

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
19 avril 2001 (19.04.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 01/27098 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷:
C07D 307/60, C07C 323/19

Laetitia [FR/FR]; 13, rue Trénel, F-69560 Sainte Colombe (FR). CRUCIANI, Paul [FR/FR]; 13, rue de Rupetit, F-69740 Genas (FR). ODDON, Gilles [FR/FR]; 6, allée du Parc, F-69003 Lyon (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/02770

(74) Mandataire: JACOBSON, Claude; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).

(22) Date de dépôt international: 5 octobre 2000 (05.10.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(81) États désignés (national): AU, CA, JP, US.

(26) Langue de publication: français

(84) États désignés (régional): brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

(30) Données relatives à la priorité:
99/12583 8 octobre 1999 (08.10.1999) FR

Publiée:
— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US):
MERIAL [FR/FR]; 17, rue Bourgelat, F-69002 Lyon (FR).

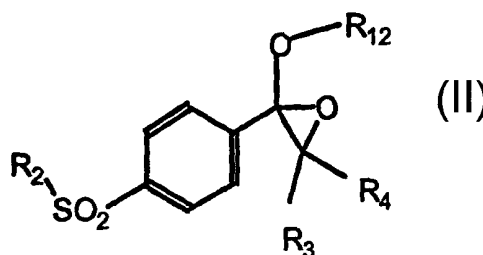
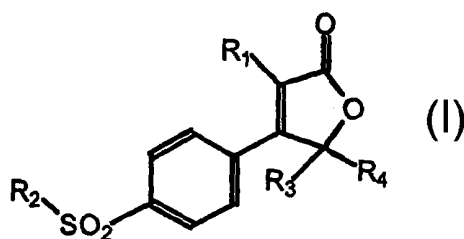
En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement): CANALI,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING COX-2 INHIBITORS

(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION D'INHIBITEURS COX-2



(57) Abstract: The invention relates to a method for producing compounds of general formula (I) wherein R₁ is selected from the following groups: (a) OR₅ and (b) mono-, di-, or tri-substituted phenyl; and R₂ represents a group (C₁-C₆)alkyl. The method is characterised in that it comprises the following steps: a) reacting a compound of general formula (II) with an acid of general formula R₁CH₂COOH (III) in a water-free medium; b) reacting the resulting compound with a strong base in an aprotic solvent in order to obtain an intermediate cyclic compound which forms a compound of general formula (I) after dehydration; and c) isolating said resulting compound of general formula (I).

(57) Abrégé: Cette invention concerne un procédé de préparation de composés de formule générale (I) dans laquelle R₁ est choisi parmi les groupes (a) OR₅ et (b) phényle mono-, di-, ou tri-substitué; R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle; caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes: a) réaction d'un composé de formule générale (II): avec un acide de formule générale R₁CH₂COOH (III) en milieu anhydre, b) réaction du composé obtenu avec une base forte dans un solvant aprotique pour obtenir un composé cyclique intermédiaire qui, après déshydratation forme un composé de formule générale (I); et c) isolement du composé de formule générale (I) ainsi obtenu.

WO 01/27098 A2

Procédé de préparation d'inhibiteurs COX-2

L'invention concerne un procédé de préparation de (4-alkylsulfonyl)-phényl-2-(5H)-furanones, qui sont des composés inhibiteurs de la cyclooxygénase-2 (COX-2) ; ainsi que des composés intermédiaires nouveaux utiles pour la préparation de ces composés.

Des composés (4-alkylsulfonyl)-phenyl-2-(5H)-furanones utiles comme inhibiteurs COX-2 ainsi que leurs applications pharmacologiques comme anti-inflammatoires sont connus et décrits dans les documents suivants : WO 97/44027, WO 97/28121, WO 98/41516, WO 96/19469, WO 97/16435 et WO 97/14691.

La synthèse de ces composés fait intervenir un procédé en plusieurs étapes faisant intervenir un intermédiaire de type 4-alkylsulfonyl- α -bromoisobutyrophénone.

Ainsi WO 97/45420 décrit un procédé de préparation de (méthyl-4-sulfonyl)-phényl-2-(5H)-furanones à partir du thioanisolé faisant intervenir cinq étapes.

La seconde étape de ce procédé consiste à bromer la 4-thiométhyl-isobutyrophénone pour obtenir de la 4-thiométhyl- α -bromoisobutyrophénone.

Dans l'étape suivante la 4-thiométhyl- α -bromoisobutyrophénone est oxydée en 4-méthylsulfonyl- α -bromoisobutyrophénone qui est un composé hautement allergisant, ce composé est ensuite estérifié avec un acide carboxylique pour former un ester de 2-méthyl-1-(4'-méthylsulfonylphényl)-1-oxo-prop-2-yle.

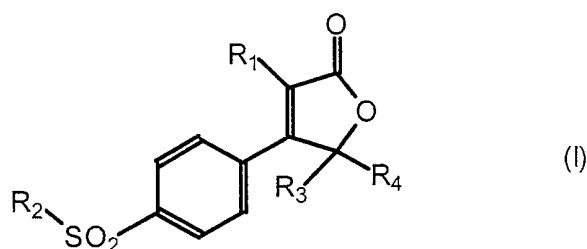
Cette réaction s'accompagne par ailleurs d'un certain nombre de sous-produits parmi lesquels un produit d'élimination, la 4-(4'-méthylsulfonylphényl)-2-méthyl-propène.

Le but de l'invention est de proposer une alternative au procédé décrit dans WO 97/45420 et notamment un procédé général de préparation de composés (4-alkylsulfonylphényl)-2-(5H)-furanones substituées évitant le problème posé par l'intermédiaire de type α -bromoisobutyrophénone, qui soit

facile à mettre en œuvre, évite la formation du sous-produit d'élimination et fournisse un rendement acceptable en produit final.

Les travaux réalisés par les inventeurs ont à présent permis de proposer un procédé répondant à ces attentes, et qui permet notamment d'éviter le passage par un dérivé bromosulfone toxique et la formation du sous-produit précité.

L'invention a ainsi pour objet un procédé de préparation de composés de formule générale I :



dans laquelle

- R₁ est choisi parmi les groupes

(a) OR₅ où R₅ représente un groupe choisi parmi

- 20
- (1) un groupe C₁-C₆ alkyle linéaire ramifié ou cyclique ;
 - (2) un groupe phényle ou naphthyle mono-, di- ou tri-substitué dans lesquels les substituants sont choisis parmi :

- hydrogène ;
- halogène ;
- 25 - (C₁-C₃) alkoxy ;
- CN ;
- (C₁-C₃) fluoroalkyle ;
- (C₁-C₃)alkyle ;
- -COOH ;

30 et

(b) phényle mono-, di- ou tri-substitué dans lequel les substituants sont choisis parmi :

- hydrogène ;

- halogène ;
- (C₁-C₃) alkoxy ;
- CN ;
- (C₁-C₃) fluoroalkyle ;
- 5 - (C₁-C₃)alkyle ;
- -COOH ;

- R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

- 10 • R₃ et R₄ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe CHR₆R₇ dans lequel R₆ et R₇ sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi :
- hydrogène ;
- 15 - (C₁-C₁₀)alkyle ;
- (C₁-C₁₀) alkoxy ;
- OH ;
- CN ;
- CH₂CN ;
- 20 - OCOR₈ ;
- (C₁-C₆)fluoroalkyle ;
- halogène ;
- CON(R₈)₂ ;
- phényle mono-, di- ou tri-substitué ;
- 25 - hétéroaryle mono-, di- ou tri-substitué ;
- les substituants étant choisis parmi :
- hydrogène ;
- halogène ;
- (C₁-C₆)alkyle ;
- 30 - (C₁-C₁₀)alkoxy ;
- CN ;
- CF₃ ;
- N₃ ;

- C(R₉)(R₁₀)-OH ;
- C(R₉) (R₁₀)-O-(C₁-C₄)alkyle ;
- (C₁-C₆)fluoroalkyle ;

5

- R₈ est choisi parmi :

