

①9



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑤1 Int. Cl.³: C 07 D 333/22

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
 Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

①2 **FASCICULE DU BREVET** A5

①1

623 049

②1 Numéro de la demande: 11510/77

⑦3 Titulaire(s):
Albert Rolland, S.A., Chilly-Mazarin (FR)

②2 Date de dépôt: 20.09.1977

③0 Priorité(s): 21.09.1976 FR 76 28273

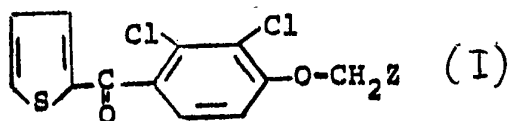
⑦2 Inventeur(s):
Jacqueline Suzanne Laforest, Vincennes (FR)

②4 Brevet délivré le: 15.05.1981

④5 Fascicule du brevet
publié le: 15.05.1981⑦4 Mandataire:
Kirker & Cie, Genève⑤4 **Procédé de préparation de l'acide 2,3-dichloro-4-(2-thénoyl) phénoxyacétique.**

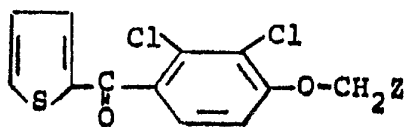
⑤7 Ce composé, également appelé acide tiénilique, est un agent diurétique et uricosurique utilisé en thérapie. On l'obtient à l'état très pur en une seule opération en oxydant un composé de formule I, dans laquelle Z est un groupe-CH₂OH, -CHOH-CH₂OH ou -CHO, au moyen d'un agent oxydant minéral dans un solvant, à une température de - 15 à 75°C.

L'agent oxydant peut être le permanganate de potassium, le chromate de potassium ou le periodate de sodium.



REVENDECATIONS

1. Procédé de préparation de l'acide 2,3-dichloro-4-(2-thényl) phénoxyacétique, caractérisé en ce qu'on oxyde un composé de formule suivante avec un agent d'oxydation minéral dans un solvant à une température de -15 à 75°C :



dans laquelle formule Z est un groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CHO}$.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on choisit l'agent d'oxydation minéral parmi le permanganate de potassium, le periodate de sodium et le chromate de potassium.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'agent d'oxydation minéral est le permanganate de potassium.

4. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce qu'on utilise comme solvant l'eau, l'acétone ou leurs mélanges.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que Z est un groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$.

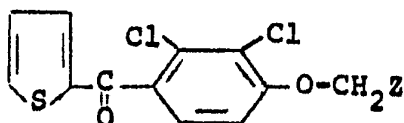
6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que Z est un groupe $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$.

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que Z est un groupe $-\text{CHO}$.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de l'acide 2,3-dichloro-4-(2-thényl) phénoxyacétique (acide tiénilique) qui est un agent diurétique et uricosurique utilisé en thérapie. Le présent procédé permet d'isoler cet acide à l'état très pur en une seule opération, les produits intermédiaires de synthèse étant facilement éliminés.

Il est connu que l'action d'agents oxydants minéraux, tels que KMnO_4 , NaIO_4 et K_2CrO_4 sur certains groupes fonctionnels, conduit à la formation de fonctions d'acide carboxylique avec de bons rendements.

Pour préparer l'acide tiénilique selon le présent procédé, on oxyde un composé de formule suivante au moyen d'un agent d'oxydation minéral dans un solvant à une température de -15 à 75°C :



dans laquelle formule Z est un groupe $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2\text{OH}$ ou $-\text{CHO}$.

Comme agent d'oxydation minéral, on utilise de préférence KMnO_4 , NaIO_4 ou K_2CrO_4 et notamment KMnO_4 .

En ce qui concerne le solvant, on a obtenu de bons résultats avec l'eau et l'acétone ainsi que leurs mélanges.

On peut préparer la 2,3-dichloro-4-(hydroxyéthoxy)phényl(2-thiényl) cétone qui fond à 117°C par exemple par l'action du 2-chloroéthanol sur la (2,3-dichloro-4-hydroxyphényl) (2-thiényl) cétone. Ce composé est nouveau.

De manière analogue, on peut préparer la 2,3-dichloro-4-(2,3-dihydroxypropoxy)phényl (2-thiényl) cétone à partir de la (2,3-dichloro-4-hydroxyphényl) (2-thiényl) cétone par réaction avec le 3-chloro-1,2-propanediol. On obtient l'aldéhyde de départ à partir du diméthylacétal correspondant.

Exemple 1:

On dissout 27,3 g de (2,3-dichloro-4-hydroxyphényl) (2-thiényl) cétone et 4 g d'hydroxyde de sodium dans 200 ml d'eau.

On maintient la solution à 80°C pendant une heure; on verse 16,1 g de 2-chloroéthanol dans la solution qu'on garde alors à 80°C jusqu'à ce qu'elle devienne neutre (environ 5 h). On extrait alors le produit final dans l'éthyléther ou le chloroforme; on lave la solution organique avec une solution alcaline aqueuse, on la neutralise, on la sèche et on chasse le solvant. On recristallise la substance solide dans de l'éthanol aqueux (50/50) pour obtenir la 2,3-dichloro-4-(2-hydroxyéthoxy) phényl (2-thiényl) cétone qui fond à 117°C avec un rendement de 30%.

