux équivalents de glucose dans le sang au temps zéro dans le groupe témoin et dans les groupes traités, on calcule le pourcentage d'abaissement du glucose sanguin à 0,5 heure, 1 heure, 2 heures et 3 heures d'après la formule suivante :

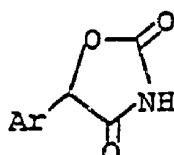
$$\frac{\text{Glucose sanguin "témoin"} - \text{Glucose sanguin "traité"}}{\text{Glucose sanguin "témoin"}} \times 100\%$$

Des agents hypoglycémiques intéressants du point de vue clinique montrent une activité dans ce test. Les activités hypoglycémiques déterminées pour les composés de la présente invention sont reproduites sur le tableau I. Ce tableau fait apparaître le pourcentage d'abaissement du taux sanguin de glucose après 0,5 heure et après 1 heure. Un abaissement de la glycémie de 9 % ou davantage reflète généralement une activité hypoglycémique d'importance statistique dans ce test. Les composés qui ne montrent

qu'une activité significative qu'après 2 heures ou 3 heures ont leur activité indiquée dans les "remarques".

TABLEAU I

Activité hypoglycémique d'oxazolidine-2,4-diones dans le test de tolérance du glucose chez le rat



Ar	Dose (mg/kg)	Abaissement du taux de glucose dans le sang, %	
		0,5 h	1 h
2-Thienyle	10	11	8
5-Benzoyle	25	10	7
3-Bromo	10	8	6 (a)
5-Bromo	100	36	19
5-Chloro	100	26	17
3-Méthoxy	5	13	16
5-Méthoxy	25	9	7
3-Méthyle	100	30	17
	10	14	12
5-Méthyle	50	18	10
5-Phényle	50	1	5 (b)
3-Thienyle	10	23	20
	5	20	17
4-Bromo	100	31	25
	10	14	9
4-Méthoxy	5	11	8
4-Méthoxy-2-méthyle	5	16	14
4-Ethoxy	5	19	19
4-Ethoxy-2-méthyle	5	7	12
4-Propoxy	5	11	6
2-Furyle	100	27	23
	10	11	7
3-Bromo	25	18	10
	5	11	11
5-Bromo	50	19	20
	10	2	11

Tableau I (suite)

<u>Ar</u>	Dose (mg/kg)	Abaissement du taux de glucose dans le sang, %	
		0,5 h	1 h
5-Chloro	25	21	26
3-Méthoxy	25	10	10
5-Méthyle	100	27	19
5-Phényle	25	6	4(c)
3-Furyle	10	17	13
	5	14	8
2,5-Diméthyle	100	33(e)	16(f)
4-Iodo	25	19(e)	0(f)
3-Benzo[b]thienyle	100	11	5
7-Benzo[b]thienyle	100	-4	12(d)
7-Benzo[b]furanyle	-	-	-
5-Chloro	10	23(e)	10(f)
8-Chromanyle	-	-	-
6-Chloro	10	-	11
6-Fluoro	10	-	9
2,3-Dihydrobenzo furanyle	-	-	-
5-Chloro	25	-	23(g)
2-Pyrrolyle	100	11	8
1-Méthyle	100	18	17
1-Ethyle	100	14	16
1-(1-Butyle	100	4	13
1-Phényle	100	30	32
3-Indolyle	-	-	-
5-Bromo	100	9	10
1-Méthyle	100	11	8

Tableau I (suite)

<u>Ar</u>	Dose (mg/kg)	<u>Abaissement du taux de glucose dans le sang,<sup>3</sup></u>	
		0,5 h	1 h
3-Pyridyle	-	-	-
2-Méthoxy	10	-	13
2-Ethoxy	25	-	20
2-Méthoxy-5-chloro	25	22	17
2-Ethoxy-5-chloro	10	-	24(g)
5-Quinolyle	-	-	-
6-Méthoxy	20	-	7(h)
8-Quinolyle	18	19	16
6-Chloro	10	-	16
6-Fluoro	10	-	15
7-Méthoxy	10	-	-(i)
2-Thiazolyle	75	11	10
2-Benzthiazolyle	50	8	10
5-isoxazolyle	-	-	-
3-Méthyle	100	4	7(j)

- (a) 11 après 2 heures
- (b) 9 après 2 heures
- (c) 10 après 3 heures
- (d) 16 après 2 heures ; 10 après 3 heures
- (e) après 0,75 heure
- (f) après 1,5 heure
- (g) après 0,75 heure
- (h) 9 après 2 heures
- (i) 12 après 3 heures
- (j) 24 après 2 heures, 14 après 3 heures.

Les oxazolidine-2,4-diones de la présente invention sont administrées cliniquement à des mammifères, y compris l'homme, par voie orale ou par voie parentérale. On préfère l'administration par voie orale, parce qu'elle

5 est plus pratique et parce qu'elle évite la douleur et l'irritation possibles de l'injection. Toutefois, au cas où le patient ne peut pas avaler le médicament, ou si l'absorption est perturbée après une administration orale, par exemple en cas de maladie ou d'anomalie, il est essentiel

10 que le médicament soit administré par voie parentérale. Quelle que soit la voie d'administration, la posologie se situe dans une plage d'environ 0,10 à environ 50 mg/kg de poids corporel du patient par jour, de préférence dans la plage d'environ 0,20 à environ 20 mg/kg de poids

15 corporel par jour, que l'on administre en une seule fois ou en plusieurs doses. Toutefois, la posologie optimale pour le patient individuel en traitement est déterminée par le médecin responsable du traitement, des doses assez faibles étant en général administrées initialement et des

20 additions étant effectuées pour déterminer la posologie qui convient le mieux. Cette posologie varie conformément au composé particulier que l'on utilise et au patient que l'on traite.

Les composés peuvent être utilisés en préparations pharmaceutiques contenant le composé ou un sel d'acide acceptable du point de vue pharmaceutique du composé, en association avec un support ou diluant acceptable du point de vue pharmaceutique. Des exemples avantageux de supports ou véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique comprennent des charges ou diluants solides inertes et des solutions aqueuses ou organiques stériles. Le composé actif est présent dans ces compositions pharmaceutiques en quantités suffisantes pour offrir la quantité posologique désirée dans la plage définie ci-dessus. Ainsi, pour l'administration orale, les composés peuvent être associés avec un support ou diluant solide ou liquide convenable pour former des capsules, des comprimés

més, des poudres, des sirops, des solutions, des suspensions, etc. Les compositions pharmaceutiques peuvent éventuellement contenir d'autres composants tels que des parfums, des édulcorants, des excipients, etc. Pour une administration 5 parentérale, les composés peuvent être associés avec des milieux aqueux ou organiques stériles pour former des solutions ou suspensions injectables. Par exemple, on peut utiliser des solutions dans l'huile de sésame ou l'huile 10 d'arachide, dans du propylène-glycol aqueux, etc., de même que des solutions aqueuses de sels hydrosolubles d'addition d'acides acceptables du point de vue pharmaceutique des composés. Les solutions injectables préparées de la sorte peuvent ensuite être administrées par voie intraveineuse, intrapéritonéale, sous-cutanée ou intra- 15 musculaire, l'administration intra-musculaire étant préférable chez l'homme.

La présente invention est illustrée par les exemples suivants, donnés à titre non limitatif.

EXEMPLE I

20 2-méthoxypyridine-3-carboxylate de méthyle

On ajoute 50 ml de chlorure de thionyle à 5 g d'acide 2-méthoxypyridine-3-carboxylique dans 50 ml de tétrachlorure de carbone et on fait refluer le mélange pendant 2 heures. On refroidit le mélange réactionnel, on 25 l'évapore à sec et on le reprend avec des portions multiples de tétrachlorure de carbone frais. Le chlorhydrate de chlorure d'acide obtenu est dissous dans 50 ml de méthanol en excès, la solution est agitée pendant 16 heures à la température ambiante, puis elle est évaporée en donnant 30 une huile qui est reprise dans du chloroforme. La solution chloroformique est lavée avec deux portions de bicarbonate de sodium saturé puis une portion de saumure, déshydratée sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrée et évaporée en donnant le produit indiqué dans le titre, 35 sous la forme d'une huile 4,63 g; résonance magnétique des protons/ $CDCl_3$ /delta (ppm) : 3,9 et 4,1 (2s, 6H), 6,9 (m, 1H), 8,2 (m, 2H)7.

En suivant le même mode opératoire, on transforme l'acide 4-méthylpyridine-3-carboxylique en 4-méthylpyridine-3-carboxylate de méthyle.

EXEMPLE 2

5 3-méthanesulfinylméthylcarbonyl-2-méthoxypyridine

On lave 2,69 g de dispersion à 50 % d'hydrure de sodium dans l'huile (0,056 mole) trois fois avec de l'éther de pétrole. Après la troisième décantation, on chasse les traces d'éther de pétrole par évaporation sous vide. On ajoute 30 ml de diméthylsulfoxyde et on chauffe le mélange au bain d'huile à 75°C pendant 45 minutes, périodique au terme de laquelle le dégagement d'hydrogène a cessé. On refroidit le mélange au bain d'eau et de glace et on le dilue avec 30 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le composé indiqué dans le titre de l'exemple précédent (4,63 g, 0,028 mole) dans 10 ml de tétrahydrofurane anhydre est ajouté goutte à goutte en 5 minutes. Le mélange réactionnel est chauffé et agité à la température ambiante pendant 30 minutes, versé dans 100 ml d'eau, acidifié à pH 4 avec 20 de l'acide chlorhydrique 1N et extrait avec trois portions de chloroforme. Les phases organiques rassemblées sont déshydratées sur du sulfate de magnésium, filtrées et concentrées en donnant le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile [4,97 g ; résonance magnétique 25 des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta (ppm) : 2,8 (s, 3H), 4,1 (s, 3H), 4,4 et 4,7 (2d, 2H), 7,0 (m, 1H), 8,3 (m, 2H)].

En suivant le même mode opératoire, on transforme le composé 4-méthylé de l'exemple précédent en 3-méthanesulfinylméthylcarbonyl-4-méthylpyridine.

30

EXEMPLE 3

2-acétoxy-2-(2-méthoxy-3-pyridyl)-thioacétate de S-méthyle

On mélange le composé indiqué dans le titre de l'exemple précédent (3,97 g), de l'acétate de sodium (3,97 g) et de l'anhydride acétique (40 ml) dans 80 ml de toluène 35 et on chauffe le mélange à 115° pendant 16 heures. On refroidit le mélange et on l'évapore à sec sous vide pour obtenir le produit brut. On chromatographie ce dernier

sur 200 g de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle à 2:1, en contrôlant par chromatographie sur couche mince et en recueillant des fractions de 10 ml. Les fractions 58-79 contenant nettement le produit sont rassemblées et concentrées en donnant une huile. Pour éliminer des traces éventuelles d'anhydride acétique résiduel, on dissout l'huile dans de l'éthanol humide, on maintient pendant 15 minutes, on réévapore, on poursuit au toluène, on reprend au chloroforme, on déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on filtre et on réévapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre sous la forme d'une huile  $\bar{3},16$  g ;  $R_f$  0,60 (acétate d'éthyle : méthanol 3:1) ; m/e 255 ; spectre infrarouge ( $CH_2Cl_2$ ) 1748, 1686, 1582, 1460,  $1205\text{ cm}^{-1}$ .

En suivant le même mode opératoire, on transforme le composé méthylé de l'exemple précédent en 2-acétoxy-2-(4-méthyl-3-pyridyl)thioacétate de S-méthyle.

#### EXEMPLE 4

##### 20 5-(2-méthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 632 mg (11,7 mmoles) de méthylate de sodium dans 50 ml d'éthanol absolu et on refroidit la solution au bain de glace et d'eau. On ajoute 234 mg (3,9 mmoles) d'urée puis 1,0 g (3,9 mmoles) du composé indiqué dans le titre de l'exemple précédent dans 5 ml d'éthanol. On chauffe le mélange au reflux pendant 16 heures puis on le laisse refroidir à la température ambiante, on le neutralise avec 11,7 ml d'acide chlorhydrique 1N et on l'évapore pour obtenir une gomme que l'on reprend dans du toluène. On chromatographie la gomme sur 40 g de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et de chloroforme à 1:2, en contrôlant par chromatographie sur couche mince et on recueille des fractions de 10 ml. Les fractions 6-15 contenant le produit sont rassemblées et évaporées en une huile visqueuse qu'on fait cristalliser dans l'eau  $\bar{75}$  mg ; point de fusion 183-186°C,  $R_f$  0,32 (acétate d'éthyle : chloroforme 1:2).

Par le même mode opératoire, on convertit l'analogue méthylé de l'exemple précédent en 5-(4-méthyl-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione.

EXEMPLE 5

5 2-éthoxypyridine-3-carboxylate d'éthyle

On convertit 4 g d'acide 2-éthoxypyridine-3-carboxylique en son chlorhydrate de chlorure d'acide par chauffage au reflux avec 8,6 ml de chlorure de thionyle pendant 60 minutes. On évapore le mélange réactionnel

- 10 à sec avec reprise au toluène pour chasser le chlorure de thionyle en excès. On reprend le résidu dans 80 ml d'éthanol et on maintient à 0°C pendant 16 heures puis on évapore à sec, on répartit les matières solides entre du toluène et de l'hydroxyde de sodium 1N. On  
 15 extrait la phase aqueuse avec du toluène frais et on rassemble les deux phases organiques, on les lave avec de l'eau puis avec de la saumure, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on les filtre et on les évapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre sous  
 20 la forme d'une huile 3,2 g ; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\delta$  (ppm) 1,6 (2s, 6H), 4,4-5,0 (2q, 4H), 7,2 et 8,2 (m, 3H).

EXEMPLE 6

2-éthoxy-3-méthanesulfinylméthylcarbonylpyridine

- 25 En utilisant du chlorure de méthylène à la place du chloroforme pour l'isolement, on utilise le mode opératoire de l'exemple 2 pour convertir le produit de l'exemple précédent (3,0 g) en le produit indiqué dans le titre 2,63 g ; point de fusion 89-91°C ; résonance  
 30 magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\delta$  (ppm), 1,5 (t, 3H), 2,8 (s, 3H), 4,2-4,8 (s et q, 4H), 6,8-7,1 et 8,0-8,4 (3H).

EXEMPLE 7

2-acétoxy-2-(2-éthoxy-3-pyridyl)-thioacétate de S-méthyle

- 35 En utilisant une durée de réaction de 4 heures à 100°C puis de 48 heures à la température ambiante, on suit le mode opératoire de l'exemple 3 pour convertir le

produit de l'exemple précédent (2,5 g) en le produit brut que l'on isole sous la forme d'une huile par évaporation du mélange réactionnel. On reprend l'huile dans de l'acétate d'éthyle, on la lave successivement avec trois 5 portions d'hydroxyde de sodium 1N, une portion d'eau et une portion de saumure, on la déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium et on l'évapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (2,96 g ; Rf 0,78 (acétate d'éthyle : méthanol 10:1) ; 10 m/e 269<sup>7</sup>.

#### EXEMPLE 8

##### 2-(2-éthoxy-3-pyridyl)-2-hydroxyacétamide

Le produit de l'exemple précédent (2,9 g) est mélangé avec 30 ml d'éthanol et 30 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré, le mélange est agité à la température ambiante pendant 3 heures, puis il est évaporé en donnant 15 le produit brut sous la forme d'une huile (2,7 g). L'huile est chromatographiée sur 170 g de gel de silice, avec élution à l'acétate d'éthyle et contrôle par chromatographie sur couche mince. Les fractions contenant le produit sont rassemblées et évaporées en donnant le produit indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (0,9 g ; Rf 0,6 (acétate d'éthyle:méthanol 10:1) ; 20 résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta (ppm) 1,4 (t, 3H), 4,5 (q, 2H), 5,4 (s, 1H), 6,2-8,2 (m, 5H)<sup>7</sup>. 25

#### EXEMPLE 9

##### 5-(2-éthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange le produit de l'exemple précédent (900 mg, 4,6 mmoles) avec 25 ml de tertio-butanol. On ajoute 1,08 g (9,2 mmoles) de carbonate de diméthyle puis 30 1,03 g (9,2 mmoles) de tertio-butyrate de potassium et on fait refluxer le mélange réactionnel pendant 3,5 heures. On refroidit le mélange réactionnel, on le verse dans 10 ml d'acide chlorhydrique 1N, on ajuste le pH à 7,0 35 et on extrait avec deux portions d'acétate d'éthyle. On sature la phase aqueuse et on l'extract avec une quantité additionnelle d'acétate d'éthyle. Les trois

phases organiques sont rassemblées, rincées avec une petite portion d'eau puis de la saumure, déshydratées sur du sulfate anhydre de magnésium et évaporées en donnant le produit brut sous la forme d'une huile visqueuse. Le produit indiqué dans le titre est purifié par cristallisation dans le toluène (295 mg, point de fusion 140-143°C; m/e 272).

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{10}H_{10}O_4N_2$ :	54,05	4,54	12,61
10 Trouvé :	54,34	4,85	12,70

#### EXAMPLE 10

##### 5-chloro-2-méthoxypyridine-3-carboxylate de méthyle

En suivant le mode opératoire de l'exemple 1, on transforme 10 g d'acide 5-chloro-2-méthoxypyridine-3-carboxylique [Sarges et collaborateurs, J. Med. Chem. 19, 709 (1976)] en son chlorhydrate d'acide que l'on ajoute en une seule portion à 150 ml de méthanol (réaction légèrement exothermique) et que l'on rend ensuite basique avec de la triéthylamine (environ 1,1 équivalent). On évapore le mélange réactionnel à sec et on répartit le résidu entre de l'acétate d'éthyle et de l'eau. La phase d'acétate d'éthyle est lavée à l'eau fraîche puis à la saumure, déshydratée sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrée et évaporée en donnant le produit indiqué dans le titre [9,75 g, point de fusion 79-81°C : résonance magnétique des protons/ $CDCl_3/\delta$  (ppm) 3,8 (s, 3H), 4,1 (s, 3H), 8,1 (d, 1H), 8,3 (d, 1H)].

#### EXAMPLE 11

##### 5-chloro-3-méthanesulfinylméthylcarbonyl-2-méthoxypyridine

En suivant le mode opératoire de l'exemple 2, on transforme le produit de l'exemple précédent (9,7 g, 0,045 mole) en le produit indiqué dans le titre que l'on isole sous la forme d'une huile visqueuse (10,3 g, m/e 249/247).

#### EXAMPLE 12

##### 2-acétoxy-2-(5-chloro-2-méthoxy-3-pyridyl)thioacétate de S-méthyle

En utilisant une durée de réaction de 19 heures à 100°C, on suit le mode opératoire de l'exemple 3 et le procédé de séparation de l'exemple 7 pour convertir le produit de l'exemple précédent (10,3 g) en le produit 5 indiqué dans le titre sous la forme d'une huile visqueuse (8,8 g ; résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>, singulet à 6,4 ; m/e 291-289).

EXEMPLE 13

2-(5-chloro-2-méthoxy-3-pyridyl)-2-hydroxy-acétamide

10 On sature 125 ml de méthanol d'ammoniac anhydre à 0-5°C. On ajoute le produit de l'exemple précédent (8,8 g) dans 25 ml de méthanol et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante jusqu'au lendemain puis on le concentre en une huile visqueuse (7,3 g).

15 On chromatographie l'huile sur 400 g de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle à 1:1, en effectuant un contrôle par chromatographie sur couche mince et en recueillant des fractions de 10 ml. Les fractions propres 190-270

20 contenant le produit sont rassemblées et évaporées en donnant le produit brut indiqué dans le titre (1,3 g ; point de fusion 110-113°C ; m/e 218/216 ; spectre infrarouge (KBr) 3444, 3410, 1684 cm<sup>-1</sup>).

EXEMPLE 14

25 5-(5-chloro-2-méthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione

En utilisant une période de reflux de 15 heures, on suit le mode opératoire de l'exemple 9 pour convertir le produit de l'exemple précédent (1,25 g, 5,8 mmoles) en le produit indiqué dans le titre. Pour isoler le

30 produit, on refroidit le mélange réactionnel à la température ambiante et on ajuste le pH à 3 avec de l'acide chlorhydrique 1N. On évapore ensuite le mélange sous vide pour obtenir une matière solide légèrement gommeuse qui donne le produit brut pouvant être filtré,

35 par agitation avec 25 ml d'eau (1,09 g, point de fusion 199-204°C). Par recristallisation dans 15 ml d'éthanol,

on obtient le produit purifié indiqué dans le titre  
 470 mg ; point de fusion 212-214°C ; m/e 244/242 ;  
 spectre infrarouge (KBr) 3174, 3074, 2980, 1830, 1752  
 $\text{cm}^{-1}$ .

5

EXEMPLE 152-(6-chloro-8-quinolyl)-2-hydroxyacétamide

On chauffe au reflux 1,6 g de 2-(6-chloro-8-quinoléyl)-2-hydroxyacétate d'éthyle dans 300 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré. Puisqu'il n'y a pas de dissolution totale, on refroidit le mélange réactionnel, on le dilue avec 50 ml d'éthanol et on le chauffe à nouveau au reflux pendant 0,5 heure. On concentre le mélange réactionnel à un volume de 100 ml, on le refroidit lentement et on recueille par filtration 320 mg de produit indiqué dans le titre (point de fusion 195-198°C). On recueille une quantité additionnelle (145 mg) de produit par concentration de la liqueur-mère à 50 ml et extraction dans trois portions d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec du bicarbonate de sodium saturé, déshydratées sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrées et évaporées à sec.

En suivant le même mode opératoire, on transforme le 2-(6-chloro-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)-2-hydroxyacétate d'éthyle en 2-(6-chloro-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)-2-hydroxyacétamide éthylique.

EXEMPLE 165-(6-chloro-8-quinolyl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 292 mg (2,6 mmoles) de tertio-butyrate de potassium dans 20 ml de tertio-butanol. On ajoute 234 mg (2,6 mmoles) de carbonate de diméthyle puis le composé indiqué dans le titre de l'exemple précédent (300 mg, 1,3 mmoles). On fait refluer le mélange réactionnel pendant 18 heures, puis on le laisse refroidir à la température ambiante, on ajuste son pH à 3 avec de l'acide chlorhydrique 1N et on le dilue avec de l'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est lavée avec deux portions additionnelles d'acétate d'éthyle.

Les phases organiques sont rassemblées, lavées avec deux portions d'acide chlorhydrique 1N frais puis avec de la saumure, déshydratées sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrées et évaporées en donnant une huile 5 (130 mg). Par cristallisation de l'huile dans l'éther d'isopropyle, on obtient le produit purifié indiqué dans le titre (58 mg, point de fusion 207-210°C ; spectre infrarouge (KBr) 1839, 1825, 1740  $\text{cm}^{-1}$ ).

En suivant le même mode opératoire, on transforme 10 l'analogue benzofuranique de l'exemple précédent en 5-(6-chloro-2,3-dihydro-7-benzofuranyl)oxazolidine-2,4-dione.

#### EXEMPLE 17

##### 2-(6-fluoro-8-quinolyl)-2-hydroxyacétamide

15 On fait refluer 1,1 g de 2-(6-fluoro-8-quinoléyl)-2-hydroxyacétate d'éthyle pendant 10 minutes dans 300 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré. On refroidit lentement le mélange réactionnel, on le clarifie par filtration et on l'évapore à sec. Par trituration du 20 résidu avec 25 ml de toluène, on obtient le produit indiqué dans le titre (860 mg, point de fusion 169-171°C).

#### EXEMPLE 18

##### 5-(6-fluoro-8-quinolyl)oxazolidine-2,4-dione

En utilisant une période de reflux de 3,5 heures, 25 on transforme le produit de l'exemple précédent (840 mg, 3,8 mmoles) en le produit indiqué dans le titre en suivant le mode opératoire de l'exemple 16. Dans ce cas, on utilise un pH égal à 2 pour effectuer la séparation sans addition d'acide chlorhydrique 1N en excès et on fait recristalliser le produit brut dans le toluène (120 mg, point de fusion 202-204°C ; m/e 246 ; spectre infrarouge (KBr) 1819, 1743, 1363  $\text{cm}^{-1}$ ).

#### EXEMPLE 19

##### 5-(8-quinolyl)oxazolidine-4-one-2-thione

35 On mélange 484 mg (4,9 mmoles) de thiocyanate de potassium et 370 mg (5,7 mmoles) de cyanure de potassium dans 5 ml d'eau et on refroidit le mélange à 0°C.

On ajoute 779 mg (4,9 mmoles) de quinoléine-8-carbaldéhyde (J. Org. Chem. 41, page 957 (1976)) puis on ajoute goutte à goutte 1,9 ml d'acide chlorhydrique à 30 %. Après agitation pendant 25 minutes à 0°C, on chauffe le mélange réactionnel à 90-100°C pendant 25 minutes, on le refroidit, on le désactive dans de la glace pilée, on ajuste son pH à 8 avec du bicarbonate de sodium et on l'extract au chloroforme. On déshydrate la phase organique sur du sulfate anhydre de magnésium, on la filtre et on l'évapore à sec (163 mg). On la répartit entre de l'hydroxyde de sodium 1N et de l'acétate d'éthyle. On acidifie la phase basique et on l'extract à l'acétate d'éthyle frais. On rassemble les deux phases d'acétate d'éthyle, on les déshydrate, on les filtre et on les évapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre (72 mg ; Rf 0,65 (acétate d'éthyle)). La phase aqueuse initiale de pH égal à 8 est additionnée de sel et extraite à l'acétate d'éthyle en donnant une récolte additionnelle (114 mg). La dernière phase aqueuse est acidifiée et extraite à l'acétate d'éthyle en donnant une troisième récolte (115 mg).

En suivant le même mode opératoire, on transforme le 7-chloroquinoléine-8-carbaldéhyde en 5-(7-chloro-8-quinolyl) oxazolidine-4-one-2-thione.