- hydrogène ;
- (C₁-C₆)alkyle ;
- phényle mono-, di- ou trisubstitué, les substituants étant choisis parmi hydrogène, halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylthio, CN ou CF₃; et

10

- benzyle mono-, di- ou trisubstitué, les substituants étant choisis parmi hydrogène, halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylthio, CN ou CF₃ ;

15

• ou deux groupes R₈ forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés un cycle ayant de 5 à 7 atomes, et comprenant éventuellement un hétéroatome choisi parmi O, S ou NR₉ ;

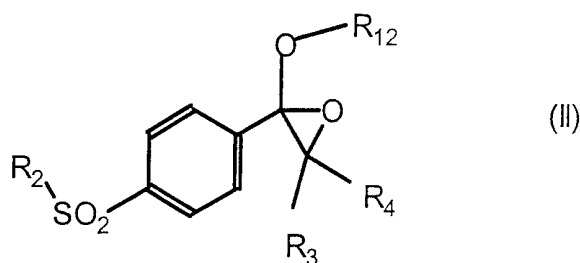
- R₉ et R₁₀ sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi :
 - hydrogène ; et
 - (C₁-C₁₀)alkyle ; ou

20

forment ensemble avec l'atome auquel ils sont attachés un cycle ayant de 3 à 7 atomes de carbone et le cas échéant un atome d'azote ; caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale II :

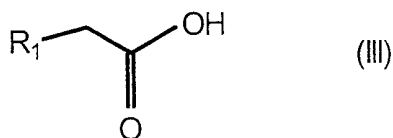
25



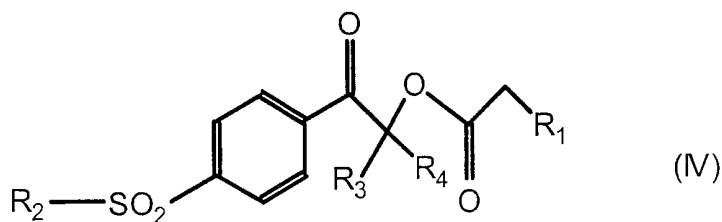
30

dans laquelle R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment et R₁₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆,

avec un acide de formule générale III :

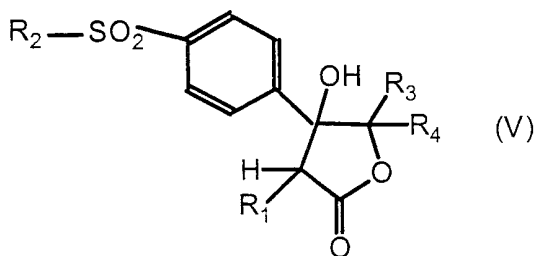


dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, en milieu anhydre, pour former un composé de formule IV :



R_1, R_2, R_3 et R_4 étant tels que définis ci-dessus;

15 b) réaction du composé de formule IV avec une base forte dans un solvant aprotique pour obtenir un composé cyclique intermédiaire de formule V :



25 qui, après élimination d'une molécule d'eau forme un composé de formule générale I ; et

c) isolement du composé de formule générale I ainsi obtenu.

La réaction de l'étape a) a lieu dans un solvant anhydre, de préférence un éther, par exemple le diéthyléther, ou le méthyltertiobutyléther.
 30 La température de réaction est avantageusement comprise entre -20 et 40°C .
 A la fin de l'étape a), on obtient un composé de formule générale IV ainsi que des produits secondaires en quantité mineure. Toutefois, il ne se forme pas de produit d'élimination précité.

Pour la réaction de l'étape b), la base forte est choisie avantageusement parmi le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec -7-ène (DBU), le 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) et le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène (DBN).

5 L'élimination d'une molécule d'eau est réalisée d'une manière connue en soi, avantageusement par déshydratation thermique en présence d'un agent déshydratant.

L'agent déshydratant peut être choisi notamment parmi les esters d'acides trifluoroacétiques, par exemple le trifluoroacétate d'isopropyle, les
10 esters d'acides trichloracétiques et les esters d'acides alkyl ou arylsulfoniques.

La réaction a lieu de préférence dans un solvant aprotique tel que l'acétonitrile, le N,N-diméthylformamide, le N-méthylsulfoxyde, le propionitrile et le nitrométhane.

La déshydratation est réalisée par chauffage au reflux.

15 Le rapport molaire de l'ester de formule IV à la base forte se situe généralement entre 1:1 et 1:2, un rapport de 1:1,5 étant préféré.

Le rapport molaire de l'ester cyclique de formule V à l'agent déshydratant est généralement de 1:1 à 1:2, un rapport de 1:1,2 étant préféré.

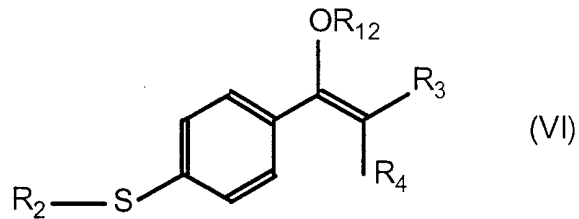
20 La réaction est effectuée à une température se situant de préférence entre 0°C et la température de reflux du solvant.

Des conditions de réaction particulièrement avantageuses sont réalisées par utilisation d'un mélange de 1,2 équivalents de trifluoroacétate d'isopropyle et de 1,5 équivalents de DBU dans l'acétonitrile au reflux. Dans ces conditions, la réaction est terminée après 24 heures et le produit cristallise
25 par addition d'eau après élimination partielle de l'acétonitrile. Pour plus de précisions, on se rapportera à la description de la demande de brevet WO 97/45420.

L'étape c) est réalisée de manière connue en soi, notamment par élimination du solvant, précipitation du produit, recristallisation, etc...

30 Le composé époxy de formule générale II peut être obtenu par réaction d'un composé de formule générale VI :

5



dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_{12} sont tels que définis précédemment, avec un agent oxydant.

10

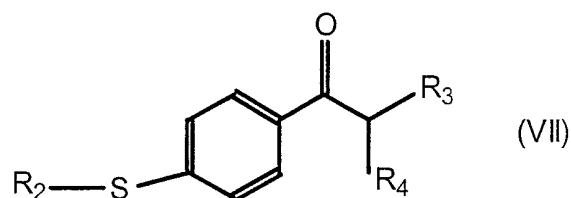
A titre d'agent oxydant, on peut citer notamment les peracides organiques, tels que l'acide méta-chloroperbenzoïque et l'acide peracétique ou les dioxiranes tels que le diméthylidioxirane, généré ou non *in situ*. La température de réaction est avantageusement comprise entre -40°C et 30°C .

15

L'agent oxydant est utilisé en excès par rapport au composé de formule générale II (3 à 40 équivalents), de manière à oxyder d'une part la fonction oléfinique en époxyde, d'autre part la fonction sulfure en sulfone.

Le composé de formule générale VI peut être obtenu par réaction d'un composé de formule générale VII :

20



25

dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment, avec un alcool de formule générale VIII :



30

R_{12} étant tel que défini ci-dessus, en présence d'une quantité catalytique d'acide et d'un agent déshydratant.

Avantageusement, l'acide est choisi parmi les acides sulfoniques, par exemple l'acide p-toluène sulfonique ou les acides minéraux, par exemple

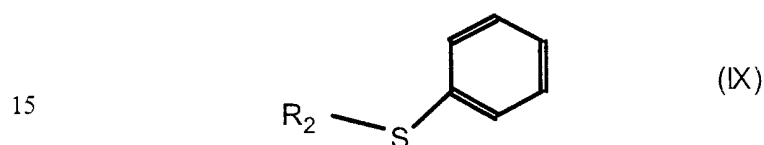
l'acide chlorhydrique. A titre d'agent déshydratant, on préfère les orthoformiates d'alkyle en C₁-C₆.

La réaction est réalisée dans un excès d'alcool de formule générale VIII, celui-ci servant de solvant réactif.