10 En variante, on dissout 10,9 g de (2,3-dichloro-4-hydroxyphényl) (2-thiényl) cétone dans 12 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 5 N et on mélange avec 12 ml d'une solution dans le dichlorométhane de 3,5 g de 2-chloroéthanol et 1 g de chlorure de tétrabutylammonium. Après 6 h d'agitation violente à 40°C , on ajoute 2 volumes d'eau, on sépare la couche organique et on chasse le solvant par distillation pour obtenir 6,25 g du produit; le rendement est de 50%.

On ajoute 2 g de bicarbonate de sodium puis, par portion en agitant, 6 g de permanganate de potassium à une solution de 5 g de 2,3-dichloro-4-(2-hydroxy-éthoxy) phényl (2-thiényl) cétone (préparée comme ci-dessus) dans 100 ml d'acétone, en maintenant la température du mélange à 20°C . Après 6 h d'agitation, on verse le mélange réactionnel dans 250 ml d'eau, on le décolore en ajoutant de l'anhydride sulfureux puis on l'extrait à l'éther. On sèche la phase étherique puis on évapore le solvant pour obtenir l'acide 2,3-dichloro-4-(2-thényl) phénoxyacétique avec un rendement de 85% qu'on recristallise à partir du 1,2-dichloroéthane.

Exemple 2:

30 On dissout la (2,3-dichloro-4-hydroxyphényl) (2-thiényl) cétone dans 500 ml d'une solution d'éthylate de sodium dans l'éthanol préparée à partir de 5,7 g de sodium. On chauffe le mélange jusqu'à la température du reflux puis on introduit 41,5 g d'iodure de potassium et 33,15 g de 3-chloro-1,2-propanediol. On maintient le reflux pendant 10 h, on élimine le solvant et on purifie la substance solide par lavage avec des solutions aqueuses alcalines. Le produit final est cristallisé à partir d'éthanol aqueux 50/50 ou de 2-butanone pour obtenir la 2,3-dichloro-4-(2,3-dihydroxypropoxy) phényl (2-thiényl) cétone qui fond à 130°C avec un rendement de 50%.

On peut aussi préparer ce composé en un système à deux phases avec un composé d'ammonium quaternaire comme catalyseur (voir Exemple 1).

45 A 0°C on ajoute lentement 6 g de permanganate de potassium à un mélange de 2,3-dichloro-4-(2,3-dihydroxypropoxy)phényl (2-thiényl) cétone et 150 ml d'acétone. On laisse reposer le mélange réactionnel à la température ordinaire pendant 5 h. On introduit 3 volumes d'eau et on décolore le mélange avec de l'anhydride sulfureux. On extrait des composés organiques au diéthyléther et on extrait le produit final avec du carbonate de sodium aqueux. En acidifiant la solution aqueuse, l'acide pur précipite, c'est-à-dire l'acide 2,3-dichloro-4-(2-thényl) phénoxyacétique avec un rendement de 60%.

Exemple 3:

55 On introduit 2 g de sodium dans 200 ml d'éthylène glycol puis 21,85 g de (2,3-dichloro-4-hydroxyphényl) (2-thiényl) cétone. On chauffe le mélange pendant une heure à environ 140°C , et on verse 19 g de 2-bromoacétaldéhyde diméthylacétal dans 40 ml d'éthylène glycol dans la solution et on poursuit le chauffage pendant 10 h. On verse le mélange réactionnel dans 200 ml d'eau et on ajoute du diéthyléther. Après agitation, on sépare la phase organique, on la lave avec de l'hydroxyde de sodium aqueux et de l'eau. On évapore alors le solvant et le produit final cristallisé dans un mélange de benzène/éther de pétrole pour donner le 2,3-dichloro-4-(2-thényl) phénoxyacétaldéhydediméthylacétal qui fond à 65°C avec un rendement de 50%.

On chauffe 6,3 g du diméthylacétal dans 25 ml d'acide formique pendant une heure à 100° C. On verse de l'eau dans le mélange puis on filtre le précipité (100 ml) qui est le 2,3-dichloro-4-(2-thénoyl) phénoxyacétaldéhyde qui fond à 100-110° C.

Le produit d'addition du produit obtenu avec le bisulfite de sodium fond à 140° C.

On verse goutte à goutte 3 g de KMnO_4 sur un mélange de

1,85 ml d'acide sulfurique concentré, 4,8 g de 2,3-dichloro-4-(2-thénoyl) phénoxyacétaldéhyde et 75 ml d'eau. On chauffe le mélange pendant 2 h puis on isole le précipité. On sépare le produit final de la substance solide par dissolution dans de l'éthanol chaud puis on le purifie par cristallisation dans 1,2-dichloréthane pour obtenir l'acide 2,3-dichloro-4-(2-thénoyl) phénoxyacétique qui fond à 156° C avec un rendement de 40%.