25

#### EXEMPLE 20

#### 5-(8-quinolyl)oxazolidine-2,4-dione

On reprend le composé indiqué dans le titre de l'exemple précédent (230 mg, 0,94 mmole) dans 6 ml de mélange de méthanol et d'eau à 2:1 et on refroidit à 0°C. On ajoute du brome (0,07 ml, 21,7 mg, 2,7 mmoles) et on laisse le mélange réactionnel se réchauffer lentement à la température ambiante puis on l'agite pendant une heure. On évapore le mélange réactionnel à sec et on répartit le résidu entre de l'hydroxyde de sodium 1N et de l'acétate d'éthyle. On sépare la phase aqueuse, on l'acidifie et on l'extract avec deux portions d'acétate d'éthyle frais. On rassemble les extraits acides, on les

déshydrate et on les évapore pour obtenir 144 mg d'une huile. Par cristallisation dans un mélange de toluène et de chloroforme et recristallisation dans le toluène, on obtient le produit purifié indiqué dans le titre

5 (40 mg, m/e 228).

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{12}H_8O_3N_2 \cdot 0,33H_2O$ :	61,54	3,70	11,96
Trouvé :	61,50	3,89	11,52

En suivant le même mode opératoire, on convertit 10 le composé chloré de l'exemple précédent en la 5-(7-chloro-8-quinoléyl)-oxazolidine-2,4-dione.

EXEMPLE 21

5-(6-méthoxy-5-quinolyl)oxazolidine-4-one-2-thione

En suivant le mode opératoire de l'exemple 19, 15 on convertit 0,77 g de 6-méthoxyquinoléine-5-carbaldéhyde en le produit indiqué dans le titre. Après désactivation dans la glace, on isole une première récolte (190 mg) par extraction dans l'acétate d'éthyle, déshydratation sur du sulfure anhydre de magnésium et évaporation à sec. 20 On isole une seconde récolte (176 mg) de la même manière en ajustant le pH de la phase aqueuse à 8 avec du bicarbonate et en l'extrayant avec de l'acétate d'éthyle additionnel. Les deux récoltes ont une valeur m/e de 274. La seconde récolte a également une valeur m/e de 258, ce 25 qui indique une contamination par le produit de l'étape suivante.

EXEMPLE 22

5-(6-méthoxy-5-quinolyl)oxazolidine-2,4-dione

Les récoltes de produit rassemblées de l'exemple 30 précédent (0,36 g, 1,31 mmole) sont reprises dans 15 ml de méthanol. On ajoute goutte à goutte 0,56 g (2,62 mmoles) de métapériodate de sodium dans 7,2 ml de bicarbonate de sodium à 5 %. Après agitation pendant 3 heures à la température ambiante, on désactive le mélange réactionnel 35 avec de l'eau, on l'acidifie et on l'extract avec deux portions d'acétate d'éthyle. On rassemble les extraits.

organiques, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on les filtre et on les évapore à sec (110 mg). On ajuste le pH de la phase aqueuse à 7 et on obtient une quantité additionnelle de produit brut 5 (100 mg) par extraction à l'acétate d'éthyle. On réunit les récoltes brutes, on les reprend dans de l'hydroxyde de sodium 1N, on acidifie la solution à pH 4 avec de l'acide acétique et on l'extract à l'acétate d'éthyle frais. Les derniers extraits organiques sont réunis et 10 évaporés à sec. Par trituration du résidu avec de l'éther, en laissant reposer le mélange jusqu'à ce que la cristallisation soit complète, on obtient le produit indiqué dans le titre (34 mg, point de fusion 144-146°C).

EXEMPLE 23

15 5-(7-méthoxy-8-quinolyl) oxazolidine-4-one-2-thione

En suivant le mode opératoire de l'exemple 19, mais en ajustant le pH à 7 avec du bicarbonate après désactivation et en ajoutant de l'acétate d'éthyle pour l'extraction, on convertit le 7-méthoxyquinoléine-8-carbaldéhyde (2,0 g, 10,7 mmoles) en le produit indiqué dans le titre 1,17 g ; Rf 0,7 (acétate d'éthyle : chloroforme 2:1). Ce produit n'est pas réparti entre une base aqueuse et de l'acétate d'éthyle, et on n'isole pas de seconde récolte par addition de sel à la phase 20 aqueuse et extraction subséquente.

EXEMPLE 24

5-(7-méthoxy-8-quinolyl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange le produit de l'exemple précédent (0,74 g, 2,7 mmoles) avec 30 ml de méthanol et 15 ml de 30 bicarbonate de sodium à 5 %. On ajoute goutte à goutte 1,15 g (5,4 mmoles) de métapériodate de sodium dans 15 ml d'eau. Après agitation pendant 3 heures à la température ambiante, on désactive le mélange réactionnel avec de l'eau, on l'acidifie à pH 2-3 et on l'extract avec deux 35 portions d'acétate d'éthyle. On rassemble les extraits, on les déshydrate et on les évapore à sec (360 mg). Par recristallisation dans l'eau, on obtient le produit

purifié indiqué dans le titre (100 mg ; point de fusion 207-208°C).

Analyse :

Calculé pour  $C_{13}H_9N_2O_3 \cdot 1,2H_2O$  : C % H % N %

59,40 4,34 10,66

59,33 4,01 10,66

5 Trouvé :

EXEMPLE 25

5-hydroxy-5-(1-méthyl-2-pyrrolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidine-trione

On dissout en chauffant 3,2 g (0,02 mole)

10 d'alloxane hydraté dans 50 ml d'éthanol. On ajoute 1,6 g (0,02 mole) de 1-méthylpyrrole et on chauffe le mélange pendant 5 minutes au bain-marie bouillant, tout en y faisant passer du gaz chlorhydrique. Après repos à la température ambiante pendant 0,5 heure, on évapore le 15 mélange réactionnel à sec et on tritue le résidu avec de l'eau pour obtenir le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une matière solide  $\bar{2},9$  g ; m/e 223 ; Rf 0,5 (acétate d'éthyle:hexane 1:1/5 % d'acide acétique).

EXEMPLE 26

20 5-(1-méthyl-2-pyrrolyl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange le produit de l'exemple précédent (2,8 g) avec 25 ml d'hydroxyde de sodium 1N et on chauffe au bain-marie bouillant pendant 30 minutes, période pendant laquelle la dissolution totale a lieu. Par acidification, on obtient un précipité de gomme qui se solidifie 25 par trituration avec de l'eau (1,2 g). Par recristallisation dans un mélange de méthanol et d'éther, on obtient le produit purifié indiqué dans le titre  $\bar{0},70$  g ; point de fusion 108-114°C (décomposition) ; m/e 180.

30 Analyse :

Calculé pour  $C_8H_8O_3N_2$  : C % H % N %

53,33 4,48 15,55

53,16 4,72 15,28

Trouvé :

EXEMPLE 27

5-hydroxy-5-(1-éthyl-2-pyrrolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidine-trione

35 trione

On met en suspension 1 g (0,01 mole) de sel de potassium du pyrrole  $\bar{J}$ . Chem. Soc., page 52 (1931) dans 5 ml

de tétrahydrofurane. On ajoute 1 ml (0,012 mole) d'iодure d'éthyle et on observe une légère réaction exothermique. On agite le mélange pendant 0,5 heure, on le chauffe au reflux pendant 0,5 heure, on le laisse refroidir à la température ambiante, on le dilue avec 15 ml d'eau et on l'extract avec 10 ml d'éther. On lave la phase d'extraction à l'éther avec 5 ml d'eau, puis on ajoute de l'hydrate d'alloxane (1,6 g) qui a été dissous dans 25 ml d'éthanol par chauffage. On chasse l'éther par ébullition et on fait refluxer le résidu éthanolique pendant 0,5 heure puis on l'évapore pour obtenir une gomme soluble dans l'eau. On reprend la gomme dans 25 ml d'acétate d'éthyle, on lave la solution avec des portions de 10 ml d'eau et on la réévapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une gomme (0,6 g, m/e 237).

EXEMPLE 28

5-(1-éthyl-2-pyrrolyl)oxazolidine-2,4-dione

On répète le mode opératoire de l'exemple précédent sur une échelle triple. Le produit gommeux initialement isolé (0,03 mole de pyrimidinetrione) est agité avec 60 ml d'hydroxyde de sodium 1N pendant 0,5 heure puis acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré et extrait à l'acétate d'éthyle. L'extrait est séparé par filtration des impuretés insolubles et concentré en donnant une gomme (2,2 g). La gomme est chromatographiée sur 100 ml de gel de silice avec élution au moyen d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane 1:1 et contrôle par chromatographie sur couche mince. Les premières fractions contiennent le produit désiré. On les rassemble et on les évapore pour obtenir une huile qui cristallise au repos. Par trituration avec de l'eau, on obtient le produit purifié indiqué dans le titre (170 mg ; point de fusion 90-93°C ; m/e 194).

		C %	H %	N %
35	Calculé pour $C_9H_{10}O_3N_2 \cdot 0,25H_2O$	54,40	5,32	14,10
	Trouvé :	54,37	5,16	13,76

EXAMPLE 295-hydroxy-5-/1-(1-butyl)-2-pyrrolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)  
pyrimidinetrione

On mélange 3,0 g (0,03 mole) de sel de potassium

5 du pyrrole, 9,2 g (0,05 mole) de 1-iodobutane et 10 ml de tétrahydrofurane et on fait chauffer le mélange au reflux pendant 1,5 heures, période pendant laquelle le mélange réactionnel prend la consistance d'une masse épaisse. On dilue le mélange réactionnel avec 30 ml d'eau et on

10 l'extract avec 35 ml d'éther. On rince l'éther avec de l'eau puis on l'ajoute à une solution d'alloxane anhydre (4,8 g, 0,03 mole) obtenue par chauffage dans 50 ml d'éthanol. On chasse l'éther par distillation, on ajoute 5 ml d'acide chlorhydrique 6N (0,03 mole) et on fait

15 refluxer le mélange pendant 3 minutes, puis on le refroidit, on l'évapore jusqu'à consistance gommeuse et on triture la gomme avec de l'eau pour obtenir le produit indiqué dans le titre 5,1 g, point de fusion 135 (décomposition) ; m/e 265.

20 EXAMPLE 305-/1-(1-butyl)-2-furyl/oxazolidine-2,4-dione

On agite à la température ambiante pendant 10 minutes le produit de l'exemple précédent (5,1 g, 0,019 mole) en mélange avec 38 ml (0,038 mole) d'hydroxyde de sodium 1N. On filtre le mélange réactionnel, on le lave à l'éther, on le refroidit au bain d'eau et de glace, on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique concentré et on l'extract avec trois portions d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont rassemblés, lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate anhydre de sodium et évaporés en une matière solide gommeuse. Cette matière est chromatographiée sur du gel de silice avec élution à l'acétate d'éthyle et contrôle par chromatographie sur couche mince, et on obtient le produit partiellement purifié qu'on

30 isole sous la forme d'une huile (950 mg). On rechromatographie ce produit en utilisant comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane à 1:1 et on obtient le

35

produit purifié indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile  $\sqrt{0,59}$  g ; m/e 222 ; Rf 0,72 (acétate d'éthyle).

Analyse :

Calculé pour  $C_{11}H_{14}O_3N_2 \cdot 0,5H_2O$  : C % H % N %

5 Trouvé

	C %	H %	N %
Calculé	57,38	6,57	12,17
Trouvé	57,40	6,35	12,15

EXEMPLE 31

Sel de sodium de 5- $\sqrt{1-(1\text{-butyl})-2\text{-furyl}}$ oxazolidine-2,4-dione

On dissout le produit de l'exemple précédent 10 (370 mg, 1,66 mmoles) dans 5 ml de méthanol. On ajoute 90 mg (1,66 mmoles) de bicarbonate de sodium. On évapore à sec la solution résultante et on triture le résidu solide avec de l'éther pour obtenir le produit indiqué dans le titre  $\sqrt{300}$  mg ; point de fusion 123-126°C 15 (décomposition) ; mobilité dans la chromatographie sur couche mince, avec comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle : hexane 1:1/5 % d'acide acétique, identique à celle de la forme base libre.

EXEMPLE 32

20 5-hydroxy-5-(1-phényl-2-pyrrolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidinetrione

On mélange et on fait reflux pendant 15 minutes 1,4 g (0,01 mole) de 1-phénylpyrrole, 1,6 g (0,01 mole) d'alloxane hydraté et 50 ml d'éthanol. On n'observe pas 25 de réaction par chromatographie sur couche mince. On ajoute 10 ml (0,01 mole) d'acide chlorhydrique 1N et on fait reflux le mélange acidifié pendant 15 minutes. On observe une réaction incomplète par chromatographie sur couche mince. On ajoute une seconde portion d'hydrate 30 d'alloxane (1,6 g, 0,01 mole) et on fait reflux le mélange pendant encore 15 minutes, on le refroidit et on l'évapore à sec. Par trituration du résidu avec de l'eau, on obtient le produit indiqué dans le titre  $\sqrt{2,3}$  g, m/e 285 ; point de fusion 232-234°C (décomposition) ; Rf 0,3 (acétate d'éthyle:hexane 1:1).

Analyse :

Calculé pour  $C_{14}H_{11}O_4N_3 \cdot 0,25H_2O$  : C % H % N %

Trouvé :

	C %	H %	N %
Calculé	58,01	4,00	14,50
Trouvé	57,84	4,05	14,56

EXAMPLE 335-(1-phényl-2-pyrrolyl)oxazolidine-2,4-dione

Le produit de l'exemple précédent (1 g) est chauffé au bain-marie bouillant pendant 20 minutes avec 5 20 ml d'hydroxyde de sodium 1N. Le mélange est ensuite refroidi au bain d'eau et de glace, acidifié à l'acide chlorhydrique concentré et la liqueur surnageante est séparée par décantation du précipité gommeux résultant. La gomme est reprise dans l'acétate d'éthyle, la solution 10 est lavée à l'eau et elle est évaporée jusqu'à consistance huileuse (0,47 g). La solution aqueuse séparée par décantation est également extraite à l'acétate d'éthyle, l'extrait est rincé à l'eau et il est évaporé en donnant une seconde huile (0,28 g). Les deux huiles sont rassemblées, chromatographiées sur 150 ml de gel de silice, avec élution par un mélange d'acétate d'éthyle:hexane à 1:1 et contrôle par chromatographie sur couche mince. Les premières fractions de produit sont rassemblées, évaporées en donnant une huile (410 mg) et l'huile est 15 cristallisée dans un mélange d'éther et d'hexane en donnant le produit purifié indiqué dans le titre 280 mg ; point de fusion 130-132°C ; m/e 242 ; Rf 0,47 (acétate d'éthyle : hexane 1:1)7.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{13}H_{10}O_3N_2$ :	64,46	4,16	11,57
Trouvé :	64,40	4,35	11,56

EXAMPLE 345-hydroxy-5-(1-méthyl-3-indolyl)-2,4,6,-[1H,3H,5H]pyrimidine trione

On mélange 1,6 g (0,01 mole) d'hydrate d'alloxane, 1,3 g (0,01 mole) de 1-méthylindole et 50 ml d'éthanol et on fait refluxer le mélange pendant 0,5 heure, puis on le concentre à la moitié de son volume, on le dilue avec de l'eau et on recueille le produit résultant par filtration 30 2,7 g, Rf 0,5 (acétate d'éthyle : hexane 1:1/5 % d'acide acétique)7.

EXEMPLE 355-(1-méthyl-3-indolyl)oxazolidine-2,4-dione

On chauffe le produit de l'exemple précédent (2 g) au bain-marie bouillant pendant 15 minutes avec 35 ml 5 d'hydroxyde de sodium 1N. On laisse refroidir le mélange réactionnel à la température ambiante, on l'acidifie à pH avec de l'acide chlorhydrique concentré et on le sépare par décantation d'une petite quantité de gomme (130 mg). Le liquide décanté est clarifié par filtration, 10 refroidi au bain d'eau et de glace et la matière solide résultante (330 mg) est recueillie par filtration. Le filtrat est extrait à l'acétate d'éthyle ; l'extrait est rincé à l'eau et évaporé à sec (0,61 g). Les produits solides sont rassemblés et recristallisés dans un mélange 15 d'acétate d'éthyle et d'hexane en donnant le produit indiqué dans le titre (0,33 g ; point de fusion 152-153,5°C).

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{12}H_{10}O_3N_2 \cdot 0,125H_2O$ :	61,99	4,45	12,05
	61,99	4,45	12,02

Trouvé :

20

EXEMPLE 365-hydroxy-5-(5-bromo-3-indolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidine-trione

On dissout 1,6 g (0,01 mole) d'hydrate d'alloxane dans 40 ml d'éthanol en chauffant. On ajoute 1,96 g 25 (0,01 mole) de 5-bromindole et on poursuit le chauffage au voisinage du reflux pendant 15 minutes. La chromatographie sur couche mince n'indique aucune réaction. On ajoute ensuite 10 ml d'acide chlorhydrique 1N tout en maintenant le mélange réactionnel près du reflux. Au bout de 10 minutes, on concentre le mélange réactionnel 30 jusqu'à l'obtention de matière solide humide. Par trituration de cette matière solide avec de l'eau, on obtient le produit indiqué dans le titre 3,17 g, point de fusion 250°C ; Rf 0,45 (acétate d'éthyle : hexane 1:1/ 35 5% d'acide acétique) ; Rf 0,3 (acétate d'éthyle : hexane 1:5/5 % d'acide acétique) 7.

EXEMPLE 375-(5-bromo-3-indolyl)oxazolidine-2,4-dione

On chauffe le produit de l'exemple précédent (3,1 g) au bain-marie bouillant avec 50 ml d'hydroxyde de sodium 1N pendant 15 minutes, puis on refroidit le mélange et on précipite le produit brut (1,25 g) par acidification avec de l'acide chlorhydrique concentré. Par chromatographie sur gel de silice, avec comme éluant un mélange d'acétate d'éthyle:hexane à 1:1 et en continuant par chromatographie sur couche mince, on obtient le produit purifié indiqué dans le titre /0,41 g ; point de fusion 185-189°C ; Rf 0,55 (acétate d'éthyle : hexane 1:5/5 % d'acide acétique)7.

Analyse :

	C %	H %	N %
15 Calculé pour $C_{11}H_7O_3N_2Br$ :	44,76	2,38	9,49
Trouvé :	45,10	2,68	9,58

EXEMPLE 385-hydroxy-5-(thiazolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidinetrione

On dissout 1,7 g (0,02 mole) de thiazole dans 20 35 ml de tétrahydrofurane et on refroidit la solution à -60°C. On ajoute goutte à goutte en 20 minutes 9 ml de butyllithium 2,4M dans l'hexane (0,0216 mole) et on agite le mélange réactionnel pendant encore 30 minutes à -60°C. On forme de cette manière le 2-thiazolyllithium. 25 On dissout de l'alloxane anhydre (3 g, 0,021 mole) dans 20 ml de tétrahydrofurane et on ajoute la solution goutte à goutte en 20 minutes en maintenant la température à -60°C. On laisse le mélange réactionnel sous agitation se réchauffer à la température ambiante en 30 minutes. 30 puis on le refroidit à nouveau à 0°C. On ajoute par portions 25 ml d'acide chlorhydrique concentré et on extrait le mélange réactionnel désactivé avec 50 ml d'acétate d'éthyle. La phase d'extraction à l'acétate d'éthyle est rincée avec 15 ml d'eau, déshydratée sur du sulfate 35 anhydre de sodium, filtrée et évaporée en donnant le produit indiqué dans le titre /1,9 g ; m/e 227 ; Rf 0,4 (acétate d'éthyle:hexane 1:1/5 % d'acide acétique)7.

En suivant le même mode opératoire, on convertit de l'oxazole en 5-hydroxy-5-(2-oxazolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H) pyrimidinetricne.

EXEMPLE 39

5 5-(2-thiazolyl)oxazolidine-2,4-dione

On agite le produit indiqué dans le titre de l'exemple précédent (1,37 g) à la température ambiante avec 24 ml d'hydroxyde de sodium 1N. On laisse le mélange réactionnel reposer pendant 25 minutes, on l'acidifie 10 avec 3 ml d'acide acétique cristallisble et on l'extract avec deux portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. On déshydrate les extraits séparément sur du sulfate de sodium, on les filtre et on les évapore à sec, le premier donnant 184 mg, le second 85 mg de matière solide. Ces matières solides 15 sont rassemblées et chromatographiées sur 50 ml de gel de silice avec comme éluant un mélange acétate d'éthyle: hexane 1:1/5 % d'acide acétique et en contrôlant par chromatographie sur couche mince. Les fractions propres contenant le produit sont rassemblées, évaporées à sec 20 et le résidu est trituré avec de l'hexane en donnant le produit purifié indiqué dans le titre (155 mg ; point de fusion 150-152°C).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_6H_4O_3N_2S$ :	39,13	2,19	15,21
25 Trouvé :	39,53	2,52	14,95

En suivant le même mode opératoire, on convertit l'autre produit de l'exemple précédent en 5-(2-oxazolyl)-oxazolidine-2,4-dione.

EXEMPLE 40

30 5-hydroxy-5-(2-benzthiazolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidine-trione

En suivant le mode opératoire de l'exemple 38, on transforme 2,7 g (0,02 mole) de benzthiazole en son dérivé 2-lithio, puis on fait réagir ce dernier avec de 35 l'alloxane anhydre pour obtenir le produit indiqué dans le titre, initialement isolé sous la forme d'une huile. On fait cristalliser cette huile dans un mélange d'éther et

d'hexane /2,2 g ; Rf 0,55 (acétate d'éthyle : hexane 1:1/  
5 % d'acide acétique) /.

EXEMPLE 41

5-(2-benzthiazolyl)oxazolidine-2,4-dione

5 On agite le produit de l'exemple précédent (2,15 g) avec 30 ml d'hydroxyde de sodium 1N pendant 30 minutes. On extrait le mélange réactionnel avec de l'éther et on précipite le produit (0,46 g) par acidification de la phase aqueuse avec de l'acide chlorhydrique 6N. Par chromatographie sur 50 ml de gel de silice avec un mélange acétate d'éthyle:hexane à 1:1/5 % d'acide acétique comme éluant, et en contrôlant par chromatographie sur couche mince, puis en effectuant une recristallisation dans un mélange d'acétone et d'éther isopropyle, on obtient le produit purifié indiqué dans le titre /110 mg, point de fusion 214-216°C (décomposition) /.

10

15

Analyse : C % H % N %  
Calculé pour  $C_{10}H_6O_3N_2S$  : 51,29 2,58 11,96  
Trouvé : 51,51 2,99 12,21

20 EXEMPLE 42  
2-(6-chloro-8-chromanyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On refroidit à 0-5°C 7 g (0,036 mole) de 6-chlorochromane-8-carbaldéhyde dans 70 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 100 mg d'iodure de zinc puis goutte à goutte 4,26 g (0,043 mole) de triméthylsilylcarbonitrile. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 64 heures, puis on le lave successivement avec trois portions de bicarbonate de sodium saturé et une portion de saumure, on le déshydrate sur du sulfate d'anhydre de magnésium, on le filtre et on l'évapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile /9,5 g ; spectre infrarouge ( $CH_2Cl_2$ ) 2857, 1479, 1215, 1190, 1060  $cm^{-1}$  /.

EXEMPLE 43

35 Chlorhydrate de 1-(6-chloro-8-chromanyl)-1-hydroxyméthane carboximide d'éthyle

On ajoute goutte à goutte 9,29 g du produit de l'exemple précédent dans 15 ml d'éthanol à du chlorure d'hydrogène éthanolique saturé (250 ml) froid (0-5°C) en maintenant la température au-dessous de 10°C.

- 5 On agite le mélange à 0-5°C pendant 35 minutes, puis on évapore pour obtenir une huile. Par cristallisation dans un mélange d'éthanol et d'éther, on obtient le produit indiqué dans le titre 5,7 g ; point de fusion 125-127°C (décomposition) ; m/e 271/2697.

10

EXAMPLE 44

5-(6-chloro-8-chromanyl)oxazolidine-2,4-dione

- On met en suspension 5,4 g (18,6 mmoles) de produit de l'exemple précédent dans 250 ml de tétrahydrofurane, on refroidit la suspension au bain d'eau et de 15 glace et on ajoute 6,01 g (0,06 mole) de triéthylamine. On fait passer dans le mélange froid du phosgène pendant 30 minutes en agitant à la température ambiante pendant 1 heure, puis on verse le mélange dans 1 litre de glace pilée. Le mélange réactionnel refroidi est extrait avec 20 trois portions de chlorure de méthylène. Les extraits rassemblés sont lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate de magnésium et évaporés à sec. Le résidu est recristallisé dans du toluène en donnant le produit purifié indiqué dans le titre (3,28 g, point de fusion 170-172°C, m/e 269/267).

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{12}H_{10}O_4NCl$ :	53,84	3,77	5,23
Trouvé :	53,73	3,83	5,48

EXAMPLE 45

30 2-(6-fluoro-8-chromanyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 42, on convertit 3,2 g (0,0178 mole) de 6-fluorochromane-8-carbaldéhyde en le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile 4,51 g, m/e 279 ; spectre infrarouge 35  $(CHCl_2) 1498, 1205, 1066 \text{ cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 46Chlorhydrate de 1-(6-fluoro-8-chromanyl)-1-hydroxyméthane-carboximidate d'éthyle

En utilisant une durée de réaction d'une heure à 0-5°C, on utilise le mode opératoire de l'exemple 43 pour convertir le produit de l'exemple précédent (4,4 g) en le produit indiqué dans le titre 4,1 g ; point de fusion 124-126°C (décomposition) ; m/e 253.

EXEMPLE 4710 5-(6-fluoro-8-chromanyl)oxazolidine-2,4-dione

En suivant le mode opératoire de l'exemple 44, on convertit le produit de l'exemple précédent (3,9 g, 0,0134 mole) en le produit brut indiqué dans le titre. La matière solide brute est reprise dans de l'hydroxyde de sodium 1N et la solution est extraite avec deux portions d'éther. Le produit est reprécipité par addition lente de la phase aqueuse basique à de l'acide chlorhydrique 3N en excès. Par recristallisation dans le toluène, on obtient le produit purifié indiqué dans le titre 2,73 g ; point de fusion 174-176°C ; m/e 251.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{12}H_{10}O_4NF$ :	57,37	4,01	5,58
Trouvé :	57,74	3,91	5,40

EXEMPLE 4825 2-(5-chloro-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On dissout 900 mg (4,9 mmoles) de 5-chloro-2,3-dihydrobenzo[b]furane-7-carbaldéhyde dans 25 ml d'éther. On ajoute 20 mg d'iodure de zinc puis 970 mg (9,8 mmoles) de triméthylsilylcarbonitrile et on agite le mélange pendant 16 heures à la température ambiante, puis on le dilue avec 50 ml d'éther, on le lave avec trois portions de bicarbonate de sodium saturé et une portion de saumure, on le déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on le filtre et on l'évapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre sous la forme d'une huile 1,4 g ; m/e 283/281 ; spectre infrarouge ( $CHCl_3$ ) 1479, 1457, 1435, 1180, 866,  $848\text{ cm}^{-1}$ .