5 Dans le composé de formule générale VIII, R₁₂ est avantageusement un groupe méthyle, l'alcool étant le méthanol.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule générale I tel que défini précédemment, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

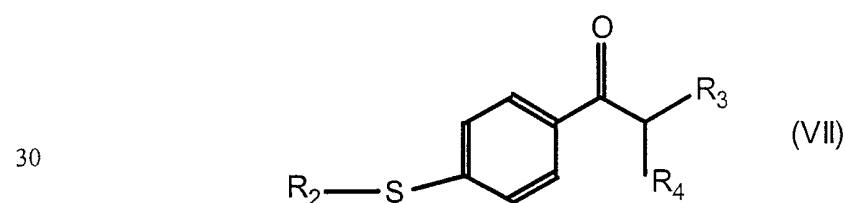
(1) réaction d'un composé de formule générale IX :



dans laquelle R₂ est tel que défini précédemment, dans un solvant inerte en présence d'un acide de Lewis avec un composé de formule générale X :



25 dans laquelle X est un groupe partant, de préférence un atome de chlore pour former un composé de formule générale VII :



dans laquelle R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment,

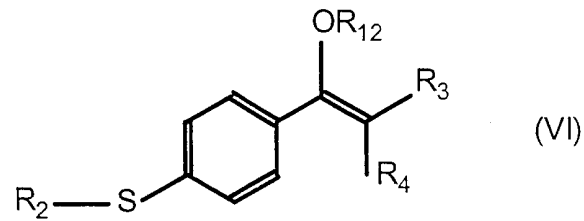
(2) réaction du composé de formule générale VII avec un alcool de formule générale VIII :



5

dans laquelle R_{12} représente un groupe (C_1-C_6) alkyle pour former un composé de formule générale VI :

10

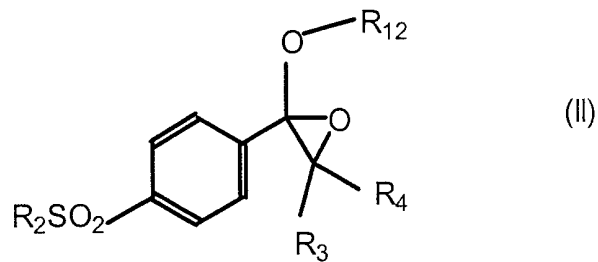


15

dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_{12} sont tels que définis précédemment,

(3) réaction du composé de formule générale VI avec un agent oxydant pour obtenir un composé de formule générale II :

20



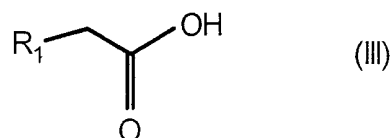
25

dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_{12} sont tels que définis précédemment ;

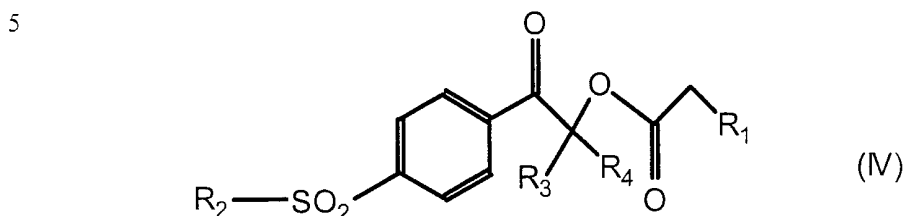
(4) réaction du composé de formule générale II telle que définie à l'étape (3)

30

avec un acide de formule générale III :

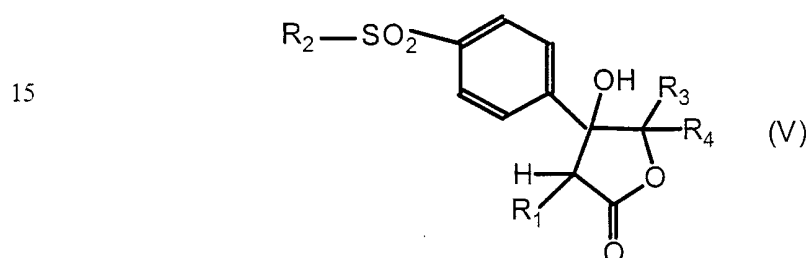


dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, en milieu anhydre, pour former un composé de formule IV :



10 R_1 , R_2 , R_3 et R_4 étant tels que définis ci-dessus;

(5) réaction du composé de formule IV avec une base forte dans un solvant aprotique pour obtenir un composé cyclique intermédiaire de formule V :



20 qui, après élimination d'une molécule d'eau forme un composé de formule générale I ; et

(6) isolement du composé de formule générale I ainsi obtenu.

Pour la réaction de l'étape (1), l'acide de Lewis est avantageusement choisi parmi $AlCl_3$, $FeCl_3$, $TiCl_4$ et $SnCl_4$ sans toutefois être limité à ceux-ci. Les solvants non réactifs comprennent les hydrocarbures halogénés et polyhalogénés tels que les mono- ou dihalo(C_1 - C_4)alkyles, par exemple le dichlorométhane ; les solvants aromatiques tels que le nitrobenzène ou des composés aromatiques halogénés, ainsi que des hydrocarbures linéaires ramifiés ou cycliques en C_6 - C_{10} comprenant notamment l'hexane, le cyclohexane, le méthylcyclohexane ou le CS_2 . Pour

25

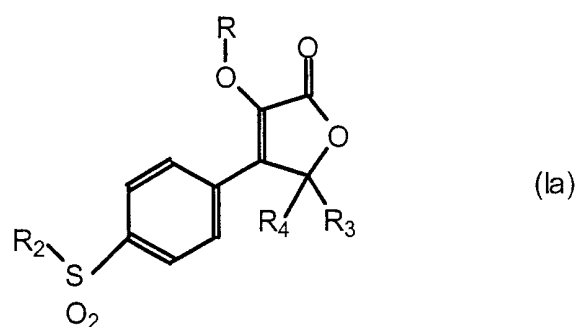
30 cette étape, on peut en particulier choisir le cyclohexane ou le dichlorobenzène. Le rapport molaire du composé de formule générale IX au composé de formule générale X est généralement compris entre 1:1,5 et 1,5:1, un rapport de 1:1 à 1:1,5 étant préféré. La réaction est généralement effectuée

avec un excès du composé de formule générale X. Généralement, le rapport molaire du composé de formule générale IX à l'acide de Lewis est compris entre 1:1,5 et 1,5:1. De préférence, le rapport molaire du composé de formule générale IX à l'acide de Lewis est compris entre 1:1 et 1:1,5. La réaction peut être avantageusement réalisée dans une gamme de température comprise entre 0 et 25°C, de préférence 5 et 15°C. Les réactifs sont mis à réagir jusqu'à achèvement de la réaction, lequel se produit après un intervalle de temps allant de 8 à 4 heures, généralement de 1 à 2 heures. La réaction est effectuée de préférence sous atmosphère d'azote. Les étapes (2) à (6) sont effectuées dans des conditions telles que décrites précédemment.

Les composés de formule générale IX et X sont des composés commercialisés ou pouvant être facilement préparés par l'homme du métier en mettant en œuvre des procédés de routine bien connus.

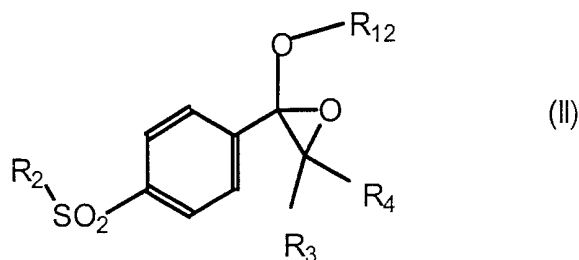
Dans un premier mode de réalisation du procédé de l'invention R₁ est un groupe RO, R étant tel que défini précédemment pour R₅.