En suivant le même mode opératoire, on convertit le 5-fluoro-2,3-dihydrobenzo/*b*/furane-7-carbaldéhyde en 2-(5-fluoro-2,3-dihydro-7-benzo/*b*/furanyl-2-triméthylsiloxyéthanemitrile.

5

EXAMPLE 49

Chlorhydrate de 1-(5-chloro-2,3-dihydro-7-benzo/*b*/furanyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle

En suivant le mode opératoire de l'exemple 43, on convertit le composé indiqué dans le titre de l'exemple précédent (1,37 g) en le produit indiqué dans le titre du présent exemple. La matière solide initialement isolée est remise en suspension deux fois dans de l'éther pour obtenir le produit purifié (1,28 g ; point de fusion 149-152°C (décomposition) ; m/e 257/255 ; spectre infrarouge (KBr) 3162, 2875, 1650, 1524, 1458  $\text{cm}^{-1}$ ).

En suivant le même mode opératoire, on convertit le composé fluoré de l'exemple précédent en chlorhydrate de 1-(5-fluoro-2,3-dihydro-7-benzo/*b*/furanyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle.

20

EXAMPLE 50

5-(5-chloro-2,3-dihydro-7-benzo/*b*/furanyl)-oxazolidine-2,4-dione

En suivant le mode opératoire de l'exemple 44, on convertit le composé indiqué dans le titre de l'exemple précédent (1,1 g) en le produit indiqué dans le titre du présent exemple, recristallisé dans du toluène (630 mg ; point de fusion 197-199°C ; m/e 255/253 ; spectre infrarouge (KBr) 3084, 1833, 1810, 1746  $\text{cm}^{-1}$ ).

En suivant le même mode opératoire, on convertit l'analogue fluoro de l'exemple précédent en 5-(5-fluoro-2,3-dihydro-7-benzo/*b*/furanyl)oxazolidine-2,4-dione.

35

EXAMPLE 51

2-(3-méthyl-5-isoxazolyl)-2-triméthylsilyléthanemitrile

En suivant le mode opératoire de l'exemple 42, on convertit 3,4 g (0,032 mole) de 3-méthylisoxazole-5-carbaldéhyde en le produit indiqué dans le titre, que l'on

isole sous la forme d'une huile (6,5 g, pas de proton aldéhydique d'après la résonance magnétique nucléaire).

En suivant le même mode opératoire, on convertit l'isothiazole-5-carbaldéhyde en 2-(5-thiazolyl)-2-triméthylsilyl éthanenitrile et le 5-méthylisoxazole-3-carbaldéhyde (brevet japonais n° 62/17 572) en 2-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-2-triméthysilyl éthanenitrile.

#### EXEMPLE 52

##### Chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(3-méthyl-5-isoxazolyl)-méthanecarboximidate d'éthyle

Le produit indiqué dans le titre de l'exemple précédent (6,5 g) est dissout dans 50 ml de chlorure d'hydrogène éthanolique saturé froid et la solution est maintenue à 5°C pendant 16 heures. Le produit indiqué dans le titre est recueilli par filtration (3,3 g, point de fusion 119-121°C).

Par le même mode opératoire, on convertit les autres produits de l'exemple précédent en chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(5-isothiazolyl)méthanecarboximidate d'éthyle et en chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-méthanecarboximidate d'éthyle.

#### EXEMPLE 53

##### 5-(3-méthyl-5-isoxazolyl)oxazolidine-2,4-dione

En suivant le mode opératoire de l'exemple 44, on convertit le produit indiqué dans le titre de l'exemple précédent (2,2 g) en le produit indiqué dans le titre du présent exemple. Après désactivation dans la glace pilée, on extrait le produit à l'éther, on déshydrate les extraits rassemblés et on les évapore pour obtenir une huile (1,4 g). Une autre extraction à l'acétate d'éthyle suivie d'une évaporation donne une quantité additionnelle d'huile (0,4 g). Les huiles sont rassemblées et réparties entre 25 ml d'hydroxyde de sodium 1N et 25 ml d'éther. La phase aqueuse basique est séparée, acidifiée à l'acide chlorhydrique concentré et extraite avec 25 ml d'acétate d'éthyle. La phase d'extraction à l'acétate d'éthyle est rincée avec de l'eau, évaporée à sec, le

résidu est trituré avec de l'éther (146 mg, point de fusion 173-175°C).

Le produit de trituration à l'éther est évaporé à sec et le résidu est trituré avec de l'éther frais 5 (238 mg, point de fusion 175-177°C).

En suivant le même mode opératoire, on convertit les autres produits de l'exemple précédent en 5-(5-isothiazolyl)-oxazolidine-2,4-dione et en 5-(5-méthyl-3-isoxazolyl)-oxazolidine-2,4-dione.

10

#### EXAMPLE 54

##### 5-(5-chloro-2-éthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione

On met en suspension 125 mg de 5-(2-éthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione dans 100 ml d'eau et on dissout par chauffage à 56°C. On fait barboter du chlore dans la solution chaude pendant 30 minutes, période pendant laquelle la température s'abaisse lentement à 34°C et un précipité se forme. On purge le mélange réactionnel à l'azote pendant 30 minutes et on recueille le produit brut par filtration (161 mg, point de fusion 119-124°C). 15 Deux recristallisations dans un mélange d'éthanol et d'eau à 2:1 donnent le produit purifié indiqué dans le titre (24 mg ; point de fusion 145-147°C ; Rf 0,56 (acétate d'éthyle : chloroforme 1:1) ; m/e 2567).

En suivant le même mode opératoire et en utilisant du fluor à 10 % dans l'azote, on convertit la 25 5-(2-éthoxy-3-pyridyl)oxazolidine-2,4-dione en 5-(5-fluoro-2-éthoxy-3-pyridyl)-oxazolidine-2,4-dione.

#### EXAMPLE 55

##### 2-(3-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On ajoute goutte à goutte à un mélange de 1,92 g (20 mmoles) de 3-furaldéhyde et d'environ 100 mg d'iodure de zinc dans 25 ml d'éther, 4,74 g (48 mmoles) de triméthylsilylcarbonitrile. On agite le mélange pendant environ 16 heures à la température ambiante. On lave le mélange réactionnel successivement avec du bicarbonate de sodium saturé, de l'eau et de la saumure, on le déhydrate sur du sulfate anhydre de sodium, on le filtre et on l'évapore 35

sous vide pour obtenir 2,2 g de 2-(3-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile (résonance magnétique des protons ( $\text{CDCl}_3/\delta$  : 0,2 (s, 9H) ; 5,4 (s, 1H) ; 6,4 (m, 1H) ; 7,3 (m, 1H) ; 7,5 (m, 1H)).

5

EXEMPLE 56

Chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(3-furyl)-méthanecarboximidate d'éthyle

On dissout 1,0 g de 2-(3-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile dans 10 ml de chlorure d'hydrogène éthanolique saturé à 0-5°C. On maintient la solution résultante à environ 5°C pendant 16 heures. On concentre le mélange réactionnel à environ la moitié de son volume et on le dilue avec de l'éther. Par filtration avec lavage à l'éther, on obtient 746 mg de chlorhydrate de 15 1-hydroxy-1-(3-furyl)méthanecarboximidate d'éthyle (point de fusion 113-115°C; m/e 169).

EXEMPLE 57

5-(3-furyl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange 1,5 g (7,5 mmoles) de chlorhydrate de 20 1-hydroxy-1-(3-furyl)méthanecarboximidate d'éthyle avec 50 ml de tétrahydrofurane et 2,21 g (21,9 mmoles) de triéthylamine et on refroidit à 10°C. On fait barboter du phosgène dans le mélange réactionnel refroidi pendant 20 minutes. Après agitation du mélange pendant encore 25 30 minutes, on y fait passer de l'azote pendant 10 minutes. On verse le mélange réactionnel lentement dans 100 g de glace pilée. On extrait le produit dans deux portions d'éther et on isole le produit brut sous la forme d'une huile, par évaporation. On renvoie l'huile dans 5 ml d'hydroxyde de sodium 1N et on l'extract à l'éther. On acidifie la phase aqueuse basique et on l'extract à l'éther frais. On isole le produit sous la forme d'une substance solide gommeuse (600 mg) par évaporation de la dernière phase d'extraction à l'éther. Par trituration avec du 35 chloroforme, on obtient la 5-(3-furyl)oxazolidine-2,4-dione purifiée (109 mg ; point de fusion 86-88°C ; m/e 167).

Par addition d'hexane au produit de trituration au chloroforme, on obtient une seconde récolte de produit (66 mg ; point de fusion 86-88°C, m/e 167).

Analyse :

	C %	H %	N %
5 Calculé pour $C_7H_5O_4N$ :	50,31	3,01	8,38
Trouvé :	49,97	3,13	8,37

EXEMPLE 58

2-(5-chloro-2-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On dissout 2,7 g (21 mmoles) de 5-chloro-2-furaldéhyde dans 30 ml d'éther. On ajoute 6,3 ml (50 mmoles) de triméthylsilylcarbonitrile et environ 50 mg d'iodure de zinc et on agite le mélange pendant 1,5 heure à la température ambiante, une chromatographie sur couche mince (hexane:acétate d'éthyle 8:1) indiquant alors que la réaction est totale. Par concentration à sec, on obtient 5,5 g de 2-(5-chloro-2-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile sous la forme d'une huile. Résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta : 0,3 (s, 9H) ; 5,4 (s, 1H) ; 6,1 (d, 1H) ; 6,5 (d, 1H).

EXEMPLE 59

Chlorhydrate de 1-(5-chloro-2-furyl)-1-hydroxyméthane-carboximide d'éthyle

On dissout 2,3 g de 2-(5-chloro-2-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile dans du chlorure d'hydrogène éthanolique saturé (25 ml) à 0°C. On maintient la solution pendant 2,5 heures à environ 5°C puis on la concentre pour obtenir une huile. Par trituration avec 20 ml d'éther, on obtient le chlorhydrate de 1-(5-chloro-2-furyl)-1-hydroxyméthane-carboximide d'éthyle (1,2 g ; point de fusion 112-114°C ; m/e 203).

EXEMPLE 60

5-(5-chloro-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione

On met en suspension 1,2 g (5 mmoles) de chlorhydrate de 1-(5-chloro-2-furyl)-1-hydroxyméthane-carboximide d'éthyle dans 50 ml de tétrahydrofurane et on refroidit au bain de glace. Après l'addition de 2,1 ml (15 mmoles) de triéthylamine, on fait barboter du phosgène dans le mélange

réactionnel pendant 20 minutes en maintenant la température à 10-20°C. On fait passer de l'azote dans le mélange et on le verse lentement dans 100 ml de glace pilée. Le mélange réactionnel refroidi est extrait avec 5 100 ml d'éther et l'éther est réextrait à la saumure et concentré en une huile. L'huile est reprise dans 15 ml d'éther frais, la solution est clarifiée et extraite avec 10 ml d'hydroxyde de sodium 1N. L'extrait basique est acidifié avec de l'acide chlorhydrique concentré et 10 le produit est extrait dans l'acétate d'éthyle. Après réextraction à l'eau, la phase d'acétate d'éthyle est concentrée en une huile (550 mg). Une portion de cette huile (500 mg) est chromatographiée sur environ 50 ml de gel de silice, l'éluant utilisé consistant en un 15 mélange hexane:acétate d'éthyle à 5:1 contenant 5 % d'acide acétique. La colonne est concentrée par chromatographie sur couche mince (même éluant). Les dernières fractions éluées contenant le produit sont rassemblées, évaporées à sec et triturées à l'hexane en donnant 177 mg 20 de 5-(5-chloro-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione fondant à 112-114°C ; m/e 201 ; Rf 0,25 (hexane:acétate d'éthyle 5:1 avec 5 % d'acide acétique).

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_7H_4O_4NCl$	41,71	2,00	6,95
25 Trouvé :	41,80	2,21	6,77

#### EXEMPLE 61

##### 2-(5-bromo-2-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On dissout 1,1 g (6 mmoles) de 5-bromo-2-furaldéhyde dans 50 ml d'éther. On ajoute une quantité 30 catalytique (environ 50 mg) d'iodure de zinc, puis on ajoute goutte à goutte 746 mg (1,2 équivalent) de triméthylsilylcarbonitrile. On contrôle la réaction par spectroscopie infrarouge (disparition d'une absorption carbonylique caractéristique) et par résonance magnétique 35 des protons (disparition d'un pic caractéristique des protons aldéhydiques). Après 60 minutes à la température ambiante, on lave le mélange réactionnel avec du bicarbo-

nate de sodium saturé, deux fois avec de l'eau et finalement avec de la saumure, on le déhydrate sur du sulfate anhydre de sodium et on l'évapore pour obtenir le 2-(5-bromo-2-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile 5 sous la forme d'une huile  $\sqrt{1,2}$  g ; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\delta$  : 0,3 (s, 9H) ; 5,6 (s, 1H) ; 6,4 (d, 1H) ; 6,6 (d, 1H) $\sqrt{7}$ .

EXEMPLE 62

10 Chlorhydrate de 1-(5-bromo-2-furyl)-1-hydroxyméthane-carboximidate d'éthyle

En suivant le mode opératoire de l'exemple 55, à la différence qu'on ne concentre pas le mélange réactionnel avant l'addition d'éther, on convertit 1,2 g de 2-(5-bromo-2-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile 15 en chlorhydrate de 1-(5-bromo-2-furyl)-1-hydroxyméthane-carboximidate d'éthyle (480 mg ; point de fusion 120-122°C, m/e 247, 249). Une seconde récolte moins pure (235 mg, point de fusion 104-106°C) est recueillie par évaporation de la liqueur-mère et trituration du résidu 20 avec de l'éther.

EXEMPLE 63

5-(5-bromo-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione

On convertit 982 mg (3,4 mmoles) de chlorhydrate de 1-(5-bromo-2-furyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate 25 d'éthyle en 5-(5-bromo-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione  $\sqrt{126}$  mg, point de fusion 126-129°C, m/e 245, 247, Rf 0,2 (hexane:acétate d'éthyle à 5:1 avec 5 % d'acide acétique) $\sqrt{7}$  par le mode opératoire de l'exemple 57.

EXEMPLE 64

30 2-(3-bromo-2-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

En suivant le mode opératoire de l'exemple 55, on fait réagir 1,75 g (10 mmoles) de 3-bromo-2-furaldéhyde dans 50 ml d'éther avec 8,8 ml (70 mmoles) de triméthylsilylcarbonitrile en présence d'environ 35 100 mg d'iodure de zinc. A la fin de la période de réaction de 16 heures, l'éther surnageant est séparé par

décantation de la matière solide et évaporé à sec en donnant le 2-(3-bromo-2-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile  $\sqrt{3}$  g,  $R_f$  0,7 (hexane : acétate d'éthyle 3:1).

EXEMPLE 65

5 Chlorhydrate de 1-(3-bromo-2-furyl)-1-hydroxyméthane-carboximidate d'éthyle

On dissout 6,8 g de 2-(3-bromo-2-furyl)-2-triméthoxysilyléthanenitrile dans 70 ml de chlorure d'hydrogène éthanolique saturé à  $0^\circ\text{C}$  et on maintient la 10 solution à environ  $5^\circ\text{C}$  pendant 2 heures. Par concentration à sec et trituration avec de l'acétone, on obtient le chlorhydrate de 1-(3-bromo-2-furyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle  $\sqrt{4,4}$  g, point de fusion  $117-119^\circ$  (décomposition).

15 EXEMPLE 66

5-(3-bromo-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione

En suivant le mode opératoire de l'exemple 60, à la différence qu'on fait barboter du phosgène dans le mélange réactionnel entre 0 et  $10^\circ\text{C}$ , on convertit 4,4 g 20 de chlorhydrate de 1-(3-bromo-2-furyl)-1-hydroxyméthane-carboximidate d'éthyle en 847 mg de 5-(3-bromo-2-furyl)-oxazolidine-2,4-dione purifiée (point de fusion  $128-130^\circ\text{C}$ ;  $R_f$  0,20 (hexane : acétate d'éthyle à 5:1 contenant 5 % d'acide acétique).

25	<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
	Calculé pour $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_4\text{NBr}$ :	34,16	1,63	5,69
	Trouvé :	34,30	1,88	5,67

EXEMPLE 67

2-(2-furyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

30 On refroidit à  $0-5^\circ\text{C}$ , 24 g (0,25 mole) de 2-furaldéhyde, on ajoute 500 mg d'iodure de zinc et on agite le mélange. On ajoute goutte à goutte 30 ml de triméthylsilylcarbonitrile. On laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante et on agite pendant 35 environ 64 heures à la température ambiante. On dilue le mélange réactionnel avec du chlorure de méthylène, on l'extract deux fois avec du bicarbonate de sodium saturé, on le déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on

le traite avec du carbone activé, on le filtre et on l'évapore pour obtenir le 2-(2-furyl)-2-triméthylsiloxy-éthanenitrile sous la forme d'une huile [36 g, 74 % ; résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta : 0,2 5 (s, 9H) ; 5,6 (s, 1H) ; 6,4 (m, 1H) ; 6,6 (m, 1H) ; 7,4 (d, 1H)].

#### EXEMPLE 68

##### 1-(2-furyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle

En suivant le mode opératoire de l'exemple 56, 10 on fait réagir 15 g de 2-(2-furyl)-2-triméthylsiloxy-éthanenitrile avec du chlorure d'hydrogène éthanolique saturé, à la différence qu'on utilise une durée de réaction d'environ 2 heures. On isole le produit brut par évaporation du mélange réactionnel jusqu'à l'obtention d'une huile. On partage l'huile entre 400 ml de 15 chloroforme et du bicarbonate de sodium saturé. On lave le chloroforme deux fois avec du bicarbonate de sodium saturé frais, une fois avec de la saumure, on le déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on le filtre et on le concentre pour obtenir 10,6 g (81 %) de 1-(2-furyl)- 20 1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle sous la forme d'une huile [résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta : 1,3 (t, 3H) ; 4,1 (q, 2H) ; 5,1 (s, 1H) ; 4,8-5,2 (m, 1H) ; 6,3 (m, 2H) ; 7,3 (d, 1H)].

#### EXEMPLE 69

##### 5-(2-furyl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 10,5 g (6,2 mmoles) de 1-(2-furyl)- 30 1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle dans 125 ml de tétrahydrofurane sous agitation et on refroidit la solution à 0-5°C. On ajoute 12,5 g (0,124 mole) de triéthylamine et on fait passer du phosgène pendant 35 minutes dans la solution froide, on la laisse se réchauffer à la température ambiante et on agite pendant encore 16 heures. On verse lentement le mélange réactionnel 35 dans 1 litre d'eau et de glace. On extrait le produit dans trois portions d'acétate d'éthyle. On rassemble les

extraits et on extrait le produit dans quatre portions d'hydroxyde de sodium 1N. Les extraits aqueux rassemblés sont acidifiés avec de l'acide chlorhydrique 6N et le produit est extrait dans quatre portions de chloroforme.

- 5 Les extraits chloroformiques rassemblés sont déshydratés sur du sulfate anhydre de magnésium, traités avec du carbone activé, filtrés et évaporés en donnant le produit brut sous la forme d'une huile (2,1 g). Par chromatographie sur colonne de 100 g de gel de silice avec comme éluant 10 un mélange de chloroforme et d'acétate d'éthyle à 2:1, en fractions de 10 ml contrôlées par chromatographie sur couche mince, on obtient par évaporation des fractions 15 36-48, la 5-(2-furyl)oxazolidine-2,4-dione purifiée (281 mg ; point de fusion 99-102°C ; m/e 167). Par recristallisation dans le toluène, on obtient un produit davantage purifié (235 mg, point de fusion 101-103°C).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_7H_5O_4N$ :	50,31	3,02	8,38
Trouvé :	50,41	3,25	8,28

20

#### EXEMPLE 70

#### 5-hydroxy-5-(3-méthoxy-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione

On mélange 3,5 g de 3-méthoxyfurane (pureté d'environ 50 %, venant de la préparation 10), de l'alloxane hydraté /4,8 g de 5,5-dihydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione/ et 75 ml d'éthanol et on chauffe le mélange au reflux pendant une heure. On laisse refroidir le mélange réactionnel à la température ambiante et on le concentre à sec. Par trituration du résidu avec 25 ml d'eau, on obtient 1,9 g de 5-hydroxy-5-(3-méthoxy-2-furyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione fondant à 120-130°C en se décomposant (m/e 240).

#### EXEMPLE 71

#### 5-(3-méthoxy-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione

35 On agite 1,7 g de 5-hydroxy-5-(3-méthoxy-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione avec 14 ml (14 mmoles) d'hydroxyde de sodium 1N pendant 20 minutes. On

acidifie le mélange réactionnel avec de l'acide acétique et on extrait le produit dans l'acétate d'éthyle, puis on l'isole sous la forme brute par évaporation jusqu'à l'obtention d'une huile. Par chromatographie sur environ 5 100 ml de gel de silice, que l'on contrôle par chromatographie sur couche mince, on obtient 470 mg de 5-(3-méthoxy-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione (point de fusion 102-104°C,  $R_f$  0,6 (hexane : acétate d'éthyle à 1:1 avec 5 % d'acide acétique).

10

EXEMPLE 722-(5-phényl-2-thiényle)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On fait réagir 0,9 g de 5-phényl-2-thénaldéhyde dans 35 ml d'éther avec 1 ml de triméthylsilylcarbonitrile en présence d'environ 50 mg d'iodure de zinc. Après agitation pendant une heure à la température ambiante, la chromatographie sur couche mince indique que la réaction est achevée. Par évaporation à sec, on obtient 1,65 g de 2-(5-phényl-2-thiényle)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile  $R_f$  0,5 (hexane:acétate d'éthyle 5:1 avec 5 % d'acide acétique).

20

EXEMPLE 73Chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(5-phényl-2-thiényle)-méthane-carboximide d'éthyle

On dissout 1,6 g de 2-(5-phényl-2-thiényle)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile dans 30 ml de chlorure d'hydrogène éthanolique saturé froid et on maintient la solution à 0-5°C pendant environ 17 heures. On évapore le mélange réactionnel à sec et on le triture avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir 0,9 g de chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(5-phényl-2-thiényle)-méthane-carboximide d'éthyle.  $\delta$  résonance magnétique des protons/DMSO/delta : 1,1 (3H) ; 4,0 (2H) ; 5,2 (1H) ; 6,5 (1H).

35

EXEMPLE 745-(5-phényl-2-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

On fait réagir 790 mg (2,6 mmoles) de chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(5-phényl-2-thiényle)méthane-carboximide d'éthyle et 1,4 ml (10 mmoles) de triéthyl-

amine avec du phosgène et on isole le produit conformément aux modes opératoires de l'exemple 12, à la différence que l'éluant utilisé dans la chromatographie est un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane à 2:1, et on obtient ainsi 172 mg de 5-(5-phényl-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione fondant à 233-235°C.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{13}H_9O_3NS$ :	60,23	3,50	5,40
Trouvé :	59,94	3,65	5,38

10

EXEMPLE 75

2-(2-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

En suivant le mode opératoire de l'exemple 67, on fait réagir 56,1 g (46,8 ml, 0,5 mole) de 2-thénal-déhyde pendant 16 heures avec 60 ml de triméthylsilyl-carbonitrile en présence d'iodure de zinc (environ 0,5 g) pour obtenir sous la forme d'une huile 92 g de 2-(2-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile [m/e 211 ; résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta : 0,2 (s, 9H) ; 5,8 (s, 1H) ; 6,9-7,5 (m, 3H) ].

20

EXEMPLE 76

1-hydroxy-1-(2-thiényl)méthanecarboximidate d'éthyle

On dissout 45 g de 2-(2-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile dans 450 ml d'éthanol absolu. On refroidit la solution à 0-5°C et on y fait passer du chlorure d'hydrogène pendant 40 minutes. On maintient le mélange à environ 5°C pendant 16 heures et on l'évapore à sec. On triture le résidu avec 4 portions de 200 ml d'éther, puis on le répartit entre 400 ml de chlorure de méthylène et du bicarbonate de sodium saturé. On lave 30 la phase organique deux fois avec du bicarbonate de sodium saturé, on la traite avec du carbone activé, on la filtre et on la concentre pour obtenir le 1-hydroxy-1-(2-thiényl)méthanecarboximidate d'éthyle sous la forme d'une huile qui se solidifie au repos [10 g ; résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta : 1,2 (t, 3H) ; 4,1 (q, 2H) ; 5,2 (s, 1H) ; 5,9 (s, 1H) ; 6,8-7,3 (m, 3H) ; 7,3-8,1 (s, 1H) ].

EXAMPLE 775-(2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione

- On dissout 10 g (5,4 mmoles) de 1-hydroxy-1-(2-thiényl)méthanecarboximidate d'éthyle et 15,1 ml (10,8 mmoles) de triéthylamine dans 100 ml de tétrahydrofuranne. On refroidit la solution à 0-5°C et on y fait passer du phosgène pendant 45 minutes. On continue d'agiter pendant encore 5 heures à 0-5°C. On verse le mélange réactionnel lentement sur 1500 ml de glace pilée.
- 10 On extrait le produit dans 1,1 litre d'acétate d'éthyle en trois portions. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle, on les extrait deux fois avec du bicarbonate de sodium saturé et une fois avec une solution de carbonate de sodium saturé et 15 d'eau à 1:1. Après avoir rassemblé les liqueurs de lavage au bicarbonate et au carbonate, on les acidifie à pH 1-2 avec de l'acide chlorhydrique 6N et on extrait le produit dans plusieurs portions d'éther. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'éther, on les lave 20 avec de la saumure, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on les traite avec du charbon activé, on les filtre et on les évapore pour obtenir le produit (3,0 g). Par recristallisation dans le toluène, on obtient 1,8 g de 5-(2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione (point de fusion 138-140°C, m/e 183).

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_7H_5NO_3S$ :	45,89	2,75	7,65
Trouvé :	45,99	2,87	7,62

EXAMPLE 7830 2-(3-méthyl-2-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

- En suivant le mode opératoire de l'exemple 67, on fait réagir 31,6 g (0,25 mole) de 3-méthyl-2-thénal-déhyde avec 30 ml de triméthylsilylcarbonitrile pendant 16 heures en présence de 500 mg d'iodure de zinc. On dilue le mélange réactionnel avec 200 ml de chlorure de méthylène, puis on l'isole comme indiqué dans l'exemple 13, et on obtient le 2-(3-méthyl-2-thiényl)-2-triméthylsiloxy-

éthanenitrile  $\sqrt{52}$  g, 93 % ; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3$ /delta : 0,2 (s, 9H) ; 2,3 (s, 3H) ; 5,7 (s, 1H) ; 6,8 (d, 1H) ; 7,25 (d, 1H).

EXAMPLE 79

5 1-hydroxy-1-(3-méthyl-2-thiényl)méthanecarboximide d'éthyle

On ajoute goutte à goutte 13 g de 2-(3-méthyl-2-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile à 100 ml d'éthanol froid, saturé de chlorure d'hydrogène en maintenant la température à 0-4°C. Après une heure à 0-4°C, on évapore le mélange réactionnel à sec. On triture le résidu trois fois avec des portions de 100 ml d'éther, puis on le répartit entre 300 ml de chlorure de méthylène et du bicarbonate de sodium saturé. La phase chlorométhylénique séparée est lavée avec deux portions additionnelles de bicarbonate de sodium saturé, déshydratée sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrée et évaporée, ce qui donne le 1-hydroxy-1-(3-méthyl-2-thiényl)méthanecarboximide d'éthyle (8,0 g, 69 % ; point de fusion 73-76°C ; m/e 199).

EXAMPLE 80

5-(3-méthyl-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 6,0 g (0,03 mole) de 1-hydroxy-1-(3-méthyl-2-thiényl)méthanecarboximide d'éthyle dans 75 ml de tétrahydrofurane et on refroidit la solution à 0-5°C. On ajoute 6,07 g (8,37 ml, 0,06 mole) de triéthylamine, on fait passer du phosgène dans la solution pendant 35 minutes et on la verse lentement dans un litre de glace et d'eau. On extrait le produit dans trois portions d'acétate d'éthyle. On rassemble les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle et on extrait le produit dans quatre portions de bicarbonate de sodium saturé. Les extraits aqueux rassemblés sont acidifiés avec de l'acide chlorhydrique 6N et le produit est réextrait dans trois portions d'acétate d'éthyle frais. Les extraits organiques frais rassemblés sont déshydratés sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrés et évaporés

en donnant le produit sous la forme d'une huile (2,4 g, 41 %) qui cristallise par grattage. Par recristallisation dans du toluène, on obtient 1,84 g de 5-(3-méthyl-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione purifiée (rendement 5 global 31 % ; point de fusion 119-121°C, m/e 197).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_8H_7O_3NS$ :	48,72	3,58	7,10
Trouvé :	48,65	3,58	7,01

On obtient une seconde récolte de produit 10 (0,63 g) par extraction des phases initiales d'extraction à l'acétate d'éthyle avec trois portions d'hydroxyde de sodium 1N, puis on poursuit l'isolement comme indiqué ci-dessus.

#### EXEMPLE 81

##### 15 2-(5-méthyl-2-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On mélange 25 g (0,2 mole) de 5-méthyl-2-thénaïdhyde, 266 mg d'iodure de zinc et 100 ml d'éther et on agite le mélange à la température ambiante. On ajoute goutte à goutte 23,5 g (0,24 mole) de triméthylsilyl-carbonitrile et on agite le mélange réactionnel pendant encore 2 heures. On le dilue avec 100 ml d'éther, on le lave avec deux portions de 50 ml de bicarbonate de sodium à 5 %, puis avec deux portions de 25 ml de saumure, on le déhydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on filtre et on évapore à sec pour obtenir 42 g de 2-(5-méthyl-2-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile. résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta : 0,2 (s, 9H) ; 2,2 (s, 3H) ; 5,6 (s, 1H) ; 6,6-7,4 (m, 2H).

#### EXEMPLE 82

##### 30 Chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(5-méthyl-2-thiényl)méthane carboximidate d'éthyle

En refroidissant à 0-5°C, on sature de chlorure d'hydrogène 550 ml d'éthanol. On dissout par portions 42 g de 2-(5-méthyl-2-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthane-nitrile et on maintient la solution à 0°C pendant 2,5 heures. On évapore le mélange réactionnel à sec et on

triture le résidu avec de l'éther de diéthyle pour obtenir le chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(5-méthyl-2-thiényle)-méthanecarboximidate d'éthyle /33 g ; point de fusion 122-123 °C, résonance magnétique des protons/DMSO/ 5 delta : 1,1-1,6 (3H) ; 2,5 (3H) ; 4,6 (2H) ; 5,9 (1H) ; 6,6-7,2 (2H)7.

EXEMPLE 83

5-(5-méthyl-2-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

On mélange 10 g (0,042 mole) de 1-hydroxy-1-10 (5-méthyl-2-furyl)méthanecarboximidate d'éthyle avec 14,1 g (0,14 mole) de triéthylamine dans 250 ml de tétrahydrofurane et on refroidit le mélange à 0-5 °C. On fait passer du phosgène pendant 30 minutes dans le mélange réactionnel froid, on le laisse se réchauffer 15 à la température ambiante et on le verse par portions sur environ 275 ml de glace pilée. On extrait le produit dans deux portions de 200 ml d'acétate d'éthyle. On rassemble les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle et on les extrait avec deux portions de 150 ml d'hydroxyde 20 de sodium 1N. Les extraits aqueux rassemblés sont acidifiés à l'acide chlorhydrique puis extraits avec deux portions de 250 ml d'acétate d'éthyle frais. Les derniers extraits organiques rassemblés sont déshydratés sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrés et évaporés en donnant 7,2 g 25 de 5-(5-méthyl-2-thiényle)oxazolidine-2,4-dione. Par recristallisation dans un mélange de chloroforme et d'hexane, on obtient le produit purifié (910 mg ; point de fusion 108-109 °C ; m/e 197).

EXEMPLE 84

30 2-(5-chloro-2-thiényle)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile  
On mélange 5 g (34 mmoles) de 5-chlorothénaldéhyde avec 50 mg d'iodure de zinc et 30 ml d'éther de diéthyle et on refroidit le mélange à 0 °C. On ajoute goutte à goutte 4,04 g (40 mmoles) de triméthylsilylcarbonitrile 35 et on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, puis on l'agite pendant 4 heures. On ajoute d'autres portions égales de triméthylsilyl-

carbonitrile et d'iodure de zinc et on agite le mélange réactionnel pendant encore 16 heures. On le dilue à l'éther, on le lave avec deux portions de 30 ml de bicarbonate de sodium à 5 %, on le lave une fois avec

5 30 ml de saumure, on le déhydrate sur du sulfate anhydre de magnésium et on l'évapore pour obtenir 4,0 g de 2-(5-chloro-2-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile sous la forme d'une huile /résonance magnétique des protons/  $\text{CDCl}_3/\delta$  : 0,3 (s, 9H) ; 5,7 (s, 1H) ; 7,0 (q, 2H) 7.

10 En suivant le même mode opératoire, on transforme le 3-fluoro-2-thénaldéhyde, le 4-fluoro-2-thénaldéhyde, le 5-fluoro-2-thénaldéhyde, le 5-fluoro-3-thénaldéhyde /Gronowitz et Rosen, Chem. Ser. 1, pages 33-43 (1971) ; Chem. Abstracts 75, 20080c/7, le 4-fluoro-3-15 thénaldéhyde, le 4-méthoxy-3-thénaldéhyde et le 4-méthylthio-3-thénaldéhyde, respectivement, en 2-(3-fluoro-2-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile, 2-(4-fluoro-2-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile, 2-(5-fluoro-2-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile,

20 2-(5-fluoro-3-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile, 2-(4-fluoro-3-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile, 2-(4-méthoxy-3-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile, 2-(4-méthylthio-3-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile.

#### EXAMPLE 85

25 Chlorhydrate de 1-(5-chloro-2-thienyl)-1-hydroxyméthane-carboximide d'éthyle

On dissout 4 g de 2-(5-chloro-2-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile dans de l'éthanol absolu (100 ml). On refroidit la solution à 0-5°C et on la 30 sature de chlorure d'hydrogène. On maintient le mélange réactionnel pendant 16 heures à 0°C, on l'évapore à sec et on le triture avec de l'éther pour obtenir le chlorhydrate de 1-(5-chloro-2-thienyl)-1-hydroxyméthane-carboximide d'éthyle /3 g, résonance magnétique des protons/DMSO/ 35 delta : 1,2 (3H) ; 4,2 (2H) ; 5,3 (1H) ; 6,6 (1H) ; 6,9 (1H) ; 7,4 (1H) ; 8,4 (1H) 7.

En suivant le même mode opératoire, on convertit les autres nitriles de l'exemple précédent en chlorhydrate de 1-(3-fluoro-2-thienyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle, chlorhydrate de 1-(4-fluoro-2-thienyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle, chlorhydrate de 1-(5-fluoro-2-thienyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle, chlorhydrate de 1-(5-fluoro-3-thienyl)-1-hydroxyméthane-carboximidate d'éthyle, chlorhydrate de 1-(4-fluoro-3-thienyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle, chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(4-méthoxy-3-thienyl)méthanecarboximidate d'éthyle et chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(4-méthylthio-3-thienyl)méthanecarboximidate d'éthyle.

EXEMPLE 86

5-(5-chloro-2-thienyl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange 3,0 g (12 mmoles) de chlorhydrate de 1-(5-chloro-2-thienyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle et 4,0 g (39 mmoles) de triéthylamine dans 90 ml de tétrahydrofurane et on refroidit le mélange à 0°C. On fait passer du phosgène pendant 30 minutes dans la suspension, on la laisse se réchauffer à la température ambiante et on l'agit pendant 16 heures. On verse lentement le mélange réactionnel dans 100 ml de glace pilée et on extrait le produit dans deux portions de 100 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle, on les rince avec deux portions de 50 ml d'eau et une portion de 50 ml de chlorure de sodium saturé, on les déhydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on les filtre et on les évapore jusqu'à l'obtention d'une matière semi-solide (2,5 g). Par recristallisation dans le toluène, on obtient la 5-(5-chloro-2-thienyl)oxazolidine-2,4-dione purifiée (0,6 g, point de fusion 126-130°C).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_7H_4O_3NCIS$ :	38,64	1,84	6,44
35 Trouvé :	38,17	2,07	6,91

En suivant le même mode opératoire, on convertit les autres imino-éthers de l'exemple précédent.

en 5-(3-fluoro-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione, 5-(4-fluoro-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione, 5-(5-fluoro-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione, 5-(5-fluoro-3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione, 5-(4-fluoro-3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione, 5-(4-méthoxy-3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione, et 5-(4-méthylthio-3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione.

EXEMPLE 87

2-(4-bromo-3-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

10 On refroidit à 0-5°C 5,5 g (29 mmoles) de 4-bromo-3-thénaldéhyde dans 75 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 50 mg d'iodure de zinc, puis on ajoute goutte à goutte 3,47 g (35 mmoles) de triméthylsilylcarbonitrile en une période de 3 minutes. On laisse 15 le mélange se réchauffer à la température ambiante, on l'agit pendant 16 heures, on le lave deux fois avec du bicarbonate de sodium saturé, on le lave avec de la saumure, on le déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on le filtre et on l'évapore pour obtenir le 20 2-(4-bromo-3-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile sous la forme d'une huile (7,6 g, 90 %, m/e 291/289).

EXEMPLE 88

1-(4-bromo-3-thiényl)-1-hydroxyméthanecarboximidate

d'éthyle

25 On fait passer du chlorure d'hydrogène pendant 45 minutes dans 7,5 g de 2-(4-bromo-3-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile dans 200 ml d'éthanol, refroidi au bain de glace. Après 20 autres minutes à 0-5°C, on évapore le mélange réactionnel à sec et on le 30 triture avec de l'éther pour obtenir le chlorhydrate du produit sous la forme d'une matière solide hygroscopique. On reprend le sel dans un mélange de chlorure de méthylène et de bicarbonate de sodium saturé. La phase chlorométhénique séparée est lavée deux fois avec du bicarbonate de sodium saturé, lavée avec de la saumure, déshydratée sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrée et évaporée 35 en donnant 6,1 g (89 %) de 1-(4-bromo-3-thiényl)-1-hydroxy-

méthanecarboximide d'éthyle sous la forme d'une huile (m/e 265/263).

EXEMPLE 89

5-(4-bromo-3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione

5 On mélange 6,0 g (23 mmoles) de 1-(4-bromo-3-thiényl)-1-hydroxyméthanecarboximide d'éthyle et 5,15 g (51 mmoles) de triéthylamine dans 250 ml de tétrahydrofurane, on refroidit le mélange au bain d'eau et de glace et on y fait passer du phosgène pendant 35 minutes. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, on l'agit pendant 1,5 heure, on le verse lentement sur un litre de glace pilée et on extrait le produit dans trois portions de chlorure de méthylène. Les extraits chlorométhyléniques rassemblés 10 sont évaporés en donnant une huile qui cristallise par addition d'une petite quantité d'éther et d'hexane et qui est triturée dans environ 40 ml d'éther en donnant 3,4 g (56 %) de 5-(4-bromo-3-thiényl)oxazolidine-3,4-dione (point de fusion 158-161°C). Par recristallisation dans 15 40 ml de toluène, on obtient le produit purifié (2,51 g ; point de fusion 164-166°C ; m/e 263-261).

A titre de variante, la solution du dérivé de lithium de 3,4-dibromothiophène dans l'éther est amenée à réagir avec 1,05 équivalent d'alloxane, conformément 20 au mode opératoire de l'exemple 54, ce qui donne la 5-(4-bromo-3-thiényl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione. En suivant le mode opératoire de l'exemple 55, on convertit ce dernier composé en la 5-(4-bromo-3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione désirée.

EXEMPLE 90

2-(3-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On mélange et on agite 10 g (0,089 mole) de 3-thénaldéhyde, 120 mg d'iodure de zinc et 60 ml d'éther. On ajoute goutte à goutte en 10 minutes 10,6 g (0,107 mole) de triméthylsilylcarbonitrile et on agite le mélange réactionnel pendant 16 heures, on le dilue avec 60 ml d'éther, on le lave avec deux portions de 30 ml de bicar-

bonate de sodium à 5 %, on le lave avec 30 ml de saumure, on le déhydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on le filtre et on l'évapore pour obtenir 14,3 g de 2-(3-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile sous la forme 5 d'une huile /résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta : 0,2 (9H) ; 5,6 (1H) ; 7,0-7,5 (3H)7.

EXAMPLE 91

1-hydroxy-1-(3-thiényl)méthanecarboximidate d'éthyle

On dissout par portions à 0-5°C 14,3 g de 10 2-(3-thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile dans 500 ml d'éthanol, préalablement saturé de chlorure d'hydrogène à 0-5°C. On maintient la solution à 0°C pendant 16 heures et on isole le produit sous la forme du chlorhydrate par évaporation du mélange réactionnel à sec et 15 trituration du résidu avec de l'éther. On reprend le sel dans 400 ml de chloroforme et 100 ml de bicarbonate de sodium saturé. La phase chloroformique séparée est lavée avec une quantité additionnelle de 100 ml de bicarbonate de sodium saturé, lavée avec de la saumure, 20 déshydratée sur du sulfate de magnésium, filtrée et évaporée en donnant 12,5 g de 1-hydroxy-1-(3-thiényl) méthanecarboximidate d'éthyle /résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta : 1,0-1,3 (3H) ; 4,8-5,3 (2H) ; 5,0 (1H) ; 6,9-7,2 (3H), 7,3-8,0 (1H)7.

25 EXAMPLE 92

5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange 12,5 g (0,067 mole) de 1-hydroxy-1-(3-thiényl)méthanecarboximidate d'éthyle et 16,1 g (0,159 mole) de triéthylamine dans 600 ml de tétrahydrofurane 30 et on refroidit le mélange à 0°C. On fait passer du phosgène dans le mélange pendant 30 minutes, on laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante et on le laisse au repos pendant 16 heures. On le verse ensuite lentement dans 600 ml de glace et d'eau (moussage du phosgène en excès) et on l'extract deux fois avec des portions de 600 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits rassemblés sont lavés avec deux portions de 300 ml d'hydroxyde

de sodium 1N. Les extraits basiques rassemblés sont acidifiés à l'acide chlorhydrique et le produit est réextract dans deux portions fraîches de 300 ml d'acétate d'éthyle. Les extraits frais rassemblés sont déshydratés 5 sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrés et évaporés en donnant 8,0 g de matière solide. Par recristallisation dans du toluène chaud, on obtient la 5-(3-thiényl)-10 oxazolidine-2,4-dione purifiée (5,5 g, point de fusion 133-136°C). Une seconde recristallisation dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane améliore la purification (première récolte : 2,352 g ; point de fusion 136-138°C,  $\text{m/e}$  183 ; spectre infrarouge (KBr) : 5,5, 5,8 micromètres).

EXEMPLE 93

2-hydroxy-2-(3-thiényl)-acétate d'éthyle

15 On chauffe à 50-60°C 10 g (0,089 mole) de 3-thénaldéhyde et 13,8 g (0,133 mole) de bisulfite de sodium dans 152 ml d'eau pendant 2 heures pour former le produit d'addition du bisulfite *in situ*. On refroidit le mélange réactionnel à 5°C et on y ajoute 200 ml 20 d'acétate d'éthyle. On ajoute goutte à goutte en 30 minutes au système de deux phases sous agitation, 17,4 g (0,267 mole) de cyanure de potassium dans 75 ml d'eau. On réchauffe le mélange réactionnel à 20°C et on l'y maintient pendant une heure. On ajoute encore du cyanure de potassium 25 (5,7 g, 0,088 mole) et on agite le mélange pendant encore 10 minutes à 20°C. On sépare les phases et on lave la phase aqueuse avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Les phases d'acétate d'éthyle rassemblées sont lavées avec du chlorure de sodium saturé, ce qui donne une solution 30 propre de la cyanhydrine de 3-thénaldéhyde dans l'acétate d'éthyle.

On agite la solution de la cyanhydrine de 3-thénaldéhyde dans l'acétate d'éthyle à la température ambiante et on y ajoute 41,6 g (52,7 ml, 10 équivalents) 35 d'éthanol et 15,2 ml (0,182 mole) d'acide chlorhydrique concentré, et on fait refluer le mélange pendant 17 heures. On refroidit le mélange réactionnel à 25°C, on le

- lave avec 100 ml d'eau puis avec du bicarbonate de sodium saturé, jusqu'à pH > 7,0, on le déhydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on le traite avec du carbone activé, on le filtre et on l'évapore jusqu'à 5 l'obtention d'une huile (environ 11,5 g) qui, par addition de 46 ml de mélange de toluène et d'isooctane à 1:1, donne 7,4 g (45 %) de 2-hydroxy-2-(3-thiényle)-acétate d'éthyle cristallin fondant à 55-57°C.

EXAMPLE 94

10 2-hydroxy-2-(3-thiényle)acétamide

- On met en suspension 168 g (0,903 mole) de 2-hydroxy-2-(3-thiényle)acétate d'éthyle dans 420 ml (6,3 moles) d'hydroxyde d'ammonium 15N et on chauffe la suspension au reflux pendant 2,5 heures. La solution résultante est refroidie à 70°C et additionnée de 840 ml de toluène. On laisse refroidir le mélange réactionnel à 20°C et on le granule pendant une heure. Par filtration avec lavage au toluène, on obtient 105,9 g (75 %) de 2-hydroxy-2-(3-thiényle)acétamide fondant à 120-126°C.
- 15 20 On obtient une seconde récolte (10,3 g, point de fusion 114-120°C) en évaporant la phase aqueuse du filtrat à 50 ml et en granulant avec 100 ml de toluène. Par recristallisation des première et seconde récoltes dans l'acétate d'éthyle, on récupère 77-79 % de produit purifié (point de fusion 127-130°C).

EXAMPLE 95

5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

- En opérant à 25°C, on ajoute 10,0 g (0,064 mole) de 2-hydroxy-2-(3-thiényle)acétamide à une solution de 30 méthylate de sodium (10 g, 0,185 mole) et de carbonate de diéthyle (22,0 ml, 0,182 mole) dans 200 ml d'éthanol. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 3 heures, on le refroidit à 20°C et on le dilue lentement avec 100 ml d'eau. On chasse l'éthanol par évaporation 35 et on traite le résidu aqueux avec du carbone activé puis on le filtre. On dépose sur le filtrat une couche d'acétate d'éthyle et on ajuste le pH à 1,0 avec de

l'acide chlorhydrique concentré. On sépare la phase aqueuse et on la lave avec 100 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium. On chasse l'acétate d'éthyle par distillation sous vide avec déplacement par le toluène jusqu'à un volume final de 150 ml. La suspension résultante est chauffée au reflux (solution), refroidie à 0°C et filtrée en donnant 8,92 g (76,5 %) de 5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione fondant à 135-138°C.

#### EXEMPLE 96

##### Sel de sodium de la 5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 3,0 g (16,4 mmoles) de 5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione dans 60 ml d'acétate d'éthyle et 15 on traite la solution avec 300 mg de carbone activé. Après agitation à 20°C pendant 10 minutes, on filtre le mélange en lavant à l'acétate d'éthyle. On ajoute de l'hydroxyde de sodium méthanolique (3,78 N, 4,2 ml) et on laisse cristalliser le sel de sodium. Au bout d'environ 30 minutes, 20 on ajoute 0,3 ml d'eau. On granule la suspension pendant 30 minutes à la température ambiante, puis on la refroidit à 5°C et on la granule pendant encore 30 minutes. On obtient par filtration 3,37 g (95 %) de sel de sodium de 25 5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione sous la forme du monohydrate (point de fusion 208-210°C).

Analyse : C % H % N % O % S % Na % H<sub>2</sub>O %

Calculé pour

C<sub>7</sub>H<sub>4</sub>O<sub>3</sub>NSNa.H<sub>2</sub>O : 37,67 2,71 6,28 28,67 14,37 10,30 8,07

Trouvé : 37,35 3,03 6,24 27,83 14,33 10,76 8,30

30 On remplace l'hydroxyde de sodium par un équivalent d'hydroxyde de potassium, de diéthanolamine, de méglumine ou de pipérazine pour obtenir les sels correspondants. On chasse le solvant par évaporation ou bien on ajoute un non-solvant tel que l'éther ou 35 l'hexane, en quantité nécessaire pour faciliter la précipitation du produit.

On utilise les mêmes modes opératoires pour produire les sels acceptables du point de vue pharmaceutique des autres oxazolidine-2,4-diones de la présente invention.

5

EXEMPLE 972-(3-bromo-2-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On mélange 6 g (31 mmoles) de 3-bromo-2-thénal-déhyde et 50 mg d'iodure de zinc avec 180 ml de chlorure de méthylène. On ajoute goutte à goutte 4,0 g (5,2 ml, 10 41 mmoles) de triméthylsilylcarbonitrile. On agite le mélange réactionnel pendant 24 heures à la température ambiante, on le dilue avec 50 ml de chlorure de méthylène, on le lave avec 60 ml de bicarbonate de sodium à 5 % puis avec 50 ml de saumure, on le déshydrate sur du sulfate 15 anhydre de magnésium, on le filtre et on l'évapore pour obtenir 7,2 g de 2-(3-bromo-2-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile sous la forme d'une huile (m/e 291/289).

EXEMPLE 98Chlorhydrate de 1-(3-bromo-2-thienyl)-1-hydroxyméthane-carboximidate d'éthyle

On dissout à 0°C 7,0 g (24 moles) de 2-(3-bromo-2-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile dans 210 ml d'éthanol saturé à 0°C de chlorure d'hydrogène. Après agitation pendant 30 minutes à la même température, on 25 évapore le mélange réactionnel à sec. Par trituration du résidu solide avec de l'éther, on obtient 7,0 g de chlorhydrate de 1-(3-bromo-2-thienyl)-1-hydroxyméthane-carboximidate d'éthyle fondant à 120-122°C.

EXEMPLE 9930 5-(3-bromo-2-thienyl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange dans 250 ml de tétrahydrofurane 6,8 g (23 mmoles) de chlorhydrate de 1-(2-bromo-2-thienyl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle et 7,6 g (10,5 ml, 76 mmoles) de triéthylamine. On refroidit le 35 mélange à 0-5°C, on y fait passer du phosgène pendant 30 minutes, on le laisse réchauffer à la température ambiante, on l'agit pendant 16 heures et on le verse

lentement dans 300 ml de glace pilée. Le mélange réactionnel désactivé est extrait deux fois avec des portions de 200 ml de chloroforme. Les extraits chloroformiques rassemblés sont lavés avec 60 ml de saumure, déshydratés sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrés et évaporés en donnant une huile. L'addition d'hexane et d'éther donne un produit cristallin. Par recristallisation dans le toluène, on obtient la 5-(3-bromo-2-thiényle)oxazolidine-2,4-dione (2,25 g, point de fusion 138-139°C).

	C %	H %	N %	S %
10 Analyse :				
Calculé pour $C_7H_4O_3NSBr$ :	32,09	1,59	5,34	12,21

Trouvé :

	32,41	1,75	5,49	12,61
--	-------	------	------	-------

#### EXEMPLE 100

##### 5-(5-bromo-2-thiényle)-2-thioxooxazolidine-4-one

15 On mélange 7,9 g (0,123 mole) de cyanure de potassium et 10 g (0,104 mole) de thiocyanate de potassium dans 8,5 ml d'eau et on agite à 0°C. On ajoute 20 g (0,104 mole) de 5-bromo-2-thénaldéhyde, ce qui donne une suspension. On ajoute 50,7 ml d'acide chlorhydrique à 20 30 %, ce qui donne une huile. On dilue le mélange réactionnel avec 104 ml d'eau et on l'agit pendant 48 heures, période pendant laquelle une substance solide granulaire se forme. On recueille la matière solide par filtration et on la répartit entre du chloroforme et du bicarbonate de sodium à 5 %. On filtre le mélange et on sépare la phase aqueuse, on l'acidifie et on recueille par filtration le produit précipité. Par recristallisation dans le toluène, on obtient 2,08 g de 5-(5-bromo-2-thiényle)-2-thioxooxazolidine-4-one purifiée (point de fusion 119-30 120°C, m/e 279-277).