Le composé de formule générale I devient alors un composé de formule générale Ia :



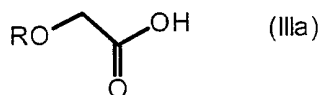
Le procédé selon l'invention comprend dans ce cas les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale II

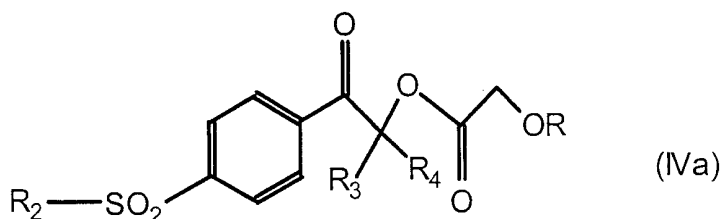


dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment et R_{12} représente un groupe alkyle en C_1 - C_6 ,

avec un acide de formule générale IIIa

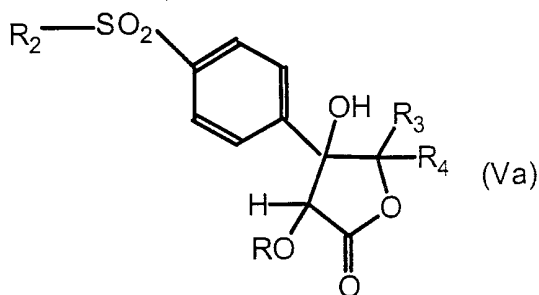


dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, en milieu anhydre pour former un composé de formule générale IVa :



dans laquelle R , R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment.

15 b) réaction du composé de formule IVa avec une base forte dans un solvant aprotique pour obtenir un composé cyclique intermédiaire de formule Va :



25 qui, après élimination d'une molécule d'eau forme un composé de formule générale la ; et

c) isolement du composé de formule générale la ainsi obtenu.

On préfère tout particulièrement les composés de formule générale la dans lesquels

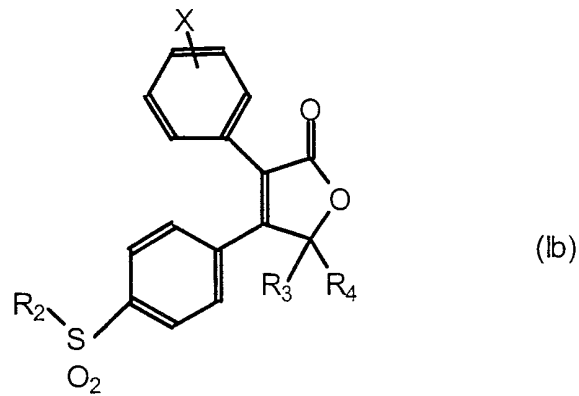
- 30
- R représente le groupe cyclopropylméthyle et
 - R_2 , R_3 et R_4 représentent le groupe méthyle.

Dans un second mode de réalisation de l'invention, le groupe R_1 est un noyau phényle substitué.

Le composé de formule générale I devient alors un composé de formule générale Ib:

5

10



15

dans laquelle R₂ est tel que défini précédemment et X est choisi parmi :

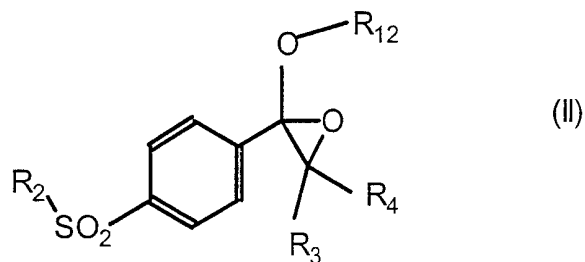
20

- hydrogène ;
- halogène ;
- (C₁-C₃) alkoxy ;
- CN ;
- (C₁-C₃) fluoroalkyle ;
- (C₁-C₃) alkyle ;
- -COOH ;

25

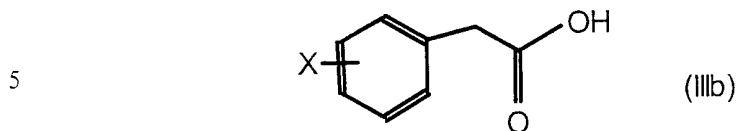
Le procédé de l'invention comprend alors les étapes suivantes :
a) réaction d'un composé de formule générale II

30

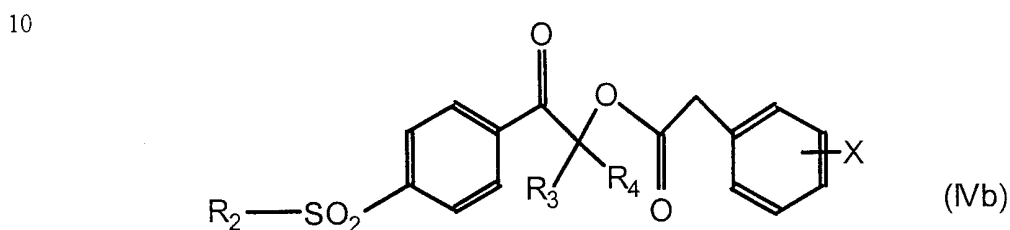


dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment et R_{12} représente un groupe alkyle en C_1-C_6 ,

avec un acide de formule générale III b)



dans laquelle X est tel que défini précédemment, en milieu anhydre, pour former un composé de formule générale IV b)

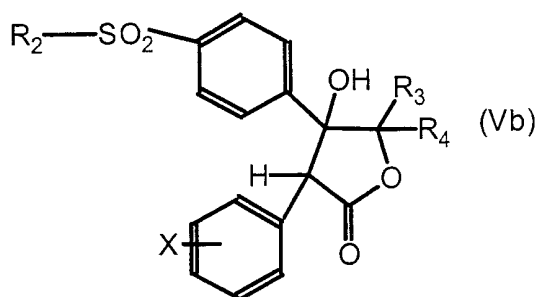


15

R_2 , R_3 et R_4 étant tels que définis ci-dessus ;

b) réaction du composé de formule IVb avec une base forte dans un solvant aprotique pour obtenir un composé cyclique intermédiaire de formule Vb :

20



25

qui, après élimination d'une molécule d'eau forme un composé de formule générale Ib ;

c) isolement du composé de formule générale Ib ainsi obtenu.

30

Le composé intermédiaire de formule générale VI est nouveau et constitue un autre objet de l'invention.

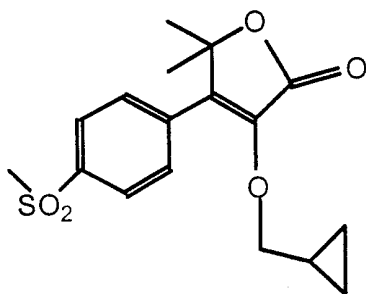
On préfère en particulier les composés de formule générale VI dans lesquels R_2 , R_3 et R_4 représentent le groupe méthyle et R_{12} est tel que défini ci-dessus.

Un composé particulièrement préféré de ce type est celui dans lequel R₁₂ représente méthyle.

5 Le procédé de l'invention est illustré grâce à l'exemple suivant :

Exemple : préparation de la 3-(cyclopropylméthoxy)-[4-(4-méthylsulfonylphényl)]-5,5-diméthyl-5-H-furan-2-one.

10

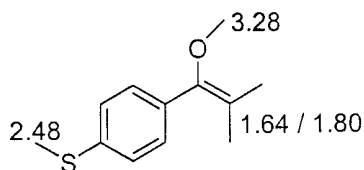


15

1) Préparation du 1-méthoxy-2-méthyl-1-(4'-méthylthiophényl)prop-1-ène :

A une solution de 2-méthyl-1-(4'-méthylthiophényl)propan-1-one (ou 4-thiométhyl-isobutyrophénone (composé 2 ; 10,11 g, 52 mmol, 1 équiv.) obtenu comme décrit à l'exemple 1 de WO 97/45420) par réaction de
20 thioanisole en présence d'un acide de Lewis avec le chlorure d'isobutyryle dans un mélange méthanol (40 ml) / orthoformiate de méthyle (40 ml) est ajoutée l'acide *p*-toluène sulfonique (1,2 g, 6,3 mmol, 0,12 équiv.). Cette solution est chauffée 1,5 h à reflux puis le méthanol est distillé. La masse réactionnelle est
25 ensuite chauffée 41 h à 115°C. Après retour à température ambiante, le mélange réactionnel est dilué avec du dichlorométhane (50 ml), lavé avec une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium (50 ml) puis avec de la saumure (50 ml) et séchée sur sulfate de sodium. L'évaporation des solvants fournit un mélange de 1-méthoxy-2-méthyl-1-(4'-méthylthiophényl)prop-1-ène
30 escompté et du 1,1-diméthoxy-2-méthyl-1-(4'-méthylthiophényl)propane dans un rapport molaire de 83/17 (10,0 g).

- RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) ppm :



(3)

- GC/IR/MS:

m/z : 208

5 IR (cm⁻¹): aromatique C-H 3073; O-CH₃ 2872, 2840; C=C 1668, C-O-C 1143.

2) Préparation du 3,3-diméthyl-2-méthoxy-2-(4'-méthylsulfonylphenyl)oxirane :

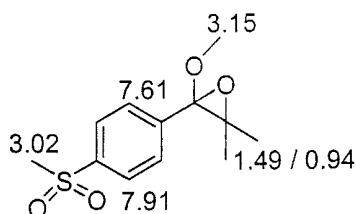
10

A une suspension d'hydrogénocarbonate de sodium (38.14 g, 454,0 mmol) dans un mélange acétone (126 ml) / eau (167 ml) à 0°C est ajouté l'Oxone[®] (diméthylidioxirane) (78,9 g, 128,3 mmol, 6,3 équiv.) en 5 portions à intervalle de 3 minutes. Une solution de 1-méthoxy-2-méthyl-1-(4'-méthylthiophényl)prop-1-ène brut (4,24 g, 20,3 mmol) dans du dichlorométhane (10 ml) est additionnée au mélange réactionnel. Le bain de glace est retiré et le mélange est agité 3,5 h à température ambiante. Le milieu réactionnel est ensuite filtré et le filtrat est extrait au dichlorométhane (5x60 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées

15 pour fournir le 3,3-diméthyl-2-méthoxy-2-(4'-méthylsulfonylphenyl)oxirane escompté (composé 4 ; 3,80 g).

20

- RMN-¹H (200 MHz, CDCl₃) ppm:



(4)

25

- GC/IR/MS:

m/z : 241 (M-15); 183

IR (cm⁻¹): O-CH₃ 2845; SO₂ 1348, 1164

5 **3) Préparation du 2-(cyclopropylméthoxy)acétate de [2-méthyl-1-(4'-méthylsulfonylphényl)-1-oxo-prop-2-yle] :**

Une solution de 3,3-diméthyl-2-méthoxy-2-(4'-méthylsulfonylphényl)oxirane brut (3,6 g, 14,1 mmol) et d'acide 2-(cyclopropylméthoxy)acétique (2,17 g, 16,7 mmol, 1,2 équiv.) dans du *tert*-butylméthyléther anhydre (10 ml) est agitée à température ambiante pendant 2 jours. Le mélange réactionnel est ensuite concentré pour fournir un solide jaune (5,24 g) contenant 65% p/p de 2-(cyclopropylméthoxy)acétate de [2-méthyl-1-(4'-méthylsulfonylphényl)-1-oxo-prop-2-yle]. Le rendement enchaîné à partir de la 2-méthyl-1-(4'-méthylthiophényl)propan-1-one est de 46% pur/pur.

15

• GC/IR/MS:

m/z : 238; 183

IR (cm⁻¹): C=O 1752, 1711; SO₂ 1349, 1166; C-O-C 1124

20

4) Préparation du 3-(cyclopropylméthoxy)-5,5-diméthyl-4-(4'-méthylsulfonylphényl)-5H-furan-2-one (composé du titre)

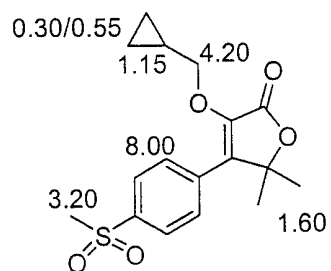
25

Une solution de trifluoroacétate d'isopropyle (1,58 g, 10,1 mmol, 1,2 équiv.) et de 1,8-diazabicyclo-[5.4.0]-undec-7-ène (2,6 g, 13,5 mmol, 1,6 équiv.) dans de l'acétonitrile anhydre (20 ml) est agitée 15 minutes à température ambiante. Le 2-(cyclopropylméthoxy)acétate de [2-méthyl-1-(4'-méthylsulfonylphényl)-1-oxo-prop-2-yle] (3,00 g, 8,4 mmol) est ensuite additionné et le mélange réactionnel est chauffé au reflux pendant 18 heures. Après retour de la température à 40°C, l'acétonitrile est partiellement évaporé puis de l'eau (20 ml) est rajoutée au milieu réactionnel. Après retour à température ambiante et quelques heures de cristallisation, le mélange est filtré pour récupérer la 3-(cyclopropylméthoxy)-5,5-diméthyl-4-(4'-

30

méthylsulfonylphényl)-5H-furan-2-one escomptée. Le rendement en produit isolé est de 85%.

- RMN-¹H (200 MHz, CD₃COCD₃) ppm:



5

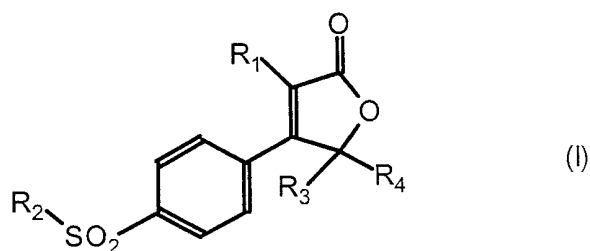
10

REVENDEICATIONS

5

1. Procédé de préparation de composés de formule générale I :

10



dans laquelle

- R_1 est choisi parmi les groupes

15

(a) OR_5 où R_5 représente un groupe choisi parmi(1) un groupe C_1 - C_6 alkyle linéaire ramifié ou cyclique ;

(2) un groupe phényle ou naphthyle mono-, di- ou tri-substitué

dans lesquels les substituants sont choisis parmi :

- hydrogène ;

20

- halogène ;

- (C_1 - C_3) alkoxy ;

- CN ;

- (C_1 - C_3) fluoroalkyle ;- (C_1 - C_3) alkyle ;

25

- -COOH ;

et

(b) phényle mono-, di- ou tri-substitué dans lequel les substituants

sont choisis parmi :

- hydrogène ;

30

- halogène ;

- (C_1 - C_3) alkoxy ;

- CN ;

- (C_1 - C_3) fluoroalkyle ;

- (C₁-C₃)alkyle ;
- -COOH ;

- R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;

5

- R₃ et R₄ représentent indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe CHR₆R₇ dans lequel R₆ et R₇ sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi :

10

- hydrogène ;
- (C₁-C₁₀)alkyle ;
- (C₁-C₁₀)alkoxy ;
- OH ;
- CN ;
- CH₂CN ;
- OCOR₈ ;
- (C₁-C₆)fluoroalkyle ;
- halogène ;
- CON(R₈)₂ ;
- phényle mono-, di- ou tri-substitué ;
- hétéroaryle mono-, di- ou tri-substitué ;

15

les substituants étant choisis parmi :

20

- hydrogène ;
- halogène ;
- (C₁-C₆)alkyle ;
- (C₁-C₁₀)alkoxy ;
- CN ;
- CF₃ ;
- N₃ ;

25

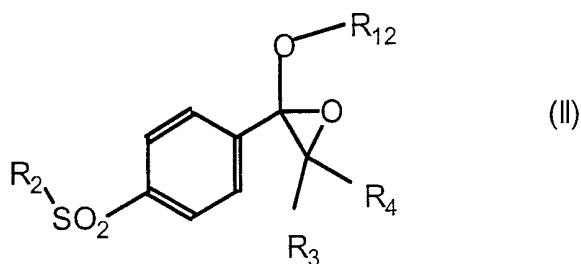
- C(R₉)(R₁₀)-OH ;
- C(R₉)(R₁₀)-O-(C₁-C₄)alkyle ;
- (C₁-C₆)fluoroalkyle ;