	C %	H %	N %
Analyse :			
Calculé pour $C_7H_4BrNO_2S_2$ :	30,23	1,95	5,04

Trouvé :

	30,54	1,72	5,26
--	-------	------	------

#### EXEMPLE 101

##### 35 5-(5-bromo-2-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 1,5 g de 5-(5-bromo-2-thiényle)-2-thioxooxazolidine-4-one dans 10 ml de mélange d'eau et d'éthanol à 1:1, à 50°C. On ajoute 7,0 ml de peroxyde

- d'hydrogène à 30 % à la solution sous agitation, qui devient légèrement trouble. On réduit la turbidité par l'addition de 1 ml d'éthanol. On chauffe le mélange à 70°C pendant 30 minutes, on le refroidit légèrement, on le dilue avec 100 ml d'eau et on l'extract au chloroforme. On lave l'extrait chloroformique avec deux portions de 50 ml de bicarbonate de sodium. Les extraits aqueux rassemblés sont clarifiés par filtration, acidifiés à l'acide chlorhydrique à pH 1,0 et filtrés en donnant 10 0,51 g (36 %) de 5-(5-bromo-2-thienyl)oxazolidine-2,4-dione (m/e 263/261, point de fusion 139-139,5°C).
- Analyse :
- |                                | C %   | H %  | N %  |
|--------------------------------|-------|------|------|
| Calculé pour $C_7H_4BrNO_3S$ : | 32,08 | 1,54 | 5,34 |
| Trouvé :                       | 32,16 | 1,69 | 5,47 |

15

EXEMPLE 1025-hydroxy-5-(3-méthoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione

- On dissout en chauffant dans 25 ml d'éthanol 2,4 g de 3-méthoxythiophène /produit brut préparé comme décrit dans Arkiv. Kemi. 12, 239-246 (1958) ; Chem. Abstr. 52, 20115d/ et 3,2 g d'hydrate d'alloxane. On ajoute 3 ml (3 mmoles) d'acide chlorhydrique 1N et on fait refluer le mélange pendant 3 minutes. On le laisse refroidir à la température ambiante et on le dilue avec 15 ml d'eau pour faire cristalliser davantage de produit. Par filtration et lavage avec un mélange d'éthanol et d'eau 1:1 puis lavage à l'eau, on obtient 1,5 g de 5-hydroxy-5-(3-méthoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione /point de fusion 190-210°C (décomposition) ; Rf 0,3 (hexane:acétate d'éthyle 1:1 avec 5 % d'acide acétique) ; m/e 256/.

EXEMPLE 1035-(3-méthoxy-2-thienyl)oxazolidine-2,4-dione

- On dissout 1 g de 5-hydroxy-5-(3-méthoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione dans 20 ml d'hydroxyde de sodium 1N et on agite la solution pendant

une heure. On acidifie le mélange, on le clarifie et on l'extract l'extrait deux fois avec des portions de 50 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle, on les rince à l'eau et on les 5 évapore à sec (0,5 g de matière solide). Par chromatographie sur environ 85 ml de gel de silice, que l'on contrôle par chromatographie sur couche mince, on obtient la 5-(3-méthoxy-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione (300 mg, point de fusion 156-158°C).

10 Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_8H_7O_4NS$ :	45,08	3,31	6,57
Trouvé :	45,21	3,39	6,47

EXEMPLE 104

5-hydroxy-5-(5-phényl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidine-

15 trione

On mélange 5,76 g (40 mmoles) de 2-phénylfurane avec 100 ml de tétrahydrofurane et on refroidit le mélange à -30°C. On ajoute goutte à goutte pendant 5 minutes du butyllithium dans l'hexane (2,3M, 19,1 ml) en maintenant la température entre -20 et -30°C. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, puis on le refroidit à nouveau à -30°C. On ajoute en 5 minutes 5,96 g (42 mmoles) d'alloxane sublimé dans 40 ml de tétrahydrofurane en maintenant là encore la température entre -20 et -30°C. On laisse à nouveau le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, puis on le refroidit à nouveau à 0°C et on y ajoute par portions, en 2-3 minutes, 50 ml d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange réactionnel désactivé est extrait avec 100 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait est filtré sur une couche de sulfate de magnésium anhydre et évaporé en donnant la 5-hydroxy-5-(5-phényl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione 30 (9,4 g, matière solide gommeuse,  $R_f$  0,75 (hexane:acétate d'éthyle 1:1/5 % d'acide acétique) contaminée avec de la matière de départ ( $R_f$  0,45)).

EXEMPLE 105

5-(5-phényl-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 0,7 g de 5-hydroxy-5-(5-phényl-2-furyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidinetrione dans 15 ml d'hydroxyde de sodium 1N, on agite à la température ambiante pendant 15 minutes, on extrait à l'acétate d'éthyle, on 5 acidifie légèrement avec environ 1 ml d'acide acétique cristallisante et on extrait avec 25 ml d'acétate d'éthyle. La dernière phase d'extraction à l'acétate d'éthyle est rincée avec environ 6,5 ml d'eau, filtrée sur une couche de sulfate de magnésium anhydre et évaporée 10 en donnant 100 mg de 5-(5-phényl-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione solide [point de fusion 216-218°C :  $R_f$  0,6 (hexane:acétate d'éthyle 1:1/5 % d'acide acétique)].

EXEMPLE 106

5-hydroxy-5-(5-méthyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidine-15 trione

On mélange 3,28 g (3,58 ml, 40 mmoles) de 2-méthylfurane avec 100 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel, purgé à l'azote, est refroidi à -30°C et il est additionné de butyllithium (19,1 ml, 2,3M dans l'hexane) en une période de 10 minutes, la température étant maintenue entre -20 et -30°C. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, puis on le ramène à -30°C. On ajoute goutte à goutte en 10 minutes de l'alloxane sublimé (5,96 g) 20 dans 40 ml de tétrahydrofurane, en maintenant la température entre -20 et -30°C. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, on le refroidit à 0°C et on y ajoute par portions 50 ml 25 d'acide chlorhydrique 1N en maintenant la température entre 0 et 5°C. On extrait le mélange réactionnel avec 100 ml d'acétate d'éthyle. On rince l'extrait avec 25 ml 30 d'eau, on le filtre sur une couche de sulfate de magnésium anhydre et on l'évapore pour obtenir 6,3 g de 5-hydroxy-5-(5-méthyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidine-35 trione solide (m/e 224).

EXEMPLE 107

5-(5-méthyl-2-furyl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 6,3 g de 5-hydroxy-5-(5-méthyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione dans 50 ml d'hydroxyde de sodium 1N et on agite à la température ambiante pendant 15 minutes. On extrait le mélange

5 réactionnel avec 50 ml d'acétate d'éthyle et on l'acidifie à l'acide acétique cristallisble. On extrait ensuite le produit dans de l'acétate d'éthyle frais (trois portions de 30 ml). Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate d'éthyle, on les filtre sur une

10 couche de sulfate de magnésium anhydre et on les évapore jusqu'à l'obtention d'une huile. On chromatographie l'huile sur 50 ml de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange hexane:acétate d'éthyle 1:1/5 % d'acide acétique. On contrôle la colonne par chromatographie sur

15 couche mince en utilisant le même éluant. Les fractions propres contenant le produit sont rassemblées, évaporées à sec et triturées avec de l'hexane (311 mg, point de fusion 135-138°C). Par recristallisation dans un mélange méthanol/eau, on obtient 142 mg de 5-(5-méthyl-2-furyl)

20 oxazolidine-2,4-dione purifiée (point de fusion 136,5-137,5°C).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_8H_7NO_4$ :	53,04	3,90	7,73
Trouvé :	52,82	4,03	7,65

25

EXEMPLE 1085-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidinetrione

On refroidit 40 ml d'éther d'isopropyle à -70°C. On ajoute en 10 minutes du butyllithium dans l'hexane (2,4M, 10 ml, 24 mmoles) en maintenant la température entre -70 et -60°C. On ajoute en 20 minutes 1,9 ml (20 mmoles) de 3-bromothiophène en maintenant la température entre -72 et -68°C. On agite le mélange pendant encore 30 minutes entre -72 et -70°C. On ajoute en 40 minutes 3 g (21 mmoles) d'alloxane sublimé dans 25 ml de tétrahydrofurane en maintenant la température entre -70 et -65°C. On continue d'agiter à cette température pendant 15 minutes. On retire le bain de refroidissement et on

- agite le mélange réactionnel pendant une heure à la température ambiante, puis on le refroidit à 5°C. On ajoute lentement 40 ml d'acide chlorhydrique 1N et on sépare la phase organique. On extrait la phase aqueuse
- 5 avec 35 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir rassemblé la phase organique et l'extrait, on les lave avec 10 ml d'eau, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de sodium et on les concentre pour obtenir 1,41 g (31 %) de 5-hydroxy-5-(3-thiényle)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidinetrione solide (m/e 226).
- 10

Lorsqu'on combine cette réaction dans le tétrahydrofurane avec addition inversée du 3-bromo-thiophène au butyllithium, en ajoutant immédiatement 0,5 équivalent d'hydrate d'alloxane au lieu d'un équivalent

15 d'alloxane anhydre, le produit obtenu consiste en un mélange de la trione ci-dessus et de 5-(3-bromo-2-thiényle)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione qui est convertie quant à elle en un mélange de 5-(3-bromo-2-thiényle)oxazolidine-2,4-dione et de 5-(3-thiényle)

20 oxazolidine-2,4-dione par le procédé de l'exemple 55.

#### EXEMPLE 109

##### 5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

- On dissout 1,16 g (5,1 mmoles) de 5-hydroxy-5-(3-thiényle)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidinetrione dans 11 ml (11 mmoles) d'hydroxyde de sodium 1N et on laisse reposer à la température ambiante pendant 15 minutes. On acidifie la solution à l'acide acétique et on laisse le produit cristalliser en 35 minutes. On obtient par filtration 480 mg (51 %) de 5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione fondant à 133-135°C. On obtient une autre récolte de produit en extrayant la liqueur-mère à l'acétate d'éthyle. On rince l'extrait avec de l'eau et on l'évapore à sec (80 mg, contaminé par de la matière de départ).

#### EXEMPLE 110

##### 5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidinetrione

On répète le mode opératoire détaillé de l'exemple 108 mais en remplaçant le 3-bromothiophène par le 3-bromo-

furanne (2,94 g, 1,8 ml, 20 mmoles) pour obtenir 1,62 g de 5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6 (1H,3H,5H) pyrimidinetrione (m/e 210) sous la forme d'une huile.

EXAMPLE 111

5 5-(3-furyl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 1,62 g de 5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6 (1H,3H,5H) pyrimidinetrione dans 15 ml d'hydroxyde de sodium 1N et on laisse reposer la solution pendant 15 minutes à la température ambiante, puis on l'extract avec 10 5 ml d'acétate d'éthyle. On acidifie la phase aqueuse à l'acide acétique cristallisble (environ 1,5 ml) et on extrait le produit dans 25 ml d'acétate d'éthyle. On rince l'extract avec 5 ml d'eau, on le filtre sur une couche de sulfate de sodium anhydre et on l'évapore pour obtenir le 15 produit brut sous la forme d'une huile (470 mg, m/e 167). Par cristallisation dans le chloroforme, on obtient 129 mg de 5-(3-furyl)oxazolidine-2,4-dione purifiée (point de fusion 88-90°C, m/e 167). On obtient une seconde récolte de plus bas point de fusion à partir de la liqueur-mère.

20 EXAMPLE 112

Cyanhydrine de 3-thénaldéhyde

On dissout 30,2 g (0,29 mole) de bisulfite de sodium dans 190 ml d'eau et on chauffe à 50°C. On ajoute 25 g (0,22 mole) de 3-thénaldéhyde et on maintient le 25 mélange réactionnel à 50-55°C pendant 35 minutes, période pendant laquelle tout passe en solution, sauf une petite quantité de matière solide gommeuse. On refroidit le mélange à 5°C et on dépose une couche de 190 ml d'éther isopropylique. En agitant, on ajoute goutte à 30 goutte en 20 minutes du cyanure de sodium (24,8 g, 0,25 mole) dans 190 ml d'eau, en maintenant la température au-dessous de 10°C. On continue d'agiter à la température ambiante pendant 1 heure. On sépare la phase organique et on extrait la phase aqueuse avec 300 ml d'éther iso- 35 propylique frais. Les extraits organiques rassemblés sont lavés à la saumure, déshydratés sur du sulfate anhydre

de magnésium, filtrés et concentrés en donnant la cyanhydrine de 3-thénaldéhyde sous la forme d'une huile (28,3 g, 92 %).

EXEMPLE 113

5 2-hydroxy-2-(3-thienyl)acétamide

On refroidit 0,5 ml d'acide formique dans un bain de glace et d'eau. On ajoute 1,0 g de cyanhydrine de 3-thénaldéhyde puis 0,5 ml d'acide chlorhydrique concentré. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une heure, on le verse sur de la glace pilée et on l'extract avec trois portions d'acétate d'éthyle. Les extraits rassemblés sont lavés avec de la saumure, déshydratés sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrés et concentrés en donnant une huile qui cristallise partiellement par grattage. Par recristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient 389 mg (35 %) de 2-hydroxy-2-(3-thienyl)acétamide fondant à 123-126°C ( $\eta/\text{C}$  157).

EXEMPLE 114

20 Esters méthylique/éthylique mixtes de l'acide 2-benzoyl-2-(3-thienyl)malonique

On ajoute par portions des esters mixtes d'acide 2-(3-thienyl)malonique du commerce (47 % d'ester de diéthyle, 43 % d'esters méthylique/éthylique, 10 % d'ester de diméthyle ; 11,4 g) à une dispersion d'hydrure de sodium dans l'huile (50 %, 2,4 g) en suspension dans 70 ml de toluène. On observe une réaction exothermique, la température s'élevant à 45°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à la température ambiante, puis refroidi au bain de glace et d'eau. On ajoute 8 g de peroxyde de benzoyle dans 100 ml de toluène en une période d'une heure, en maintenant la température à 10-20°C. On agite le mélange pendant 30 minutes à la température ambiante, on le dilue en y ajoutant goutte à goutte 50 ml d'eau (on observe un moussage initial) et finalement, on le dilue avec 50 ml d'éther. On sépare la phase organique, on la rince avec trois portions de 25 ml d'eau et on

l'évapore pour obtenir les esters méthylque/éthylique mixtes de l'acide 2-benzyloxy-2-(3-thiényle)-malonique sous la forme d'une huile (15,5 g contenant environ 1,2 g d'huile provenant de la dispersion d'hydrure de sodium).

EXEMPLE 115

5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 0,46 g (20 mmoles) de sodium dans 50 ml d'éthanol absolu. On ajoute à la solution chaude résultante d'éthylate de sodium (environ 60°C), des esters mixtes bruts d'acide 2-benzyloxy-2-(3-thiényle)-malonique (7 g, environ 20 mmoles, comme préparé dans l'exemple 60), puis de l'urée (1,2 g, 20 mmoles) en solution dans 20 ml d'éthanol chaud. On chauffe le mélange réactionnel au bain d'huile à 105-110°C pendant 4,5 heures. On refroidit le mélange réactionnel, on l'acidifie à l'acide chlorhydrique concentré et on l'extract avec de l'eau et on le concentre jusqu'à l'obtention d'une huile. Par trituration avec 20 ml de mélange d'éther et d'hexane à 1:1, on obtient 0,8 g de mélange de 5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione et de 5-benzyloxy-5-(3-thiényle)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidine-trione intermédiaire. Une portion de ce mélange (0,3 g) est dissoute dans 5 ml d'hydroxyde de sodium 1N et la solution est laissée au repos pendant 20 minutes à la température ambiante. Le mélange réactionnel est clarifié par filtration et acidifié à l'acide acétique pour précipiter 100 g de 5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione fondant à 136-138°C.

EXEMPLE 116

2-(3-benzo/b/thiényle)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On mélange 1,8 g (11 mmoles) de benzo/b thiophène-3-carbaldéhyde (J. Chem. Soc. C, pages 339-340 (1969)) et environ 100 mg d'iodure de zinc dans 35 ml d'éther. On ajoute goutte à goutte 1,98 g (20 mmoles) de triméthylsilylcarbonitrile. Au bout d'environ 1 heure,

on lave le mélange réactionnel successivement avec du bicarbonate de sodium saturé, de l'eau et de la saumure, on le déhydrate sur du sulfate anhydre de sodium, on le filtre et on l'évapore pour obtenir le 2-(3-benzo/b/thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile 2,5 g, huile, R<sub>f</sub> 0,7 (acétate d'éthyle:hexane à 1:2).

EXEMPLE 117

Chlorhydrate de 1-(3-benzo/b/thiényl)-1-hydroxyméthane-carboximidate d'éthyle

10 En refroidissant au bain de glace et d'eau, on dissout 2,3 g de 2-(3-benzo/b/thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile dans 10 ml de chlorure d'hydrogène éthanolique saturé et on maintient la solution pendant 16 heures à environ 5°C. On évapore le mélange réactionnel à sec et on le triture avec de l'éther pour obtenir le chlorhydrate de 1-(3-benzo/b/thiényl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle (2,2 g, point de fusion 128-131°C, m/e 235).

EXEMPLE 118

20 5-(3-benzo/b/thiényl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange 2,36 g (8,7 mmoles) de chlorhydrate de 1-(3-benzo/b/thiényl)-1-hydroxyméthanecarboximidate d'éthyle et 2,64 g (26 mmoles) de triéthylamine dans 50 ml de tétrahydrofurane et on refroidit le mélange à 10°C. On fait barboter du phosgène dans le mélange réactionnel refroidi pendant 30 minutes, puis on effectue une purge à l'azote pendant 10 minutes. On verse lentement le mélange réactionnel dans 100 ml de glace et on l'extract deux fois à l'éther. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'éther, on les rince à l'eau puis à la saumure, on les déhydrate sur du sulfate anhydre de sodium, on les filtre et on les évapore pour obtenir 1,7 g d'une substance solide gommeuse. On dissout ce produit brut dans de l'hydroxyde de sodium 1N, on lave la solution deux fois à l'éther et on l'acidifie à l'acide chlorhydrique 6N, ce qui donne 950 mg de 5-(3-benzo/b/thiényl)-oxazolidine-2,4-dione purifiée (point

de fusion 202-205°C, m/e 233).

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour C <sub>11</sub> H <sub>7</sub> O <sub>3</sub> NS :	56,64	3,02	6,00
Trouvé :	56,74	3,18	5,69

5

#### EXAMPLE 119

##### 2-(7-benzo/b thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

On dissout 1,3 g (8 mmoles) de benzo/b thiophène-7-carbaldéhyde [J. Org. Chem. 39, 2829 (1974)] dans 35 ml d'éther. On ajoute 1,5 ml (12 mmoles) de triméthylsilyl-carbonitrile et environ 50 mg d'iodure de zinc et on agite le mélange pendant une heure à la température ambiante, et à ce moment, la chromatographie sur couche mince indique que la transformation est terminée. On évapore le mélange réactionnel à sec, ce qui donne 2,2 g de 2-(7-benzo/b thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile sous la forme d'une huile [R<sub>f</sub> 0,6 (acétate d'éthyle: hexane 1:5/5 % d'acide acétique)].

#### EXAMPLE 120

##### Chlorhydrate de 1-(7-benzo/b thiényl)-1-hydroxyméthane-carboximide d'éthyle

En suivant le mode opératoire de l'exemple 112, on transforme 2,1 g de 2-(7-benzo/b thiényl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile, en utilisant 35 ml de chlorure d'hydrogène éthanolique saturé, en chlorhydrate de 1-(7-benzo/b thiényl)-1-hydroxyméthane-carboximide d'éthyle (1,1 g, point de fusion 120-122°C) après cristallisation dans l'acétone.

#### EXAMPLE 121

##### 5-(7-benzo/b thiényl)oxazolidine-2,4-dione

En suivant le mode opératoire de l'exemple 118, on fait réagir avec du phosgène 1,1 g (4 mmoles) de chlorhydrate de 1-(7-benzo/b thiényl)-1-hydroxyméthane-carboximide d'éthyle et 1,7 ml (12 mmoles) de triéthylamine. Le produit brut, isolé sous la forme d'une huile, est dissous dans 25 ml d'éther et le produit est extrait dans 50 ml d'hydroxyde de sodium 1N. L'extrait aqueux est acidifié à l'acide chlorhydrique concentré et le produit

est extrait dans de l'éther frais qui est rincé avec de l'eau et évaporé sous vide en donnant un résidu solide (670 mg). Ce résidu est recristallisé en donnant 0,45 g de 5-(7-benzo[b]thiényl)oxazolidine-2,4-dione fondant 5 à 130-132°C.

<u>Analyse :</u>	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{11}H_7O_3NS$ :	56,64	3,02	6,00
Trouvé :	56,42	3,18	5,91

EXEMPLE 122

10 5-hydroxy-5-(5-méthoxy-2-thiényl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione

On dissout 2,3 g (20 mmoles) de 2-méthoxythiophène dans 35 ml d'éther. En refroidissant, on ajoute goutte à goutte, en 15 minutes, du butyllithium dans l'hexane (2,4M, 15 9 ml, 21,6 mmoles), la température atteignant 35°C au cours de cette addition. On agite le mélange réactionnel pendant une heure à la température ambiante. Tout en maintenant la température entre -20 et -15°C, on ajoute en 10 minutes 3 g (21 mmoles) d'alloxane sublimé dans 20 20 ml de tétrahydrofurane. On laisse le mélange se réchauffer à la température ambiante, on l'agit pendant une demi-heure, on le refroidit à 5°C et on le désactive en y ajoutant 35 ml d'acide chlorhydrique 1N, par portions. On sépare la phase organique et on extrait la phase 25 aqueuse avec 25 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir rassemblé la phase et l'extrait organiques, on les rince à l'eau, on les concentre à sec et on les tritue avec de l'hexane pour obtenir 1,4 g de 5-hydroxy-5-(5-méthoxy-2-thiényl)-2,4,6(1H, 3H, 5H)-pyrimidinetrione solide (m/e 256).

30 EXEMPLE 123

5-(5-méthoxy-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 1,1 g de 5-hydroxy-5-(5-méthoxy-2-thiényl)-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione dans 10 ml d'hydroxyde de sodium 1N, on laisse la solution au repos 35 pendant 1,5 heure à la température ambiante, on l'extrait à l'éther, on l'acidifie à l'acide acétique, on la dilue avec 15 ml d'eau et on la filtre pour obtenir le produit

/567 mg, point de fusion 144-146°C (décomposition)7.

Par recristallisation dans un mélange d'acétone et d'hexane, on obtient la 5-(5-méthoxy-2-thienyl)oxazolidine-2,4-dione purifiée, en deux récoltes /487 mg, point de fusion 147-148°C (décomposition)7.

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_8H_7O_4NS$ :	45,08	3,31	6,57
Trouvé :	45,08	3,41	6,39

EXEMPLE 124

10 5-/5-(2-phényl-1,3-dioxolane-2-yl)-2-thienyl7-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione

On dissout à la température ambiante 3,26 g (14 mmoles) de 2-phényl-2-thienyl)-1,3-dioxolane dans 35 ml d'éther. On ajoute goutte à goutte en 15 minutes 15 du butyllithium dans l'hexane (2,4M, 6,25 ml, 15 mmoles), la température s'élevant à 33°C. On agite le mélange pendant 75 minutes à la température ambiante, puis on le refroidit. En maintenant la température entre -15 et -20°C, on ajoute goutte à goutte en 10 minutes, 2,13 g 20 (15 mmoles) d'alloxane sublimé, dans 20 ml de tétrahydrofuranne. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 30 minutes, on le refroidit à 5°C, on le désactive avec 35 ml d'acide chlorhydrique 1N, ajouté par petites portions, et on l'extract avec 25 ml d'acétate 25 d'éthyle. On rince la phase organique avec 15 ml d'eau, on la filtre sur une couche de sulfate de sodium anhydre et on l'évapore pour obtenir la 5-/5-(2-phényl-1,3-dioxolane-2-yl)thienyl7-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidinetrione 30 /huile,  $R_f$  0,25 (hexane:acétate d'éthyle 1:1/5 % d'acide acétique)7 contaminée par de la matière de départ ( $R_f$  0,8).

EXEMPLE 125

5-/5-(2-phényl-1,3-dioxolane-2-yl)-2-thienyl7-oxazolidine-2,4-dione

Le produit brut entier venant de l'exemple 35 précédent est repris dans 35 ml d'hydroxyde de sodium 1N et la solution est laissée au repos pendant 30 minutes. Après acidification, le produit est extrait dans de

l'éther d'isopropyle. L'extrait est rincé à l'eau et évaporé en donnant 0,40 g de 5-5-(2-phényl-1,3-dioxolane-2-yl)thiényl7-oxazolidine-2,4-dione ( $R_f$  0,65 (acétate d'éthyle:hexane 1:1/5 % d'acide acétique)7.

5

EXEMPLE 1265-(5-benzoyl-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione

On dissout 0,40 g de 5-5-(2-phényl-1,3-dioxolane-2-yl)-2-thiényl7-oxazolidine-2,4-dione dans 30 ml d'éther et on agite la solution avec 10 ml d'acide chlorhydrique 10 6N à la température ambiante pendant une heure. On ajoute 10 ml d'acétate d'éthyle, et on sépare la phase organique en l'évaporant à sec sous vide (0,388 g). Par chromatographie sur 50 ml de gel de silice, que l'on élue avec un mélange hexane:acétate d'éthyle 1:1/5 % d'acide acétique, et que 15 l'on contrôle par chromatographie sur couche mince, on obtient dans les premières fractions 0,22 g de 5-(5-benzoyl-2-thiényl)oxazolidine-2,4-dione purifiée (point de fusion 153-155°C, m/e 287).

Analyse :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_{14}H_9O_4NS$ :	58,52	3,16	4,87
Trouvé :	58,69	3,50	4,94

EXEMPLE 127Capsules de 5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange les ingrédients suivants en les 25 agitant pendant 30 minutes :

Sel de sodium monohydraté de	
5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione	30,46*
Lactose, anhydre, U.S.P.	14,05 g
Amidon de maïs, séché, U.S.P.	5,00 g
30 %) Equivalant à 25 g de substance active (acide libre non solvaté).	

On broie le mélange (plateau de 1,016 mm) et 35 on l'agit pendant encore 30 minutes. On ajoute du stéarate de magnésium et du laurylsulfate de sodium en mélange à 90/10 (1,00 g) et on agite le mélange pendant 20 minutes. On charge le mélange obtenu dans des capsules de gélatine n° 0 (poids de charge de 505 mg) de

manière à obtenir des capsules à 250 mg.

On utilise des capsules plus grandes pour préparer des capsules plus puissantes.

On utilise le même mode opératoire pour préparer 5 des capsules à 100 mg à partir des ingrédients suivants :

	Sal de sodium monohydraté de 5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione	12,18 g
	Lactose, anhydre, U.S.P.	32,32 g
	Amidon de maïs, séché, U.S.P.	5,00 g
10	Stéarate de magnésium/laurylsulfate (mélange à 90/10)	0,50 g

\*) Équivalent à 10 g d'ingrédient actif (acide libre non solvaté).

On utilise une plus faible quantité d'ingrédient actif dans le mélange pour préparer des capsules de plus faible puissance.

#### EXEMPLE 128

##### COMPRIMES

On prépare une base pour comprimés en mélangeant 20 les ingrédients suivants dans les proportions indiquées en poids :

	Saccharose, U.S.P.	80,3
	Fécule de manioc	13,2
	Stéarate de magnésium	6,5

25 On incorpore à cette base pour comprimés une quantité suffisante de sel de sodium monohydraté de 5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione pour former des comprimés contenant 50 mg, 100 mg ou 250 mg d'ingrédient actif (poids équivalent à l'acide libre). Le rapport du mélange 30 à la substance active se situe dans les limites de 1-0,167 à 1-1, par exemple aux extrêmes, 60,2 mg de sel de sodium monohydraté et 300 mg de mélange dans un comprimé à 50 mg ou 304,6 mg de sel de sodium monohydraté et 250 mg de mélange dans un comprimé à 250 mg.

#### EXEMPLE 129

##### PREPARATION INJECTABLE

On charge à sec dans des ampoules du sel de sodium de 5-(3-thiényl)oxazolidine-2,4-dione stérile de

manière que chaque ampoule contienne 670,1 mg de sel de sodium monohydraté (équivalent à 550 mg d'acide libre). Avant l'utilisation, on ajoute de l'eau stérile pour injectables (11 ml) et on agite le mélange par secousses 5 pour former une solution contenant 50 mg/ml de médicament actif, qui convient à l'injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée.

A titre de variante, on charge des ampoules par un procédé de lyophilisation. On introduit dans chaque 10 ampoule 2 ml d'une solution aqueuse stérile contenant 335 mg/ml de sel de sodium monohydraté. Les ampoules sont lyophilisées sur des plateaux.

EXEMPLE 130

3-éthoxycarbonyl-5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

15 Le sel de sodium monohydraté de 5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione est chassé de son eau par déshydration sous vide à température élevée (50-70°C). Le sel anhydre (2,05 g, 10 mmoles) est mis en suspension dans 35 ml de 1,2-dichloréthane. On ajoute 1,41 g (10 mmoles) 20 de chloroformate d'éthyle et on fait refluer le mélange pendant environ 2 heures. On laisse refroidir le mélange à la température ambiante, on sépare par filtration le chlorure de sodium formé comme sous-produit et on concentre le filtrat à sec pour obtenir la 3-éthoxycarbonyl- 25 5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione.

En remplaçant le chloroformate d'éthyle par une quantité équivalente de chlorure d'acétyle, de chlorure d'isobutyryle, de chlorure de N,N-diméthylcarbamoyle ou de chlorure de benzoyle, on obtient respectivement la 30 3-acétyl-5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione, la 3-isobutyroyl-5-(3-thiényle)-oxazolidine-2,4-dione, la 3-(N,N-diméthylcarbamoyl)-5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione et la 3-benzoyl-5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione.

EXEMPLE 131

35 3-acétyl-5-(3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

Procédé A

On mélange 1,83 g (10 mmoles) de 5-(3-thienyl)-oxazolidine-2,4-dione et 0,14 ml (10 mmoles) de triéthylamine avec 25 ml de 1,2-dichloréthane à la température ambiante. On ajoute goutte à goutte en quelques minutes, 5 0,72 ml (10 mmoles) de chlorure d'acétyle et on agite le mélange réactionnel pendant 3 heures. On évapore le mélange réactionnel à sec et on répartit le résidu entre du bicarbonate de sodium saturé et du chloroforme. La phase chloroformique est lavée à l'eau, puis à la saumure, 10 déshydratée sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrée et évaporée en donnant la 3-acétyl-5-(3-thienyl)-oxazolidine-2,4-dione.

Procédé B

On mélange 1,83 g (10 mmoles) de 5-(3-thienyl) 15 oxazolidine-2,4-dione et 1,14 ml (12 mmoles) d'anhydride acétique avec 20 ml de tétrahydrofurane et on agite pendant 40 heures. On évapore le mélange réactionnel à sec et on isole encore de la 3-acétyl-5-(3-thienyl)-oxazolidine-2,4-dione comme dans le procédé A.

20 Le même mode opératoire, mais avec remplacement de l'anhydride acétique par un équivalent de réactif consistant en l'acide acétoformique /solution d'anhydride acétique-formique dans l'acide acétique ; voir Blackwood et collaborateurs, J. Am. Chem. Soc. 82, 5194 (1960) /, 25 l'anhydride propionique ou l'anhydride benzofrique, permet la formation de la 3-formyl-5-(3-thienyl)oxazolidine-2,4-dione, la 3-propionyl-5-(3-thienyl)oxazolidine-2,4-dione et la 3-benzoyl-5-(3-thienyl)oxazolidine-2,4-dione correspondantes.

30

EXEMPLE 132

3-(N-méthylcarbamoyl)-5-(3-thienyl)oxazolidine-2,4-dione

On mélange 1,83 g (10 mmoles) de 5-(3-thienyl)-oxazolidine-2,4-dione et une goutte de triéthylamine dans 35 ml de 1,2-dichloréthane. On ajoute ensuite 0,58 ml (10 mmoles) d'isocyanate de méthyle et on agite le mélange réactionnel pendant 4 heures à la température ambiante.

On dilue le mélange réactionnel avec 35 ml de 1,2-dichloréthane, on le lave avec du bicarbonate de sodium saturé, puis de la saumure, on le déhydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on le filtre et on le concentre pour obtenir la 3-(N-méthyl)-5-(3-thiényle)-oxazolidine-2,4-dione.

EXEMPLE 133

3-(4-méthoxy-3-thiényle)-2-triméthylsiloxyéthanénitrile

En suivant le mode opératoire de l'exemple 55, 10 on transforme 2,6 g (18,3 mmoles) de 4-méthoxy-3-thénaldéhyde et 2,15 g (21,7 mmoles) de triméthylsilyl-carbonitrile dans 250 ml d'éther en présence de 50 mg d'iodure de zinc, en le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile (3,9 g, m/e 241).

EXEMPLE 134

Chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(4-méthoxy-3-thiényle)méthane-carboximide de méthyle

On maintient à 0-5°C au bain de glace 100 ml de chlorure d'hydrogène méthanolique saturé. Le produit indiqué dans le titre de l'exemple précédent (3,9 g) dans 20 ml de méthanol est ajouté goutte à goutte et le mélange est maintenu pendant une heure à 0-5°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec et le résidu est trittré avec de l'éther en donnant le produit indiqué dans le titre 2,76 g, point de fusion 94-99°C (décomposition). Par recristallisation dans un mélange de méthanol et d'éther, on obtient le produit purifié indiqué dans le titre 1,51 g ; point de fusion 112-114° (décomposition) ; m/e 201.

EXEMPLE 135

5-(4-méthoxy-3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

En suivant le mode opératoire de l'exemple 57, on fait réagir le produit de l'exemple précédent (1,3 g, 5,5 mmoles) et 1,7 g (17 mmoles) de triéthylamine dans 35 50 ml de tétrahydrofurane avec du phosgène pendant 30 minutes à 0-5°C. On agite le mélange réactionnel pendant environ 16 heures à la température ambiante. On verse

lentement le mélange réactionnel dans 500 ml de glace pilée et on l'extract avec trois portions de 50 ml de chloroforme. Les phases organiques rassemblées sont lavées à la saumure, déshydratées sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrées et concentrées à sec. Par recristallisation dans le toluène, on obtient le produit purifié indiqué dans le titre 1510 mg, point de fusion  $120-122^{\circ}\text{C}$  ; spectre infrarouge (KBr) 1377, 1732, 1767,  $1808\text{ cm}^{-1}$ .

	C %	H %	N %
10 Analyse :			
Calculé pour $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4\text{NS}$ :	45,06	3,31	6,57
Trouvé :	45,31	3,41	6,85

EXEMPLE 136

3-(4-éthoxy-3-thienyl)-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

15 En suivant le mode opératoire de l'exemple 55, on transforme 8,1 g (0,052 mole) de 4-éthoxy-3-thénal-déhyde et 6,13 g (0,062 mole) de triméthylsilylcarbonitrile dans 300 ml d'éther en présence de 50 mg d'iodure de zinc en 13 g de produit indiqué dans le titre, sous 20 la forme d'une huile visqueuse ; la résonance magnétique des protons révèle l'absence du proton aldéhydique.

EXEMPLE 137

Chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(4-éthoxy-3-thienyl)-méthane-carboximide d'éthyle

25 En utilisant l'éthanol à la place du méthanol mais en suivant par ailleurs le mode opératoire de l'exemple 134, on convertit le produit de l'exemple précédent (13 g) en le composé indiqué dans le titre 9,23 g, point de fusion  $126-128^{\circ}\text{C}$  (décomposition).

EXEMPLE 138

5-(4-éthoxy-2-thienyl)oxazolidine-2,4-dione

En utilisant une durée de passage du phosgène d'une heure à  $0-5^{\circ}\text{C}$ , puis une durée de réaction d'une heure à la température ambiante, on convertit le produit de l'exemple précédent (9,2 g) en le produit indiqué dans le titre. Pour isoler le produit, on verse le mélange réactionnel dans 1,5 litre de glace pilée et on l'extract

avec trois portions de 200 ml de chloroforme. On rassemble les phases organiques et on les extrait avec trois portions de 150 ml d'hydroxyde de sodium 1N. Les extraits basiques sont rassemblés, rincés avec 200 ml de chloroforme frais, réacidifiés avec de l'acide chlorhydrique 3N et extraits avec trois portions de 200 ml de chloroforme. Les trois derniers extraits organiques sont rassemblés, lavés avec de la saumure, déshydratés sur du sulfate de magnésium, filtrés et évaporés à sec et le résidu est cristallisé dans du toluène en donnant le composé indiqué dans le titre 4,06 g, point de fusion 144-146°C, m/e 227 ; spectre infrarouge (KBr) 1822, 1737, 1568  $\text{cm}^{-1}$ .

	C %	H %	N %
Calculé pour $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{NS}$ :	47,57	3,99	6,17
Trouvé :	47,18	4,04	6,06

La liqueur chloroformique de rinçage est réextrait avec trois portions de 150 ml d'hydroxyde de sodium 1N frais. Ces extraits basiques sont rassemblés et une quantité additionnelle de produit (980 mg, point de fusion 144-146°C) est recueillie de la même manière.

#### EXEMPLE 139

#### 2-4-(n-propoxy)-3-thienyl7-2-triméthylsiloxyéthanenitrile

En suivant le mode opératoire de l'exemple 55, 25 on transforme 3,1 g (18 mmoles) de 4-(n-propoxy)-3-thénaldéhyde et 2,28 g (2,9 ml, 23 mmoles) de triméthylsilylcarbonitrile dans 250 ml d'éther, en présence de 50 mg d'iodure de zinc, en le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile 4,6 g ; m/e 269 ; 30 spectre infrarouge ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 2936, 1558  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 140

#### Chlorhydrate de 1-hydroxy-1-4-(n-propoxy)-3-thienyl7-méthanecarboximidate d'éthyle

En utilisant une durée de réaction de 20 minutes 35 après la fin de l'addition, on utilise le mode opératoire de l'exemple 137 pour convertir le produit de l'exemple précédent (4,5 g) en le produit indiqué dans le titre du

présent exemple  $\sqrt{3},05$  g, point de fusion  $127-129^{\circ}\text{C}$  (décomposition).

EXEMPLE 141

5- $\sqrt{4}$ - (n-propoxy)-3-thiénylexazolidine-2,4-dione

5 En suivant le mode opératoire de l'exemple 135, on convertit le produit de l'exemple précédent  $\sqrt{2},8$  g, 0,01 mole $\sqrt{}$  en la 5- $\sqrt{4}$ - (n-propoxy)-3-thiénylexazolidine-2,4-dione recristallisée dans le toluène  $\sqrt{1},63$  g ; point de fusion  $134-136^{\circ}\text{C}$  ; m/e 241 ; spectre infrarouge 10 (KBr)  $1827, 1747, 1564 \text{ cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 142

2-(4-méthoxy-2-méthyl-3-thiényle)-2-triméthylsilylxyéthane-nitriie

15 En suivant le mode opératoire de l'exemple 55, on transforme 5,2 g (33,3 mmoles) de 4-méthoxy-2-méthyl-3-thénaldéhyde et 3,96 g (40 mmoles) de triméthylsilyl-carbonitrile dans 350 ml d'éther, en présence de 50 mg d'iodure de zinc, en le produit indiqué dans le titre que l'on isole sous la forme d'une huile visqueuse  $\sqrt{7},3$  g; 20 m/e 255 ; spectre infrarouge ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )  $1575, 1204, 1075 \text{ cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 143

Chlorhydrate de 1-hydroxy-1-(4-méthoxy-2-méthyl-3-thiényle)-méthanecarboximidate d'éthyle

25 On applique le mode opératoire de l'exemple 137 au produit de l'exemple précédent (7,2 g) pour former 5,8 g d'un mélange du composé indiqué dans le titre et de l'éthoxyéther correspondant (consistant d'après la résonance magnétique des protons en environ 40 % d'éther de méthyle et 60 % d'éther d'éthyle ; présentant les deux 30 valeurs m/e de 243 et de 229).

On reprend une portion de ce mélange (2,5 g) dans 100 ml de méthanol, on refroidit à  $0-5^{\circ}\text{C}$  et on fait passer du chlorure d'hydrogène pendant une heure. Après agitation pendant encore une heure à  $0^{\circ}\text{C}$ , on évapore le 35 mélange réactionnel pour obtenir une huile visqueuse. Par cristallisation dans l'éther, on obtient le produit indiqué dans le titre  $\sqrt{2},1$  g ; point de fusion  $123-125^{\circ}\text{C}$

(décomposition) ; m/e 229<sup>7</sup>.

L'imide de méthyle correspondant du produit indiqué dans le titre est obtenu par réaction directe du produit de l'exemple précédent avec du chlorure

- 5 d'hydrogène méthanolique, conformément au mode opératoire de l'exemple 134.

EXAMPLE 144

Chlorhydrate de 1-(hydroxy)-1-(4-éthoxy-2-méthyl-3-thiényle) méthancarboximide d'éthyle

- 10 On reprend une portion (2,5 g) des éthers mixtes de méthyle et d'éthyle des exemples précédents dans 100 ml d'éthanol et on refroidit à 0°C. On fait passer pendant une heure du chlorure d'hydrogène dans la solution froide, on agite pendant encore une heure à 0°C et on évapore
- 15 jusqu'à l'obtention d'une huile. On fait cristalliser l'huile par trituration avec de l'éther. Par remise en suspension dans l'éther, on obtient 2,07 g de produit indiqué dans le titre, fondant à 105-107°C en se décomposant (m/e 243).

20 EXAMPLE 145

5-(4-méthoxy-2-méthyl-3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

- En utilisant une durée de réaction de 3,5 heures à la température ambiante, mais en suivant par ailleurs le mode opératoire de l'exemple 57, on convertit le produit 25 de l'exemple 143 (2,0 g, 7,5 mmoles) en le produit indiqué dans le titre, recristallisé dans du toluène /0,52 g, point de fusion 179-181°C ; m/e 227 ; spectre infrarouge (KBr) 1820, 1750, 1727, 1583 cm<sup>-1</sup>.

EXAMPLE 146

30 5-(4-éthoxy-2-méthyl-3-thiényle)oxazolidine-2,4-dione

En suivant le mode opératoire de l'exemple précédent, on convertit le produit de l'exemple 144 (1,9 g) en le produit indiqué dans le titre /245 mg, point de fusion 136-138°C ; m/e 241 ; spectre infrarouge (KBr)

- 35 1824, 1743 cm<sup>-1</sup>.

EXAMPLE 147

5-hydroxy-(2,5-diméthyl-3-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidine-trione

On refroidit 35 ml d'éther d'isopropyle à -68°C. On ajoute du butyllithium (5 ml, 2,1M dans l'hexane, 10,5 mmoles) en laissant la température s'élever à -60°C. On ajoute ensuite goutte à goutte 1,2 ml (9 mmoles) de 2,5-diméthyl-3-iodofuranne [J. Am. Chem. Soc. 70, page 739 (1948)] en maintenant la température entre -65 et -68°C. Après agitation pendant une demi-heure à -68°C, on ajoute goutte à goutte en 30 minutes de l'alloxane anhydre (1,5 g, 10,6 mmoles) dissous dans 15 ml de tétrahydrofurane, en maintenant la température entre -65 et -60°C. On laisse le mélange réactionnel sous agitation se réchauffer à 0°C en 15 minutes, on y ajoute 25 ml d'acide chlorhydrique 1N et on sépare la phase organique. On extrait la phase aqueuse avec 20 ml d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées avec 10 ml d'eau et évaporées en donnant 1 g de produit indiqué dans le titre ( $R_f$  0,05, acétate d'éthyle:hexane 1:5/5 % d'acide acétique).

EXAMPLE 148

20 5-(2,5-diméthyl-3-furyl)oxazolidine-2,4-dione

On reprend le produit de l'exemple précédent (1 g) dans 10 ml d'hydroxyde de sodium 1N et on le laisse reposer pendant 15 minutes. On extrait la solution avec 5 ml d'acétate d'éthyle, on l'acidifie à l'acide acétique et on l'extract avec 25 ml d'acétate d'éthyle. L'extrait acide est rincé avec 5 ml d'eau et évaporé à sec (340 mg); on chromatographie la matière solide sur 50 ml de gel de silice en effectuant l'élution avec un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane à 1 : 1 et en contrôlant par chromatographie sur couche mince. Les fractions propres sont rassemblées, évaporées à sec et le résidu est recristallisé dans un mélange d'éther et d'hexane en donnant le produit purifié indiqué dans le titre [ $\bar{f}$  170 mg; point de fusion 144-145° ; m/e 195 ;  $R_f$  0,3 (acétate d'éthyle:hexane 1:5/5 % d'acide acétique) ;  $R_f$  0,55 (acétate d'éthyle : hexane 1:1)].

Analyse :Calculé pour  $C_9H_9O_4N$  :

Trouvé :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_9H_9O_4N$ :	55,38	4,65	7,18
Trouvé :	55,15	4,76	7,04

EXEMPLE 1495 5-hydroxy-5-(4-iodo-3-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidine-trione

On ajoute lentement 0,96 g (3 mmoles) de 3,4-diiodofuranne dans 5 ml d'éther à une solution froide (-65°C) de butyllithium (2 ml, 2,3M dans l'hexane, 4,6 mmoles) dans 15 ml d'éther. On agite le mélange réactionnel pendant 20 minutes à -65°C. On dissout 0,57 g (4 mmoles) d'alloxane anhydre dans 10 ml de tétrahydrofurane et on ajoute lentement la solution obtenue à la solution de 4-iodo-3-furyl-lithium à -65°C. Après 10 minutes à la même température, on laisse le mélange réactionnel se réchauffer à 15°C, on l'acidifie avec 15 ml d'acide chlorhydrique 1N et on l'extract à l'éther. On rince la phase d'extraction à l'éther avec 10 ml d'eau, on la concentre à sec et on tritue le résidu avec 2 ml d'hexane pour obtenir 108 mg du produit indiqué dans le titre ( $m/e$  336 ;  $R_f$  0,5 (acétate d'éthyle : hexane 1:1/5 % d'acide acétique)).

EXEMPLE 1505-(4-iodo-3-furyl)oxazolidine-2,4-dione

25 On laisse reposer le produit de l'exemple précédent (100 mg) avec 1 ml d'hydroxyde de sodium 1N pendant 15 minutes à la température ambiante. On acidifie le mélange réactionnel à l'acide acétique et on l'extract avec 3 ml d'acétate d'éthyle. On rince l'extract organique avec 1 ml d'eau et on l'évapore jusqu'à l'obtention d'une gomme (63 mg). La matière brute (120 mg) préparée de cette manière est chromatographiée sur 50 ml de gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle:hexane à 1:1 et en effectuant un contrôle par chromatographie sur couche mince. Les premières fractions de la colonne sont rassemblées et évaporées en donnant une gomme (78 mg) qui cristallise dans le chloroforme en donnant

100

le produit purifié indiqué dans le titre (45 mg ; point de fusion 140-144°C).

Analyse :

Calculé pour  $C_7H_4O_4NI$  :

	C %	H %	N %
Calculé pour $C_7H_4O_4NI$ :	28,69	1,38	4,78
5 Trouvé :	28,37	1,62	4,74

5 Trouvé :

EXEMPLE 151

5-(5-chloro-7-benzo/b/furanyl)oxazolidine-2,4-dione

On met en suspension 100 mg (0,39 mmole) du produit indiqué dans le titre de l'exemple 50 dans 6 ml de chloroforme et on ajoute en une seule portion 100 mg (0,104 ml, 0,39 mmole) de bis(triméthylsilyl)trifluoracétamide. Après agitation pendant une minute, on ajoute 69 mg (0,39 mmole) de N-bromosuccinimide en même temps que des traces (un seul cristal) de peroxyde de benzoyle.

15 On chauffe le mélange au reflux pendant 2 heures, on le laisse refroidir à la température ambiante, on le débarrasse des matières insolubles par filtration et on l'évapore jusqu'à l'obtention des matières semi-solides, sous courant d'azote. On partage le résidu entre de l'hydroxyde de sodium 1N et de l'acétate d'éthyle. On sépare la phase aqueuse, on la lave à l'acétate d'éthyle frais, on l'acidifie à l'acide chlorhydrique 1N et on l'extrait avec trois portions de chloroforme. On rassemble les extraits chloroformiques, on les déhydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on les filtre, on les concentre jusqu'à l'obtention d'une huile et on obtient le produit indiqué dans le titre, par cristallisation dans le toluène (44 mg ; point de fusion 154-157°C ; m/e 251.253).

20

25

Par le même mode opératoire, on convertit 30 l'analogue fluoré de l'exemple 50 en la 5-(5-fluoro-7-benzo/b/furanyl)oxazolidine-2,4-dione.

PRÉPARATION 1

Acide 2-éthoxy-3-pyridinecarboxylique

On prépare de l'éthylate de sodium par addition 35 de 1,4 g (0,06 mole) de sodium par portions à 50 ml d'éthanol anhydre. On dilue la solution avec 20 ml

d'éthanol et on ajoute 4,5 g d'acide 2-chloropyridine-3-carboxylique. On chauffe le mélange réactionnel dans un récipient en acier résistant à la pression, à 170°C pendant 6 heures. On refroidit le récipient et on

- 5 évapore son contenu à sec sous vide. On reprend le résidu dans 150 ml d'eau et on l'acidifie jusqu'à pH constant de 4,5. La solution aqueuse est saturée de sel et extraite avec quatre portions d'acétate d'éthyle. Après avoir rassemblé les phases d'extraction à l'acétate 10 d'éthyle, on les rince à la saumure, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on les filtre et on les évapore pour obtenir 4,33 g du produit indiqué dans le titre, fondant à 85-88°C.

#### PRÉPARATION 2

##### 15 Acide 2-méthoxy-3-pyridinecarboxylique

On charge dans un autoclave en acier inoxydable sous agitation, successivement 2,8 litres de méthanol, 259 g de méthylate de sodium (par portions, en maintenant la température au-dessous de 35°C) et 190 g d'acide 2-chloro-3-pyridinecarboxylique. On ferme l'autoclave et on chauffe le mélange réactionnel à 110°C (pression manométrique de 0,35 MPa) pendant 48 heures. On refroidit le mélange réactionnel à 25°C et on le décharge de l'autoclave. On recueille les matières solides par 25 filtration. Par concentration du filtrat, on obtient une seconde récolte. On répète ces étapes du procédé jusqu'à ce que la quasi-totalité du méthanol ait été éliminée. On rassemble les diverses récoltes de matières solides, on les reprend dans 2,5 litres d'eau et on acidifie la 30 solution à l'acide chlorhydrique concentré, à pH 2,7 en maintenant la température au-dessous de 20°C. Le produit précipité est granulé pendant 30 minutes à 15°C et recueilli par filtration (141 g). Le produit purifié indiqué dans le titre est obtenu par recristallisation 35 dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane (120,5 g, point de fusion 148-150°C).

PREPARATION 32-(6-chloro-8-quinolyl)-2-oxoacétate d'éthyle

On ajoute goutte à goutte en 10 minutes 6 g (0,025 mole) de 8-bromo-6-chloroquinoléine [J. Het. Chem.

5 6, pages 243-245 (1969)] dans 50 ml de tétrahydrofurane à un mélange de butyllithium (2,3M dans l'hexane, 12,2 ml, 0,028 mole) et de 40 ml de tétrahydrofurane, maintenu à -70°C. On maintient encore le mélange pendant 30 minutes à cette température et on y ajoute goutte à goutte une 10 solution froide (0°C) d'oxalate de diéthyle (14,6 g, 0,10 mole) dans 50 ml de tétrahydrofurane. On maintient le mélange à 0°C pendant une heure, puis on le désactive à 0-5°C avec 17 ml d'acide acétique cristallisant dans 50 ml de tétrahydrofurane. Après réchauffement à la 15 température ambiante, on verse le mélange désactivé dans 500 ml d'eau, puis on le dilue avec 500 ml d'acétate d'éthyle et 500 ml de bicarbonate de sodium saturé. On sépare la phase organique, on la lave avec 500 ml de bicarbonate frais, on la déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on la filtre et on l'évapore jusqu'à l'obtention 20 d'une huile. Par trituration avec deux portions de 100 ml d'hexane, on obtient le produit indiqué dans le titre (2,3 g, point de fusion 107-110°C ; m/e 265/263).