30

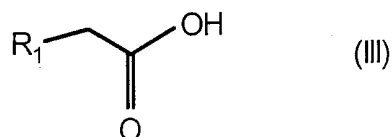
- R_8 est choisi parmi :
 - hydrogène ;
 - (C_1-C_6) alkyle ;
 - phényle mono-, di- ou trisubstitué, les substituants étant choisis parmi hydrogène, halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylthio, CN ou CF_3 ; et
 - benzyle mono-, di- ou trisubstitué, les substituants étant choisis parmi hydrogène, halogène, (C_1-C_6) alkyle, (C_1-C_6) alkoxy, (C_1-C_6) alkylthio, CN ou CF_3 ;
- ou deux groupes R_8 forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés un cycle ayant de 5 à 7 atomes, et comprenant éventuellement un hétéroatome choisi parmi O, S ou NR_9 ;

- R_9 et R_{10} sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi :
 - hydrogène ; et
 - (C_1-C_{10}) alkyle ; ou
 forment ensemble avec l'atome auquel ils sont attachés un cycle ayant de 3 à 7 atomes de carbone et le cas échéant un atome d'azote ; caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale II :

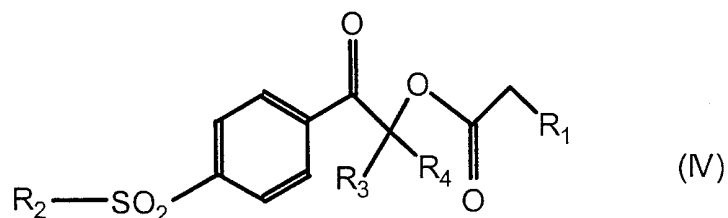


dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment et R_{12} représente un groupe alkyle en C_1-C_6 , avec un acide de formule générale III :



dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, en milieu anhydre, pour former un composé de formule IV :

5

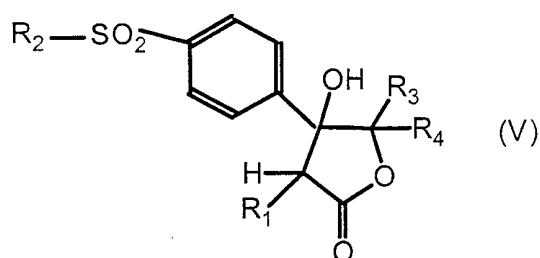


R_1, R_2, R_3 et R_4 étant tels que définis ci-dessus;

10

b) réaction du composé de formule IV avec une base forte dans un solvant aprotique pour obtenir un composé cyclique intermédiaire de formule V :

15



20

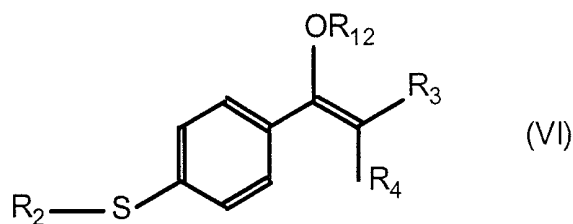
qui, après élimination d'une molécule d'eau forme un composé de formule générale I ;

c) isolement du composé de formule générale I ainsi obtenu.

25

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule générale II par réaction d'un composé de formule générale VI :

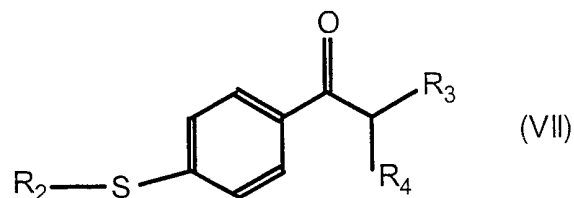
30



dans laquelle R_2, R_3, R_4 et R_{12} sont tels que définis à la revendication 1, avec un agent oxydant.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule générale VI telle que définie à la revendication 2, par réaction d'un composé de formule générale VII :

5



10

dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis à la revendication 1, avec un alcool de formule générale VIII :



15

R_{12} étant tel que défini ci-dessus, en présence d'une quantité catalytique d'acide et d'un agent déshydratant.

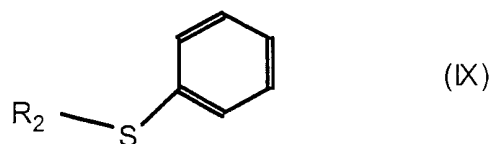
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que R_{12} est méthyle et le composé de formule générale VIII est le méthanol.

20

5. Procédé de préparation d'un composé de formule générale I tel que défini à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

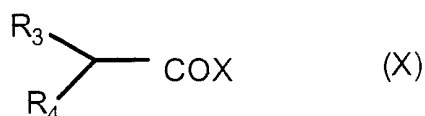
(1) réaction d'un composé de formule générale IX :

25



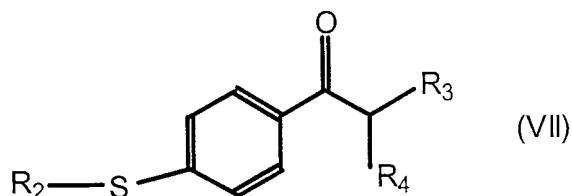
30

dans laquelle R_2 est tel que défini à la revendication 1, dans un solvant inerte en présence d'un acide de Lewis avec un composé de formule générale X :



dans laquelle X est un groupe partant, de préférence un atome de chlore pour former un composé de formule générale VII :

5



10

dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis à la revendication

1,

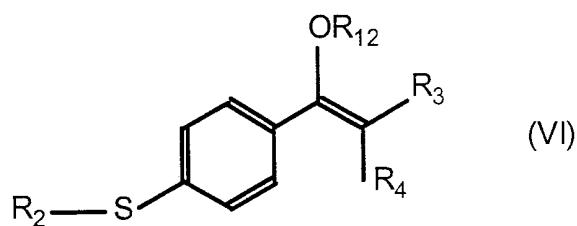
(2) réaction du composé de formule générale VII avec un alcool de formule générale VIII :

15



dans laquelle R_{12} représente un groupe (C_1-C_6) alkyle pour former un composé de formule générale VI :

20

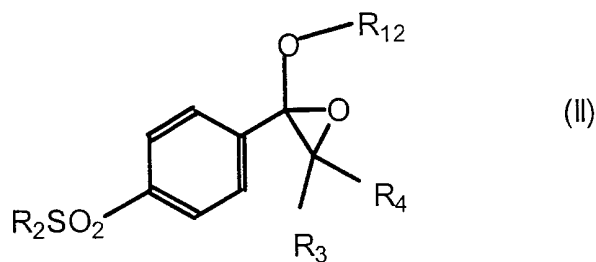


25

dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_{12} sont tels que définis précédemment,

(3) réaction du composé de formule générale VI avec un agent oxydant pour obtenir un composé de formule générale II :

30



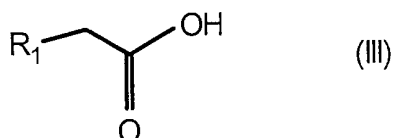
5

dans laquelle R_2 , R_3 , R_4 et R_{12} sont tels que définis précédemment ;

10

(4) réaction du composé de formule générale II telle que définie à l'étape (3)

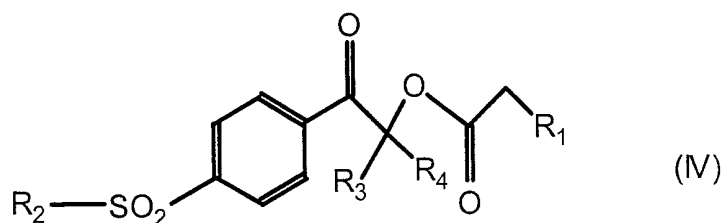
avec un acide de formule générale III :



15

dans laquelle R_1 est tel que défini précédemment, en milieu anhydre, pour former un composé de formule IV :