PREPARATION 42-(6-chloro-8-quinolyl)-2-hydroxyacétate d'éthyle

On dissout 2,5 g (0,066 mole) de borohydrure de sodium dans 300 ml d'éthanol à 10°C et on ajoute la solution en une seule fois à une solution à 10°C du produit de la Préparation précédente (2,0 g, 0,0076 mole) dans 200 ml

30 d'éthanol. Au bout de quelques minutes, on dilue le mélange réactionnel avec 750 ml d'acétate d'éthyle et 750 ml d'eau. On extrait la phase aqueuse avec 250 ml d'acétate d'éthyle frais. On rassemble les phases organiques, on les lave avec trois portions de 250 ml de saumure, 35 on les déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on les filtre et on les évapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre, initialement une huile qui

cristallise au repos (1,87 g ; point de fusion 121-124°C, m/e 267/265).

PRÉPARATION 5

2-(6-fluoro-8-quinolyl)-2-oxoacétate d'éthyle

5 En suivant le mode opératoire de la Préparation 3, on transforme 4,5 g (0,02 mole) de 8-bromo-6-fluoro-quinoléine J. Het. Chem., 6, pages 243-245 (1969) en produit indiqué dans le titre, trituré dans l'hexane (1,6 g ; point de fusion 114-117°C).

10 PRÉPARATION 6

2-(6-fluoro-8-quinolyl)-2-hydroxyacétate d'éthyle

En suivant le mode opératoire de la Préparation 4, on transforme le produit de la Préparation précédente (1,5 g, 6,1 mmoles) en le produit indiqué dans le titre.

15 Le produit, initialement obtenu sous la forme d'une huile trouble, est repris dans de l'acétate d'éthyle, lavé à la saumure, déshydraté, filtré et évaporé en une huile qui cristallise rapidement (1,23 g, point de fusion 84-87°C).

20 PRÉPARATION 7

6-hydroxyquinoléine-5-carbaldéhyde

On dissout 25 g d'hydroxyde de sodium dans 35 ml d'eau en refroidissant, on ajoute 5 g de 6-hydroxy-quinoléine dans 15 ml de chloroforme et on chauffe le mélange réactionnel au reflux (environ 90°C) pendant 12 heures, période pendant laquelle on ajoute encore deux portions de 15 ml de chloroforme -une au bout de deux heures et l'autre au bout de 6 heures. On refroidit le mélange réactionnel et on recueille le produit brut par filtration. On dissout le produit brut dans 125 ml d'eau chaude, on traite la solution au carbone activé, on la filtre à chaud, on la refroidit et on l'acidifie à l'acide acétique, puis on la filtre pour obtenir le produit indiqué dans le titre 2,5 g ; point de fusion 136-137°C ; m/e 173 ; résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub> : un proton aldéhydique à 10,5 ppm et des protons aromatiques à 7,2-9,4 ppm.

PRÉPARATION 86-méthoxyquinoléine-5-carbaldéhyde

On mélange le produit de la préparation précédente (1,7 g, 9,8 mmoles) dans 85 ml d'acétone avec 5 1,21 g (8,8 mmoles) de carbonate de potassium. On ajoute 0,83 ml (8,8 mmoles) de sulfate de diméthyle et on agite le mélange à la température ambiante pendant 16 heures. On ajoute encore 0,34 g (2,5 mmoles) de carbonate de potassium et 0,23 ml (2,5 mmoles) de sulfate de diméthyle 10 et on agite le mélange pendant encore 4 heures à la température ambiante puis pendant 3 heures à 60°C. On laisse refroidir le mélange réactionnel à la température ambiante, on sépare les sels par filtration et on évapore le filtrat à sec. On reprend le résidu dans de l'acétate 15 d'éthyle, on le lave successivement avec deux portions d'hydroxyde d'ammonium 1N, une portion d'eau et une portion de saumure, on le déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on le filtre et on l'évapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre 0,78 g ; R<sub>f</sub> 0,35 20 (acétate d'éthyle:chloroforme 2:1) ; résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta (ppm) : 4,2 (s, 3H), 7,4-9,1 (m, 5H), 10,3 (s, 1H).

PRÉPARATION 97-hydroxyquinoléine-8-carbaldéhyde

25 En suivant le mode opératoire de la préparation 7, on transforme 5 g de 7-hydroxyquinoléine en le produit indiqué dans le titre (3,3 g, point de fusion 127-130°C ; m/e 173 ; résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>, proton aldéhydique à 10,8 ppm, protons aromatiques à 7,0-8,9 ppm.

PRÉPARATION 107-méthoxyquinoléine-8-carbaldéhyde

En suivant le mode opératoire de la préparation 8, on transforme le produit de la Préparation précédente (3,3 g, 19 mmoles) en le produit indiqué dans le titre 35 2,1 g, résonance magnétique des protons/CDCl<sub>3</sub>/delta (ppm) : 4,1 (s, 3H), 7,5-9,0 (m, 5H), 11,2 (s, 1H).

PREPARATION 116-chlorochromane

On mélange 75 g de mousse de zinc, 7,5 g de chlorure mercurique, 125 ml d'eau et 4 ml d'acide chlorhydrique concentré, on agite le mélange par secousses pendant 5 minutes, on le laisse se sédimenter et on sépare les liquides par décantation du zinc amalgamé résultant. On ajoute au métal un mélange de 100 ml d'eau et de 126 ml d'acide chlorhydrique concentré puis 15 g de 6-chloro-4-chromanone et on fait refluer le mélange pendant 1,5 heure, on le laisse refroidir à la température ambiante, on le sépare du zinc par décantation et on extrait la liqueur décantée avec trois portions d'éther. Les extraits rassemblés sont déshydratés sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrés et concentrés en une huile (14 g). On chromatographie l'huile sur 400 g de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'hexane et d'éther à 9:1, en effectuant un contrôle par chromatographie sur couche mince et en recueillant des fractions de 15 ml. Les fractions propres contenant le produit sont rassemblées et évaporées en donnant le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile  $\sqrt{8,72}$  g ; résonnance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\delta$  (ppm) 2,0 (m, 2H), 3,7 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 6,9 (m, 3H) ; m/e 170/168 ; Rf 0,88 (hexane:éther 2:1).

PREPARATION 126-chlorochromane-8-carbaldéhyde

On refroidit au bain d'eau et de glace le produit de la Préparation précédente (8,6 g, 0,051 mole) dans 75 ml de chlorure de méthylène. On ajoute du tétrachlorure de titane (19,34 g, 11,2 ml, 0,102 mole), puis on ajoute goutte à goutte de l'éther de 1,1-dichlorométhyle et de méthyle (6,2 g, 0,054 mole). On agite le mélange réactionnel à 0° pendant 30 minutes, puis on le verse lentement dans 400 ml de bicarbonate de sodium saturé. On extrait la phase aqueuse avec trois portions fraîches de chlorure de méthylène. Les phases organiques rassemblées sont

lavées à la saumure, déshydratées sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrées et évaporées en donnant le produit indiqué dans le titre  $\sqrt{7,9}$  g ; point de fusion  $83-86^\circ\text{C}$  ; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\delta$  (ppm) 2,0 5 (m, 2H), 2,8 (t, 2H), 4,2 (t, 2H), 7,1-7,5 (m, 2H), 10,2 (s, 1H), m/e 198/196 $\sqrt{7}$ .

#### PRÉPARATION 13

##### 6-fluorochromane

En suivant les modes opératoires de la Préparation 11, on transforme 15 g de 6-fluoro-4-chromanone 10 en 6-fluorochromane chromatographié  $\sqrt{5,7}$  g ; huile ; résonance magnétique des protons/ $\text{CDCl}_3/\delta$  (ppm) 2,0 (m, 2H), 3,8 (t, 2H), 4,1 (t, 2H), 6,8 (m, 3H) ; R<sub>f</sub> 0,68 (hexane:éther 2:1) ; m/e 152 $\sqrt{7}$ .

#### PRÉPARATION 14

##### 6-fluorochromane-8-carbaldéhyde

En suivant les modes opératoires de la Préparation 12, on transforme le produit de la Préparation précédente (5,5 g, 0,036 mole) en le produit indiqué 20 dans le titre, initialement isolé sous la forme d'une huile visqueuse qui est cristallisée dans l'hexane (3,4 g ; point de fusion  $54-57^\circ\text{C}$  ; m/e 180).

#### PRÉPARATION 15

##### 3-méthyl-5-isoxazole-carboxamide

25 On fait refluer 20 g d'acide 3-méthyl-5-isoxazole-carboxylique pendant 10 heures dans 350 ml de chlorure de thionyle, puis on agite le mélange à la température ambiante pendant 16 heures, on le clarifie par filtration et on l'évapore pour obtenir une huile. 30 L'huile est triturée de façon répétée avec de l'hexane chaud et les phases rassemblées de trituration à l'hexane sont évaporées en donnant le chlorure d'acide (16,2 à 21 g) sous la forme d'une matière solide.

En agitant, on ajoute le chlorure d'acide préparé 35 de la manière indiquée (35 g) par portions à 300 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré à la température ambiante. Après granulation pendant une heure, on recueille par

filtration le produit indiqué dans le titre (24,2 g, point de fusion 180-182°C).

PREPARATION 16

3-méthyl-5-isoxazolecarbonitrile

5. On mélange intimement le produit de la Préparation précédente (5 g) avec 10 g de pentoxyde de phosphore et on introduit le mélange dans un bain d'huile préchauffée à 140°. On élève la température du bain à 200°C et on recueille le produit indiqué dans le titre par distillation sous vide  $\sqrt{2},9$  g, spectre infrarouge (film), bande nitrilique à  $2220\text{ cm}^{-1}$ , pas de pic amidique dans la région de  $1700\text{ cm}^{-1}$ .

PREPARATION 17

3-méthyl-5-isoxazolecarbaldéhyde

15. On dissout le produit de la Préparation précédente (1,08 g, 0,01 mole) dans 25 ml d'éther et on refroidit la solution à -40°C. On ajoute à -40°C en une période de 15 minutes, de l'hydrure de diisobutylaluminium (12 ml de solution 1M dans l'hexane, 0,012 mole). On agite 20 le mélange entre -30 et -35°C pendant 10 minutes. En maintenant la température à -20°C, on ajoute 60 ml d'acétate d'éthyle. En maintenant la température à -25°C, on ajoute goutte à goutte 15 ml de méthanol et en maintenant la température au-dessous de -20°C, on ajoute 3 ml 25 d'acide chlorhydrique 6N. On réchauffe le mélange réactionnel à 5°C et on lave la phase organique avec 25 ml d'eau, puis on l'évapore pour obtenir une huile. On chromatographie l'huile sur 50 ml de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange d'éther et d'hexane à 1:1. Les fractions de produit sont rassemblées et évaporées en donnant le produit indiqué dans le titre (0,42 g ; point de fusion 39-41°C). Un petit échantillon purifié en outre par sublimation fond à 43-45°C.

PREPARATION 18

Acide 5-chlorobenzo/b/7furane-2-carboxylique

35. On dissout 31,3 g (0,2 mole) de 5-chlorosalicyaldehyde dans 200 ml de 2-butanone. On ajoute 82,9 g

(0,6 mole) de carbonate de potassium puis 95,6 g (0,4 mole) de 2-bromomalonate de diéthyle et on chauffe le mélange au reflux pendant 5 heures, puis on le refroidit, on le débarrasse des sels par filtration et on le concentre 5 jusqu'à l'obtention d'une huile. On répartit l'huile entre 500 ml d'acide sulfurique à 10 % et 500 ml d'éther. On extrait la phase aqueuse avec deux portions de 250 ml d'éther frais. On lave à la saumure les phases organiques rassemblées, on les déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on les filtre et on les concentre jusqu'à 10 l'obtention d'une seconde huile. On dissout celle-ci dans 400 ml d'hydroxyde de potassium éthanolique à 10 %, on chauffe la solution au reflux pendant une heure et on la concentre à sec. On dissout les matières solides dans 15 1500 ml d'eau, on filtre la solution pour enlever les traces de matière insoluble, on l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 6N et on recueille par filtration les matières solides précipitées. Le produit purifié indiqué dans le titre est obtenu par remise en suspension 20 de la matière solide dans un litre d'eau (19 g, point de fusion 259-262°C, m/e 198/196).

En suivant le même mode opératoire, on transforme le 5-fluorosalicylaldehyde et le 6-chlorosalicylaldehyde, respectivement, en acide 5-fluorobenzo/b/furane-2- 25 carboxylique et 6-chlorobenzo/b/furane-2-carboxylique.

#### PREPARATION 19

##### 5-chlorobenzo/b/furane

Le composé indiqué dans le titre de la Préparation précédente (7,6 g) est mélange avec 700 mg de cuivre 30 en poudre et 50 ml de quinoléine et le mélange est chauffé au reflux pendant 50 minutes, puis refroidi à la température ambiante et dilué avec 500 ml d'éther. Les matières insolubles sont séparées par filtration et le filtrat est lavé successivement avec 5 portions de 200 ml 35 d'acide chlorhydrique 2N et une portion de saumure, déshydraté sur du sulfate anhydre de magnésium et concentré en une huile (6,2 g). L'huile est chromatographiée sur

200 g de gel de silice, l'éluant utilisé étant l'éther et les fractions recueillies ayant un volume de 300 ml. Les fractions 1 et 2 sont rassemblées et évaporées en donnant le produit indiqué dans le titre, sous la forme 5 d'une huile (6,1 g).

En suivant le même mode opératoire, on convertit les autres acides benzofurane-carboxylique de la Préparation précédente en 5-fluorobenzo/b/furane et 6-chlorobenzo/b/furane.

10

#### PRÉPARATION 20

##### 5-chloro-2,3-dihydrobenzo/b/furane

Du palladium fixé sur du carbone (5 %, 12,2 g) dans 400 ml d'acide acétique est préhydrogéné à la pression atmosphérique et à 25°C. Le composé indiqué dans le 15 titre de la Préparation précédente (6,1 g) dans 100 ml d'acide acétique est ajouté et l'hydrogénéation est poursuivie jusqu'à ce qu'un peu plus d'un équivalent 20 d'hydrogène ait été consommé. Le catalyseur est enlevé par filtration sur de la terre de diatomées. Le filtrat est neutralisé avec du carbonate de potassium saturé et il est extrait avec quatre portions de 200 ml d'éther. Les extraits rassemblés sont lavés avec de la saumure, déshydratés sur du sulfate anhydre de magnésium, filtrés et évaporés en donnant une huile. L'huile est chromatographiée sur 25 400 g de gel de silice, l'éluant utilisé étant de l'hexane additionné de 3 % d'éther, les fractions ayant un volume de 15 ml et le contrôle étant effectué par chromatographie sur couche mince. On rassemble les fractions 70-90 contenant le produit pur et on les 30 évapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre 2,15 g ; huile ; Rf 0,32 (hexane) ; m/e 156/1547.

En suivant le même mode opératoire, on convertit les autres benzofuranes de la Préparation précédente en 5-fluoro-2,3-dihydrobenzo/b/furane et 6-chloro-2,3-dihydro-35 benzo/b/furane.

#### PRÉPARATION 21

##### 5-chloro-2,3-dihydrobenzo/b/furane-7-carbaldéhyde

En suivant le mode opératoire de la Préparation

12, on convertit le composé indiqué dans le titre de la Préparation précédente (2,1 g) en produit brut contaminé par un aldéhyde isomérique. Le produit purifié indiqué dans le titre est obtenu par digestion du produit brut dans 50 ml d'hexane bouillant, filtration et refroidissement du filtrat 0,93 g ; point de fusion 79-81°C ; Rf 0,55 (chloroforme ; m/e 184/182).

En suivant le même mode opératoire, on convertit le composé 5-fluoro de la Préparation précédente en 5-fluoro-2,3-dihydrobenzo[b]furane-7-carbaldéhyde.

En suivant le mode opératoire de la Préparation 3, on convertit le composé 6-chloro en 2-(6-chloro-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)-2-oxoacétate d'éthyle ; ensuite, on le convertit par le procédé de la Préparation 4 en 2-(6-chloro-2,3-dihydro-7-benzo[b]furanyl)-2-hydroxyacétate d'éthyle.

#### PREPARATION 22

##### 7-chloroquinoléine-8-carbaldéhyde

20 On dissout 1 g de 7-chloro-8-méthylquinoléine Bradford et collaborateurs, J. Chem. Soc. page 437 (1947) dans 20 ml de benzène et on en effectue la bromation avec un équivalent de N-bromosuccinimide en présence de quantités catalytiques de peroxyde. Le produit obtenu, à 25 savoir la 7-chloro-8-(bromométhyl)-quinoléine, est isolé par évaporation.

Le composé bromé est solvolysé en 7-chloro-8-(hydroxyméthyl)quinoléine par chauffage avec un excès d'hydroxyde de potassium en solution alcoolique. Pour 30 isoler le produit, on neutralise le mélange réactionnel avec de l'acide chlorhydrique, on sépare les sels par filtration et on évapore le filtrat à sec.

L'alcool (1 g) est dissous dans 10 ml de chlorure de méthylène et la solution est ajoutée goutte à goutte à une suspension de 1,5 équivalent de chlorochromate de pyridinium dans 20 ml de chlorure de méthylène. On maîtrise la réaction isothermique par la

vitesse d'addition en utilisant un condenseur à reflux et en refroidissant éventuellement dans un bain approprié. On dilue le mélange réactionnel avec de l'éther et on sépare la liqueur surnageante par décantation et filtration. On purifie le produit par filtration sur une courte colonne de silicate de magnésium en utilisant l'éther comme éluant et on l'isole en chassant le solvant sous vide.

#### PREPARATION 23

##### 10 3-furaldéhyde

On ajoute goutte à goutte 19,6 g (0,2 mole) de 3-furylméthanol dans 50 ml de chlorure de méthylène à une suspension de 64,5 g (0,3 mole) de chlorochromate de pyridinium dans 450 ml de chlorure de méthylène. La réaction exothermique, qui provoque un reflux énergique, est maîtrisée par refroidissement éventuel au bain de glace. Au bout de 60 minutes, une matière solide gommeuse a précipité. On dilue le mélange réactionnel avec 600 ml d'éther et on sépare la liqueur surnageante par une opération mixte de décantation et de filtration. On fait passer le filtrat sur du "Florisil" (silicate de magnésium synthétique) contenu dans une colonne courte, en utilisant de l'éther comme éluant. Les fractions recueillies sont rassemblées et évaporées en donnant une huile. Par distillation de l'huile, on obtient le 3-furaldéhyde (7,6 g ; point d'ébullition 68-72°C/40-45 mm).

A titre de variante, on prépare cet aldéhyde par réduction de Rosenmund du chlorure d'acide 3-furoïque [Hayes, J. Am. Chem. Soc. 71, 2581 (1949)].

##### 30

#### PREPARATION 24

##### 2-(2-furyl)-1,3-dioxolane

On mélange 42 ml (0,5 mole) de 2-furaldéhyde, 50 ml (0,9 mole) d'éthylèneglycol et environ 200 mg d'acide p-toluenesulfonique dans 150 ml de toluène et on fait refluxer le mélange pendant 6 heures en recueillant l'eau formée comme sous-produit dans un séparateur de

Dean-Stark. On refroidit le mélange, on le dilue avec 500 ml d'éther et on le clarifie par filtration. On lave le filtrat avec 200 ml de bicarbonate de sodium saturé et on clarifie à nouveau la phase organique par filtration. On lave ce second filtrat avec 200 ml d'eau et on concentre la phase organique à sec, ce qui donne 45 g de 2-(2-furyl)-1,3-dioxolane sous la forme d'une huile.

#### PREPARATION 25

##### 2-(5-chloro-2-furyl)-1,3-dioxolane

On dissout 14 g (0,1 mole) de 2-(2-furyl)-1,3-dioxolane dans 100 ml de tétrahydrofurane et on refroidit la solution entre -25 et -20°C. En maintenant cette plage de température, on ajoute du butyllithium dans l'hexane (45 ml, 2,2 M, 0,1 mole) en une période de 10 minutes.

On laisse ce mélange se réchauffer à 0°C en 25 minutes et on le refroidit à nouveau à -30°C. Tout en maintenant une plage de température de -30 à -25°C, on ajoute en 5 minutes 23,7 g (0,1 mole) d'hexachloréthane dans 50 ml de tétrahydrofurane. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, on l'agit pendant 1,5 heure, on le refroidit à nouveau à 5°C et on le dilue lentement avec 500 ml d'eau. On extrait le produit dans deux fois 500 ml d'éther et on le recueille sous la forme d'une huile (15,8 g) par évaporation à sec. On chromatographie l'huile sur un volume de 200 ml de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange à 8:1 d'hexane et d'acétate d'éthyle et en effectuant le contrôle par chromatographie sur couche mince de gel de silice avec le même éluant. Les premières fractions contenant le produit sont rassemblées et évaporées en donnant le 2-(5-chloro-2-furyl)-1,3-dioxolane purifié, sous la forme d'une huile 15 g ; Rf 0,6 (hexane:acétate d'éthyle 8:1).

#### PREPARATION 26

##### 5-chloro-2-furaldéhyde

On dissout 4,8 g de 2-(5-chloro-2-furyl)-1,3-dioxolane dans 20 ml d'éther. On ajoute 10 ml d'acide chlorhydrique 6N et on agite le mélange de deux phases

pendant une heure à la température ambiante. On sépare la phase d'éther, on la lave à l'eau et on l'évapore pour obtenir le 5-chloro-2-furaldéhyde sous la forme d'une huile (2,8 g).

5

#### PREPARATION 27

##### 5-bromo-2-furylcarboxamide

On fait refluer 20 g d'acide 5-bromo-2-furoïque pendant 3 heures avec 60 ml de chlorure de thionyle et on isole le chlorure d'acide correspondant sous la 10 forme d'une huile par concentration. On ajoute goutte à goutte le chlorure d'acide à 150 ml d'hydroxyde d'ammonium concentré sous agitation. On obtient par filtration 17,0 g de 5-bromo-2-furylcarboxamide, fondant à 140-143°C.

15

#### PREPARATION 28

##### 5-bromo-2-furylcarbonitrile

On mélange 10 g de 5-bromo-2-furylcarboxamide avec 50 ml d'oxychlorure de phosphore et on chauffe le mélange au reflux pendant 24 heures. On verse le mélange 20 sur de la glace, on extrait le produit dans de l'éther et on obtient ainsi par évaporation le 5-bromo-2-furyl-carbonitrile sous la forme d'une huile (6,4 g).

#### PREPARATION 29

##### 5-bromo-2-furaldéhyde

25 On dissout 2,3 g (13 mmoles) de 5-bromo-2-furylcarbonitrile dans 50 ml d'éther et on refroidit la solution à -10°C sous atmosphère d'azote. On ajoute goutte à goutte 1,9 g (13 mmoles) d'hydrure de diisobutyl-aluminium sous la forme d'une solution à 25 % dans 30 le toluène en maintenant la température près de -10°C. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on le maintient sous agitation pendant environ 6 heures. On refroidit le mélange réactionnel à 0-5°C, on le dilue avec 1 ml de méthanol, on 35 l'acidifie avec de l'acide chlorhydrique 3N, on le lave à l'eau et on l'évapore pour obtenir 1,2 g de 5-bromo-2-furaldéhyde fondant à 74-76°C.

PREPARATION 303-bromo-2-furaldéhyde

On ajoute 6,5 g (70 mmoles) d'oxychlorure de phosphore à 5,4 g (70 mmoles) de diméthylformamide 5 entre 0 et 10°C. La suspension résultante est diluée avec 10 ml de dichloréthylène. En maintenant le mélange à près de 10°C, on ajoute 9,2 g (63 mmoles) de 3-bromo-furanne. On chauffe ensuite le mélange réactionnel à 10 58-60°C pendant une heure puis on le refroidit à nouveau à 10°C. On ajoute lentement 15 g d'acétate de sodium trihydraté dissous dans 25 ml d'eau, en agitant correctement et en maintenant la température entre 10 et 30°C. 15 On chauffe à nouveau le mélange à 68-72°C pendant 20 minutes, on le laisse refroidir à la température ambiante et on le dilue avec 20 ml d'eau. On extrait le produit dans 75 ml d'éther et on rince l'éther avec de l'eau, puis on le concentre pour obtenir le 3-bromo-2-furaldéhyde sous la forme d'une huile 10,9 g, Rf 0,65 (hexane: acétate d'éthyle 3:1).

20 PREPARATION 313-iodofuranne

On refroidit à -70°C 14,7 g (0,1 mole) de 3-bromofuranne dans 100 ml d'éther. On ajoute goutte à goutte en 0,5 heure du butyllithium (42 ml, 2,4M, 0,1 mole) dans 1'hexane en maintenant la température entre -70 et -65°C. On ajoute ensuite de l'iode (25 g, 0,1 mole) dans 200 ml d'éther en une heure, en maintenant la même plage de température. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante, puis 30 on le refroidit à nouveau à 2°C. On y ajoute goutte à goutte 100 ml d'eau. On sépare la phase d'éther, on la lave avec du thiosulfate aqueux puis avec de l'eau, on la déhydrate sur du sulfate anhydre de sodium, on l'évapore jusqu'à l'obtention d'une huile et on distille 35 cette huile pour obtenir le 3-iodofuranne (15,7 g, point d'ébullition 48°/28mm).

PREPARATION 323-méthoxyfurane

On dissout 5,6 g (0,24 mole) de sodium métallique dans 150 ml de méthanol anhydre. On ajoute 15,7 g (0,08 mole) de 3-iodofurane et 8 g (0,1 mole) d'oxyde cuivreux et on fait refluxer le mélange sous agitation énergique pendant 42 heures. On refroidit le mélange réactionnel à la température ambiante, on le dilue avec 200 ml d'eau et on extrait le produit dans 100 ml d'éther. La phase d'extraction à l'éther est rincée avec 15 ml d'eau, déshydratée sur du sulfate anhydre de sodium et évaporée en donnant le 3-méthoxyfurane brut (environ 3-4 g de pureté égale à 50 % environ) qui convient au traitement subséquent.

15.