20

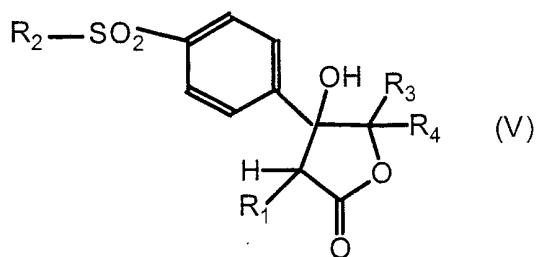


25

R_1, R_2, R_3 et R_4 étant tels que définis ci-dessus;

(5) réaction du composé de formule IV avec une base forte dans un solvant aprotique pour obtenir un composé cyclique intermédiaire de formule V :

30



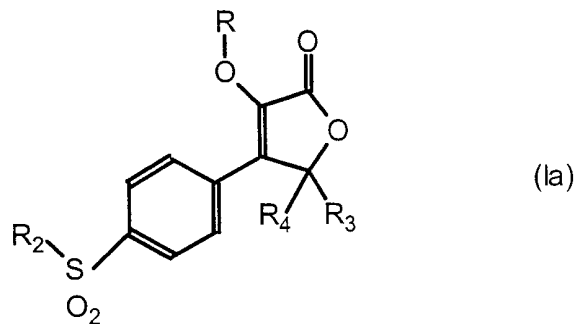
qui, après élimination d'une molécule d'eau forme un composé de formule générale I ;

(6) isolement du composé de formule générale I ainsi obtenu.

5

6. Procédé selon la revendication 1 de préparation d'un composé de formule générale la :

10

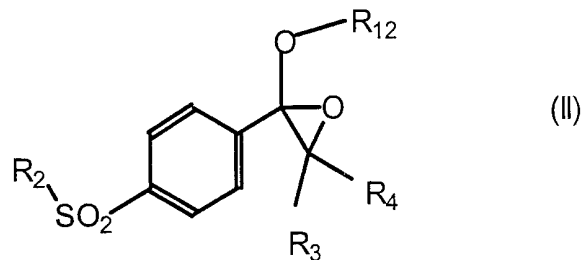


15

dans laquelle R représente un groupe R₅ tel que défini à la revendication 1 et R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale II :

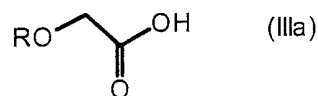
20



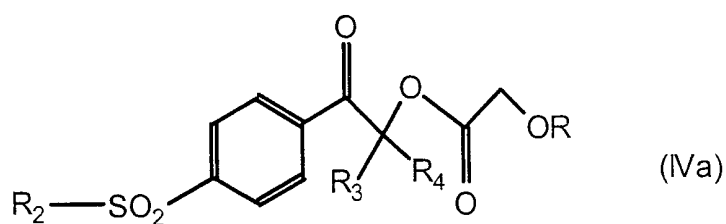
25

dans laquelle R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment et R₁₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆, avec un acide de formule générale IIIa :

30

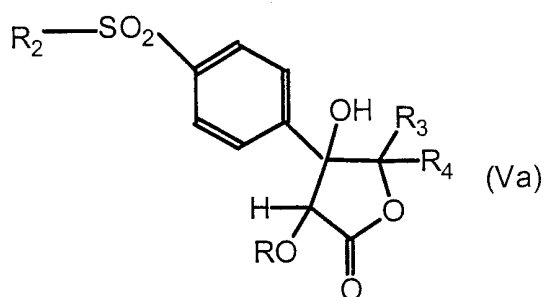


dans laquelle R est tel que défini ci-dessus, en milieu anhydre pour former un composé de formule générale IVa :



dans laquelle R, R₂, R₃ et R₄ sont tels que définis précédemment.

b) réaction du composé de formule IVa avec une base forte dans un solvant aprotique pour obtenir un composé cyclique intermédiaire de formule Va :

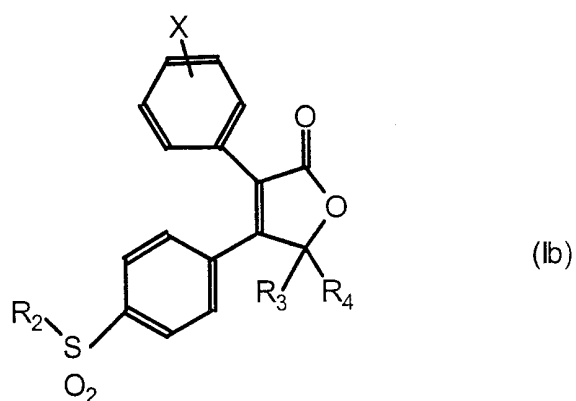


qui, après élimination d'une molécule d'eau forme un composé de formule générale Ia ;

c) isolement du composé de formule générale Ia ainsi obtenu.

20

7. Procédé selon la revendication 1 de préparation d'un composé de formule générale Ib :

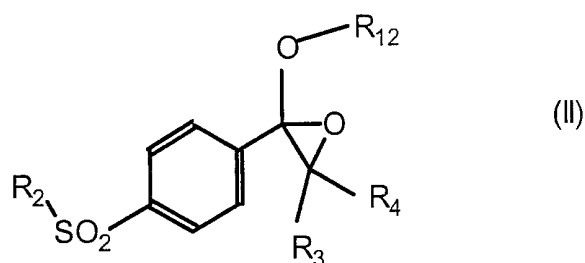


dans laquelle R_2 est tel que défini à la revendication 1 et X est
choisi parmi :

- hydrogène ;
- halogène ;
- 5 - (C_1-C_3) alkoxy ;
- CN ;
- (C_1-C_3) fluoroalkyle ;
- (C_1-C_3) alkyle ;
- -COOH ;

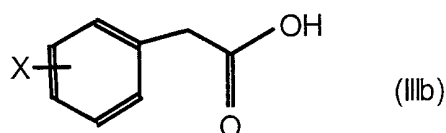
caractérisé en ce qu'il comprend les étapes suivantes :

a) réaction d'un composé de formule générale II

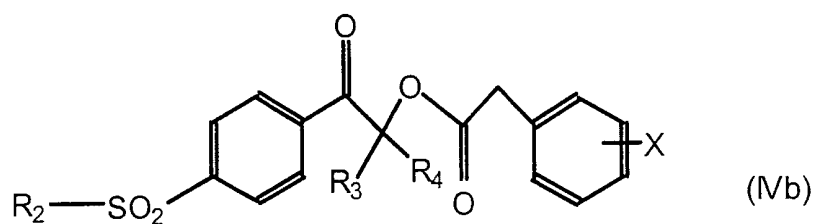


dans laquelle R_2 , R_3 et R_4 sont tels que définis précédemment et
 R_{12} représente un groupe alkyle en C_1-C_6 ,

avec un acide de formule générale III b)

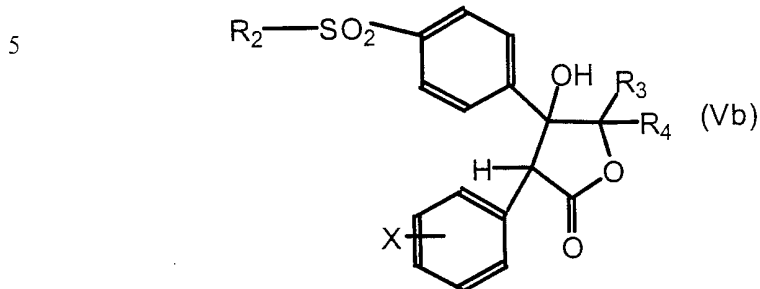


25 dans laquelle X est tel que défini précédemment, en milieu
anhydre, pour former un composé de formule générale IV b)



R_2 , R_3 et R_4 étant tels que définis ci-dessus ;