PREPARATION 335-phényl-2-thénaldéhyde

On dissout 1,6 g (0,01 mole) de 1-phénylthiophène préparé conformément à J. Am. Chem. Soc. 46, 2339 (1924) dans 20 ml de tétrahydrofurane et on refroidit la solution à -40°C. On ajoute en 3 minutes du butyllithium dans l'hexane (4,5 ml, 2,2 M) en maintenant la température entre -40 et -30°C. On laisse le mélange se réchauffer à 0°C puis on le refroidit à -40°C. On ajoute 1,2 ml (15 mmoles) de diméthylformamide en maintenant la température entre -40 et -30°C. On laisse le mélange réactionnel se réchauffer à la température ambiante et on l'y maintient pendant 0,5 heure, on le refroidit à nouveau à 0°C, on le désactive avec 6 ml d'acide chlorhydrique 6N, on le dilue avec 10 ml d'eau et on l'extract avec 20 ml d'éther. Par évaporation à sec de la phase d'extraction à l'éther, on obtient 1,9 g de produit brut. Le 5-phényl-2-thénaldéhyde purifié (0,9 g, point de fusion 90-92°C) est obtenu par recristallisation dans environ 35 ml d'hexane.

PREPARATION 3435 4-bromo-3-thénaldéhyde

On refroidit à -70°C 15 g (0,062 mole) de 3,4-dibromothiophène (J. Org. Chem. 36, 2690 (1971)) dans 20 ml

- d'éther et on ajoute goutte à goutte en 5 minutes du butyllithium dans l'hexane (34,8 ml de solution 2,1M, 0,073 mole). Après agitation pendant 5 minutes à -70°C, on transfère la solution, au moyen d'un tube de
- 5 "Nylon" sous pression d'azote, dans une solution de 6,8 g (0,093 mole) de diméthylformamide dans 35 ml d'éther. On chauffe le mélange résultant au reflux pendant 2 heures, on le laisse refroidir à la température ambiante, on le lave successivement avec deux portions d'acide chlorhydrique 1N, une portion de bicarbonate de sodium saturé et une portion de saumure, on le déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on le filtre et on le concentre pour obtenir une huile. On distille l'huile deux fois pour obtenir 5,7 g de 4-bromo-
- 10 15 3-thénaldéhyde (point d'ébullition 81-84°C/0,8 mm, m/e 192/190).

#### PRÉPARATION 35

##### 2-phénylfurane

- On mélange 46,5 g (0,5 mole) d'aniline avec 20 500 ml d'eau et 100 ml d'acide chlorhydrique concentré et on refroidit le mélange à -5°C. On ajoute 36,2 g (0,525 mole) de nitrite de sodium dans 100 ml d'eau goutte à goutte en 45 minutes, en maintenant la température entre -3 et -5°C. Lorsque l'addition est terminée, 25 on agite le mélange pendant 30 minutes à -5°C et on ajoute 68 g de chlorure de zinc. La précipitation maximale du sel de diazonium est obtenue par l'addition de 100 g de chlorure de sodium. Le mélange est agité pendant 5 minutes, le bain de refroidissement ayant été retiré, et il est 30 filtré avec précaution, sans lavage, puis séché à l'air pendant 2 heures. (Un séchage préalable de ce produit sous vide a conduit à une décomposition explosive). Le sel de diazonium intermédiaire est mis en suspension dans 750 ml de furanne à 0°C. Sous agitation énergique, on 35 ajoute 5 g d'hydroxyde de sodium en poudre, puis 10 g d'acétate de sodium anhydre. On agite le mélange réactionnel pendant 5 heures à 0°C puis pendant 16 heures à la

température ambiante. On recueille la matière solide par filtration et on évapore le filtrat pour obtenir le produit brut (25 ml d'huile). On obtient par distillation 9,2-9,6 g de 1-phénylfurane (point d'ébullition 87-95°/5 15 mm, point d'ébullition 50°/1 mm).

#### PREPARATION 36

##### 2-phényl-2-(2-thienyl)-1,3-dioxolane

On mélange et on chauffe au reflux pendant 6 heures 19 g (0,1 mole) de 2-benzoylthiophène, 11 ml (0,2 mole) d'éthyléneglycol, 150 ml de toluène et environ 10 0,2 g d'acide p-toluenesulfonique. L'eau formée comme sous-produit est recueillie dans un séparateur de Dean et Stark. Une chromatographie sur couche mince (acétate d'éthyle : hexane 1:8) indique un degré de réaction 15 d'environ 40 %. On ajoute 30 ml d'éthyléneglycol et on continue de chauffer au reflux pendant 35 heures. La réaction est encore incomplète. On dilue le mélange réactionnel avec 200 ml d'éther, on le lave deux fois avec des portions de 150 ml d'eau et on le concentre à sec. 20 On chromatographie le résidu sur environ 500 ml de gel de silice en utilisant comme éluant un mélange à 1:8 d'acétate d'éthyle et d'hexane et on effectue un contrôle par chromatographie sur couche mince. Les fractions contenant le produit, qui se déplacent plus rapidement, sont rassemblées et évaporées en donnant 8 g de 2-phényl-2-(2-thienyl)- 25 1,3-dioxolane sous la forme d'une huile  $R_f$  0,6, acétate d'éthyle:hexane 1:8/.

#### PREPARATION 37

##### 4-méthoxy-3-thénoate de méthyle

30 On dissout 10 g de 4-acétoxy-3-thénoate de méthyle (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 144 235) dans 20 ml de méthanol et on ajoute la solution à 100 ml de méthanol contenant 0,31 ml d'acide sulfurique concentré. On fait refluxer le mélange pendant 4 jours, puis on le 35 neutralise avec 0,6 g d'acétate de sodium et on chasse le solvant par évaporation. On reprend le résidu dans 200 ml d'éther. La solution dans l'éther est lavée successivement

avec deux portions de 50 ml d'eau, deux portions de 50 ml d'hydroxyde de sodium 1N et deux portions de 50 ml de saumure, déshydratée sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrée et évaporée en donnant une huile qui 5 cristallise au repos (4,35 g ; point de fusion 64-66°C).

Lorsque ce mélange réactionnel n'est traité qu'après un jour seulement, on n'obtient qu'un faible rendement (2,2 g) en le produit désiré. Les deux phases d'extraction à l'hydroxyde de sodium 1N sont rassemblées 10 et acidifiées, ce qui fait précipiter 5,13 g de 4-hydroxy-3-thénoate de méthyle. Lorsque cet alcool est dissous dans 100 ml de méthanol contenant 0,3 ml d'acide sulfurique concentré et que la solution est chauffée au reflux pendant 3 jours, le traitement ci-dessus donne 2,10 g du produit 15 indiqué dans le titre, fondant à 64-66°C.

#### PREPARATION 38

##### 1-(4-méthoxy-3-thienyl)méthanol

On dissout 3,9 g (23 mmoles) de 4-méthoxy-3-thénoate de méthyle (brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 144 235) dans 50 ml de toluène et on refroidit la solution dans un bain d'acétone et de neige carbonique. 20 On ajoute goutte à goutte en 30 minutes, 46 ml d'hydrure de diisobutyialuminium 1M dans l'hexane (46 mmoles). On agite le mélange pendant encore 2 heures à la température 25 du bain, puis on le laisse réchauffer à la température ambiante. En maintenant la température au-dessous de 30°, on ajoute lentement 14,7 g (18,6 ml, 0,46 mole) de méthanol. On agite ensuite le mélange pendant 16 heures à la température ambiante, période au cours de 30 laquelle un précipité granulaire se forme. Le mélange est filtré sur de la terre de diatomées et lavé au méthanol. Le filtrat et les liqueurs de lavage rassemblés sont concentrés en donnant le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile (2,8 g, m/e 144).

#### PREPARATION 39

##### 4-méthoxy-3-thienaldehyde

On dissout 6,4 g (29,7 mmoles) de chloro-chromate de pyridinium dans 100 ml de chlorure de méthylène et on ajoute la solution obtenue en une seule portion à une solution du produit de l'exemple précédent (2,8 g, 5 19,8 mmoles) également dans 100 ml de chlorure de méthylène. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 3 heures, on le dilue avec 200 ml d'éther et on le sépare du précipité noir par décantation. On lave le précipité avec deux portions de 100 ml d'éther. 10 Après avoir rassemblé la liqueur décantée et les liqueurs de lavage, on filtre le mélange, on le lave successivement avec deux portions d'acide chlorhydrique 1N, une portion d'eau, deux portions d'hydroxyde de sodium 1N et une portion de saumure, on le déshydrate sur du sulfate anhydre 15 de magnésium, on le filtre et on le concentre pour obtenir le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile  $\sqrt{2,6}$  g ; m/e 142 ; spectre infrarouge  $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  1688,  $1544 \text{ cm}^{-1}$ .

#### PREPARATION 40

20 4-éthoxy-3-thénoate d'éthyle

En suivant approximativement le mode opératoire du brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 144 235, on dissout 20 g de 4-acétoxy-3-thénoate de méthyle dans 240 ml d'éthanol et on ajoute 0,62 ml d'acide sulfurique concentré. On fait refluer modérément le mélange réactionnel pendant 79 heures, puis on le neutralise avec 1,2 g d'acétate de sodium et on l'évapore pour obtenir une huile. On répartit cette dernière entre 400 ml d'éther et 50 ml d'eau. On sépare la phase organique et on la 25 lave successivement avec 75 ml d'eau, trois portions de 50 ml d'hydroxyde de sodium 1N et deux portions de 75 ml de saumure, on la déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium, on la filtre et on l'évapore pour obtenir le 30 produit indiqué dans le titre sous la forme d'une huile  $\sqrt{14,9}$  g, le spectre de résonance magnétique des protons 35 indique qu'il s'agit entièrement de l'ester éthylique et non de l'ester méthylique.

PRÉPARATION 411-(4-éthoxy-3-thiényl)méthanol

En suivant le mode opératoire de la Préparation 38, on convertit le produit de la Préparation précédente 5 (14 g) en le produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile (9,15 g).

PRÉPARATION 424-éthoxy-3-thénaldéhyde

En suivant le mode opératoire de la Préparation 10 39, on convertit le produit de la Préparation précédente (9,15 g) en le produit indiqué dans le titre, initialement isolé sous la forme d'une huile qui cristallise rapidement lors du refroidissement 18,18 g ; point de fusion 42-45°C; m/e 156 ; spectre infrarouge (KBr) 3090, 2977, 1688  $\text{cm}^{-1}$ .

PRÉPARATION 434-(n-propoxy)-3-thénoate de n-propyle

En suivant le mode opératoire de la Préparation 40, et en utilisant une durée de reflux réactionnel de 10 jours, on transforme 6 g de 4-acétoxy-3-thénoate de 20 méthyle dans 750 ml de 1-propanol contenant 0,19 ml d'acide sulfurique concentré, en le produit indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (5,4 g ; m/e 228).

PRÉPARATION 441-/4-(n-propoxy)-3-thiényl/méthanol

En suivant le mode opératoire de la Préparation 25 38, on réduit le produit de la Préparation précédente (5,4 g) en le composé indiqué dans le titre, que l'on isole sous la forme d'une huile (3,44 g ; m/e 172).

PRÉPARATION 454-(n-propoxy)-3-thénaldéhyde

En suivant le mode opératoire de la Préparation 39, on convertit le produit de la Préparation précédente (3,34 g) en le composé indiqué dans le titre 3,19 g ; m/e 170 ; spectre infrarouge ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) 1689, 1539  $\text{cm}^{-1}$ .

PRÉPARATION 464-méthoxy-2-méthyl-3-thénoate d'éthyle

On mélange 7,8 g de 4-hydroxy-2-méthyl-3-thénoate d'éthyle [Chem. Ber. 48, page 593 (1915)] avec

600 ml de méthanol et 0,25 ml d'acide sulfurique concentré et on fait refluxer le mélange pendant 21 heures. On évapore le mélange réactionnel jusqu'à l'obtention d'une huile que l'on reprend dans 500 ml d'éther, on lave 5 la solution avec deux portions de 50 ml d'hydroxyde de sodium 1N, puis une portion de saumure, on la déshydrate sur du sulfate anhydre de magnésium et on l'évapore pour obtenir le produit indiqué dans le titre sous la forme d'une huile (7,8 g ; m/e 200 ; résonance magnétique des protons/ 10  $\text{CDCl}_3$  = singulet, protons de  $\text{OCH}_3$  à 3,9 ppm). Le produit est contaminé par une faible quantité de l'ester méthylique correspondant.

#### PRÉPARATION 47

##### (4-méthoxy-2-méthyl-3-thiényl)méthanol

15 Le produit de la Préparation précédente (7,8 g, 0,039 mole) est dissous dans 100 ml d'hexane et 75 ml de toluène et la solution est refroidie à  $-78^{\circ}\text{C}$ . On ajoute goutte à goutte en 40 minutes de l'hydrure de diisobutyl-aluminium (78 ml, 1M dans l'hexane, 0,078 mole). On agite 20 le mélange pendant 2 heures à  $-78^{\circ}\text{C}$ , on le laisse se réchauffer à la température ambiante et on l'agit pendant encore 16 heures. On ajoute goutte à goutte au mélange réactionnel 25,0 g (31,6 ml, 0,78 mole) de méthanol en maintenant la température au-dessous de  $30^{\circ}\text{C}$ . Après 25 agitation pendant 1,5 heure à la température ambiante, on clarifie le mélange réactionnel par filtration sur de la terre de diatomées avec lavage correct au méthanol, remise en suspension du gâteau et finalement lavage au chlorure de méthylène. Après avoir rassemblé le filtrat 30 et les liqueurs de lavage, on déshydrate le mélange sur du sulfate anhydre de magnésium, on le filtre et on l'évapore pour obtenir 5,56 g du produit indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile [m/e 158 ; spectre infrarouge  $(\text{CH}_2\text{Cl}_2)$  3598, 1582, 1708  $\text{cm}^{-1}$ ].

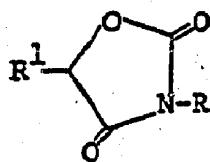
#### PRÉPARATION 48

##### 4-méthoxy-2-méthyl-3-thiénaldéhyde

En suivant le mode opératoire de la Préparation 39, on convertit le produit de la Préparation précédente (5,4 g, 0,034 mole) en le composé indiqué dans le titre que l'on isole sous la forme d'une huile (5,23 g ; Rf 5 0,36 (chloroforme)).

REVENDICATIONS

1. Composé racémique ou optiquement actif de formule :



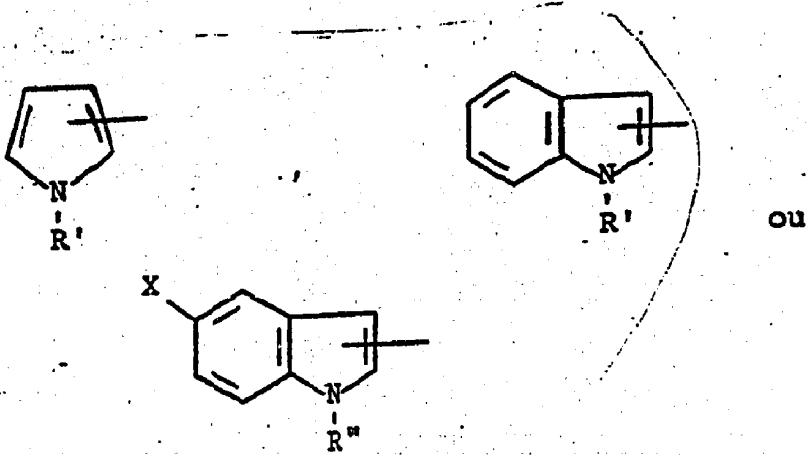
---(I)

dans laquelle

5 R est l'hydrogène, un reste alcanoyle en  $C_1$  à  $C_4$ , benzoyle, carbalkoxy en  $C_2$  à  $C_4$ , (alkyle en  $C_1$  à  $C_3$ )-carbamoyle, (cycloalkyle en  $C_5$  à  $C_7$ )carbamoyle ou di-(alkyle en  $C_1$  à  $C_3$ ) carbamoyle ; et

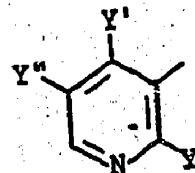
$R^1$  représente :

(a) un groupe de formule



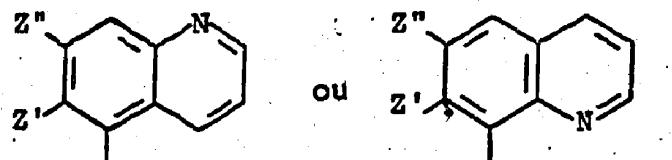
dans laquelle  $R'$  est un reste alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ou phényle,  $R''$  est l'hydrogène, un reste alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ou un reste phényle et  $X$  est un reste halogéno ;

(b) un reste de formule :



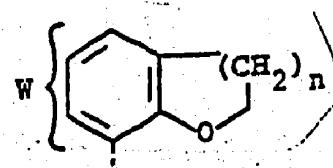
dans laquelle Y est l'hydrogène ou un radical alkoxy en  $C_1$  à  $C_3$ , Y' est l'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_3$  et Y" est l'hydrogène ou un radical halogéno ;

(c) un reste de formule :



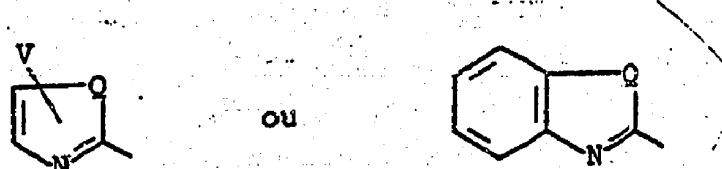
5 dans laquelle Z' est l'hydrogène, un radical halogéno ou alkoxy en  $C_1$  à  $C_3$  et Z'' est l'hydrogène ou un radical halogéno ;

(d) un reste de formule :



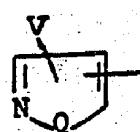
10 dans laquelle W est l'hydrogène ou un radical halogéno et n est égal à 1 ou 2 ;

(e) un reste de formule :



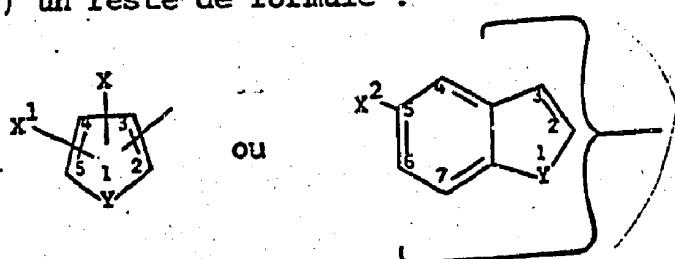
dans laquelle Q est le soufre ou l'oxygène et V est l'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_3$  ;

(f) un reste de formule :



15 dans laquelle Q est le soufre ou l'oxygène ; et V est l'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_3$  ; ou

(g) un reste de formule :



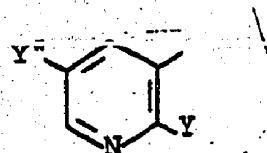
dans laquelle Y est le soufre ou l'oxygène ; X est l'hydrogène, un radical halogéné, méthyle, phényle, benzoyle ou alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> ; X<sup>1</sup> est l'hydrogène ou

5. le radical méthyle ; et X<sup>2</sup> est l'hydrogène ou le radical halogéné ;

ou un sel cationique pharmaceutiquement acceptable de ce composé lorsque R est l'hydrogène ;

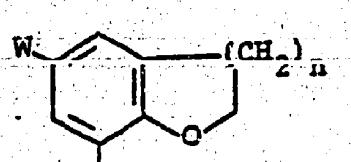
ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de ce composé lorsque R<sup>1</sup> porte une fonction azotée basique.

2. Composé suivant la revendication 1, dans lequel R<sup>1</sup> répond à la formule :



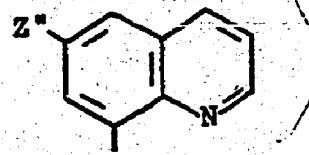
où Y est un radical alkoxy en C<sub>1</sub> ou C<sub>2</sub> et Y'' est l'hydrogène 15 ou un radical chloro ou fluoro.

3. Composé suivant la revendication 1, dans lequel R<sup>1</sup> répond à la formule :



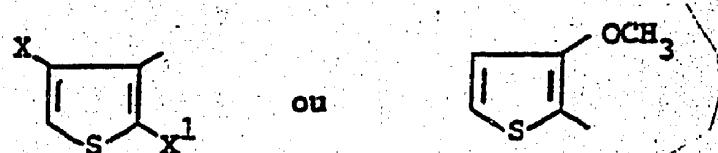
où W est un radical chloro ou fluoro et n est égal à 1 ou 2.

4. Composé suivant la revendication 1, dans lequel R<sup>1</sup> est un reste de formule :



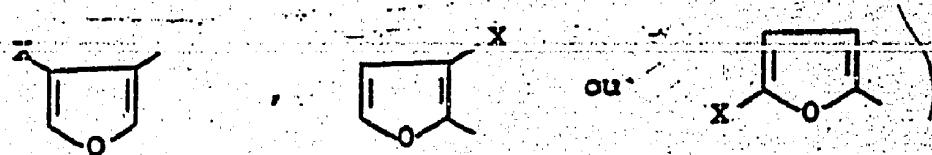
et  $Z''$  est le radical chloro ou fluoro.

5. Composé suivant la revendication 1, dans lequel  $R^1$  est un reste de formule :



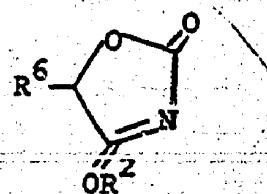
$X$  est un radical alkoxy en  $C_1$  ou  $C_2$  et  $X^1$  est l'hydrogène ou 5 le radical méthyle.

6. Composé suivant la revendication 1, dans lequel  $R^1$  est un reste de formule :



et  $X$  est l'hydrogène ou un radical halogéno.

7. Composé de formule :

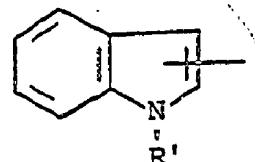
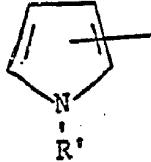


10 où

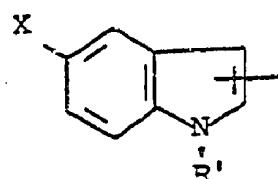
$R^2$  est un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_3$  ; et

$R^6$  représente :

(a) un reste de formule :

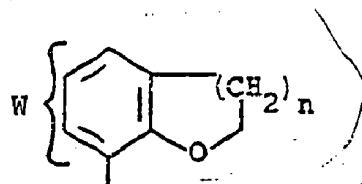


ou



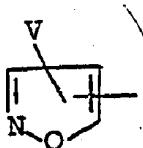
dans laquelle  $R'$  est un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_4$  ou phényle ;

(b) un reste de formule :



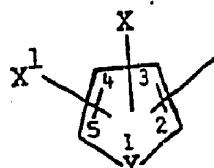
5 dans laquelle  $W$  est l'hydrogène ou un radical halogéno et  $n$  est égal à 1 ou 2 ;

(c) un reste de formule :

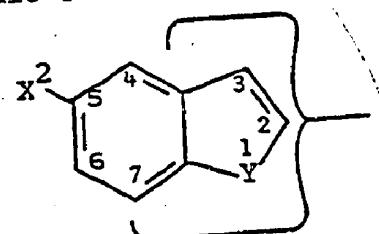


dans laquelle  $Q$  est le soufre ou l'oxygène ; et  $V$  est 10 l'hydrogène ou un radical alkyle en  $C_1$  à  $C_3$  ; ou

(d) un reste de formule :

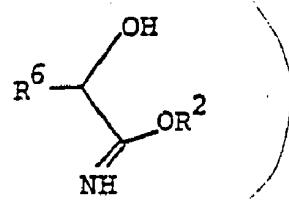


ou



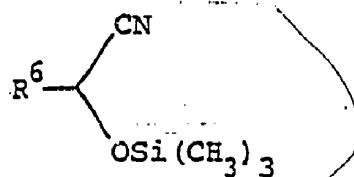
dans laquelle Y est le soufre ou l'oxygène ; X est l'hydrogène, un radical halogéno, méthyle, phényle, benzoyle ou alkoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>3</sub> ; X<sup>1</sup> est l'hydrogène ou le radical méthyle ; et X<sup>2</sup> est l'hydrogène ou un radical halogéno.

8. Composé de formule :



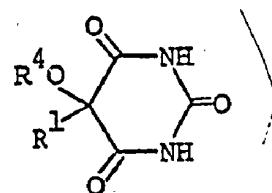
dans laquelle R<sup>2</sup> et R<sup>6</sup> ont les définitions données ci-dessus.

9. Composé de formule :



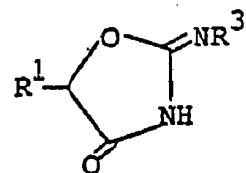
10 dans laquelle R<sup>6</sup> a la définition donnée ci-dessus.

10. Composé de formule :



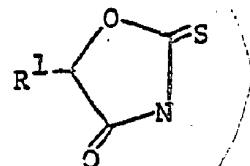
dans laquelle R<sup>4</sup> est l'hydrogène, un alcool inférieur ou un radical benzoyle et R<sup>1</sup> a la définition donnée ci-dessus.

11. Composé de formule :



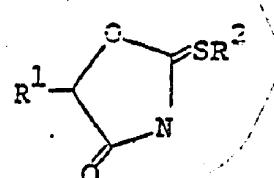
dans laquelle  $R^3$  est l'hydrogène, un radical alkyle inférieur ou phényle et  $R^1$  a la définition donnée ci-dessus.

12. Composé de formule :



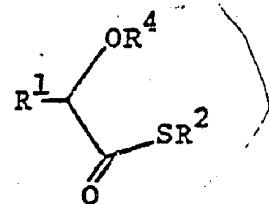
5 dans laquelle  $R^1$  a la définition donnée ci-dessus.

13. Composé de formule :



dans laquelle  $R^1$  et  $R^2$  ont les définitions données ci-dessus.

14. Composé de formule :



10 dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et  $R^4$  ont les définitions données ci-dessus.

15. Procédé pour abaisser le taux de glucose sanguin chez un mammifère hyperglycémique, qui consiste à administrer une quantité, abaissant le glucose sanguin, d'un composé racémique ou optiquement actif suivant la revendication 1.

BRUXELLES, le 27 JUIL. 1981

P. Pon

Oxygen Inc.

P. Pon RURFAU ANDER HAFGHEN

Oxygen