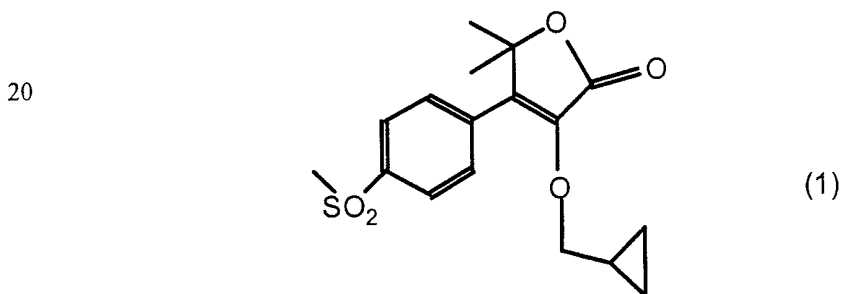
b) réaction du composé de formule IVb avec une base forte dans un solvant aprotique pour obtenir un composé cyclique intermédiaire de formule Vb :



qui, après élimination d'une molécule d'eau forme un composé de formule générale Ib ;

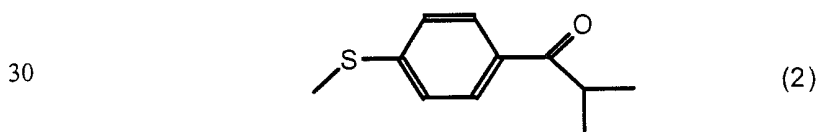
15 c) isolement du composé de formule générale Ib ainsi obtenu.

8. Procédé de préparation du composé de formule (1) :



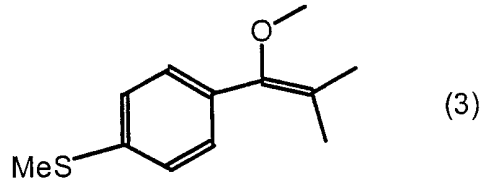
comportant les étapes suivantes :

- réaction du thioanisole en présence d'un acide de Lewis avec le chlorure d'isobutyryle pour obtenir le composé de formule (2)



réaction du composé de formule (2) avec le méthanol en présence d'acide para-toluène sulfonique et d'orthoformiate de méthyle pour former le composé de formule (3) :

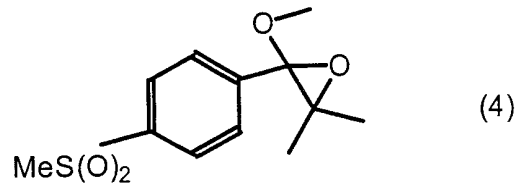
5



10

- réaction du composé (3) avec du diméthylidioxirane pour former le composé de formule (4) :

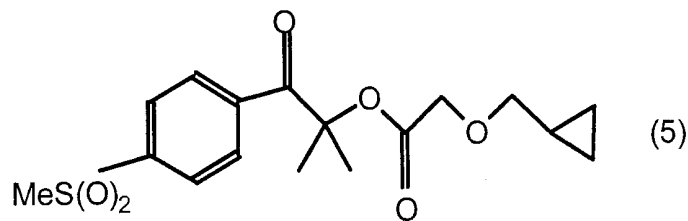
15



20

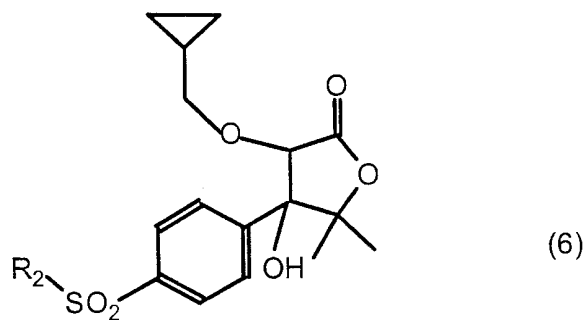
réaction du composé (4) avec de l'acide cyclopropylméthoxy acétique dans un solvant anhydre pour obtenir le composé (5) :

25



- réaction du composé (5) dans un solvant aprotique avec une base forte pour obtenir un composé cyclique intermédiaire (6) :

30



qui, après déshydratation en présence d'un agent déshydratant forme le composé (1).

10 9. Procédé selon la revendication 2 ou 5, caractérisé en ce que l'agent oxydant est choisi parmi les peracides organiques, et les dioxiranes.

15 10. Procédé selon la revendication 2 ou 5, caractérisé en ce que la température de la réaction d'oxydation est comprise entre -40° et 30°C .

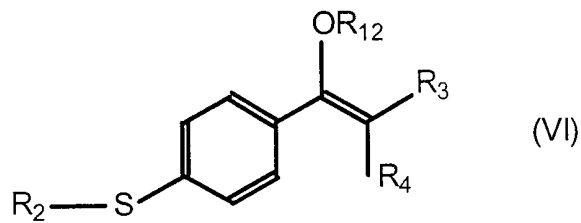
20 11. Procédé selon la revendication 2 ou 5, caractérisé en ce que l'agent oxydant est utilisé en excès par rapport au composé de formule générale II.

25 12. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'acide est choisi parmi les acides sulfoniques et les acides minéraux.

30 13. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que à titre d'agent déshydratant, on utilise un orthoformiate d'alkyle en $\text{C}_1\text{-C}_6$.

35 14. Procédé selon la revendication 3 ou 5, caractérisé en ce que la réaction est réalisée dans un excès d'alcool de formule générale VIII, servant de solvant réactif.

40 15. Composé de formule générale VI :



dans lequel

- R₂ représente un groupe (C₁-C₆)alkyle ;
 - R₃ et R₄ représentent indépendamment l'un de l'autre un
- 10 atome d'hydrogène ou un groupe CHR₆R₇ dans lequel R₆ et R₇ sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi :

- hydrogène ;
- (C₁-C₁₀)alkyle ;
- (C₁-C₁₀) alkoxy ;
- 15 - OH ;
- CN ;
- CH₂CN ;
- OCOR₈ ;
- (C₁-C₆)fluoroalkyle ;
- 20 - halogène ;
- CON(R₈)₂ ;
- phényle mono-, di- ou trisubstitué ;
- hétéroaryle mono-, di- ou trisubstitué ;

les substituants étant choisis parmi :

- 25 - hydrogène ;
- halogène ;
- (C₁-C₆)alkyle ;
- (C₁-C₁₀)alkoxy ;
- CN ;
- 30 - CF₃ ;
- N₃ ;
- C(R₉)(R₁₀)-OH ;
- C(R₉)(R₁₀)-O-(C₁-C₄)alkyle ;

- (C₁-C₆)fluoroalkyle ;

• R₈ est choisi parmi :

- hydrogène ;

5 - (C₁-C₆)alkyle ;

- phényle mono-, di- ou trisubstitué, les substituants étant choisis parmi hydrogène, halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylthio, CN ou CF₃; et

10 - benzyle mono-, di- ou trisubstitué, les substituants étant choisis parmi hydrogène, halogène, (C₁-C₆)alkyle, (C₁-C₆)alkoxy, (C₁-C₆)alkylthio, CN ou CF₃ ;

• ou deux groupes R₈ forment ensemble avec l'atome d'azote auxquels ils sont attachés un cycle ayant de 5 à 7 atomes, et comprenant éventuellement un hétéroatome choisi parmi O, S ou NR₉ ;

15 • R₉ et R₁₀ sont indépendamment l'un de l'autre choisis parmi :

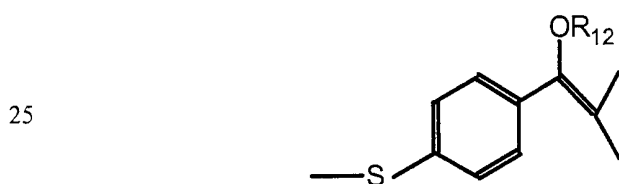
- hydrogène ; et

- (C₁-C₁₀)alkyle ; ou

forment ensemble avec l'atome auquel ils sont attachés un cycle ayant de 3 à 7 atomes de carbone et le cas échéant un atome d'azote ;

20 et R₁₂ représente un groupe alkyle en C₁-C₆.

16. Composé de formule



30 dans lequel R₁₂ est tel que défini à la revendication 15, notamment méthyle.