

ROYAUME DU MAROC

OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE



المملكة المغربية

المكتب المغربي
للملكية الصناعية والتجارية

(12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication :
MA 29111 B1

(51) Cl. internationale :
C07H 17/00

(43) Date de publication :
03.12.2007

(21) N° Dépôt :
30027

(22) Date de Dépôt :
21.06.2007

(30) Données de Priorité :
22.12.2004 DE 10 2004 063 099.2

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/EP2005/013158 08.12.2005

(71) Demandeur(s) :
SANOFI-AVENTIS DEUTSCHLAND GMBH, Brüningstrasse 50 65929 Frankfurt am Main (DE)

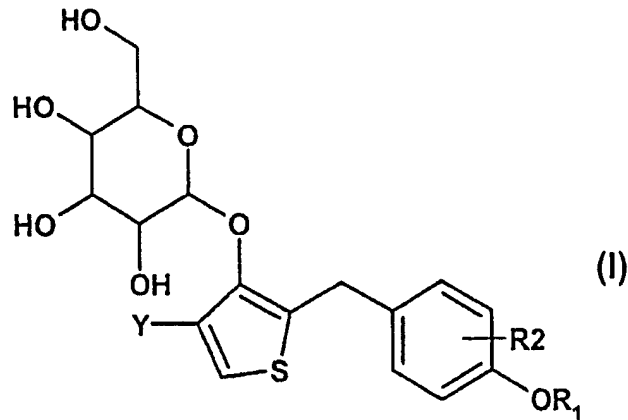
(72) Inventeur(s) :
DERDAU, Volker ; BIERER, Lars ; KOSSENJANS, Michael

(74) Mandataire :
CABINET AKSIMAN

(54) Titre : **METHODE DE PRODUCTION DE DERIVES DE THIOPHENE-GLYCOSIDE**

(57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UN PROCÉDÉ POUR PRODUIRE DES DÉRIVÉS DE GLUCOSIDE DE THIOPHÈNE DE FORMULE (I), DANS LAQUELLE Y SIGNIFIE HYDROGÈNE OU ALKYL, R1 DÉSIGNE ALKYL, LES HYDROGÈNES POUVANT ÊTRE REMPLACÉS PAR DU FLUOR OU PAR ARYL, ET ARYL POUVANT ÉGALEMENT CONTENIR DES HÉTÉROATOMES, ET R2 REPRÉSENTE HYDROGÈNE, CL, BR, I.

ABREGE



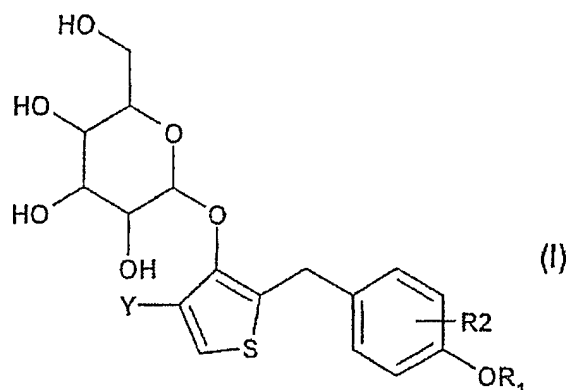
L'invention concerne un procédé pour produire des dérivés de glucoside de thiophène de formule (I), dans laquelle Y signifie hydrogène ou alkyl, R₁ désigne alkyl, les hydrogènes pouvant être remplacés par du fluor ou par aryl, et aryl pouvant également contenir des hétéroatomes, et R₂ représente hydrogène, Cl, Br, I.

BREVET
 DE
 FRANCE
 N° 2 911 111
 DÉPOSÉ LE 19 OCT 1990
 PAR
 SOCIÉTÉ GÉNÉRALE
 D'ÉLECTRONIQUE
 ET DE COMMUNICATIONS
 SAISONNIÈRE
 S.A.

Méthode de production de dérivés de thiophène-glycoside

La présente invention concerne un procédé de préparation de dérivés de thiophène-glycoside de formule générale (I)

5

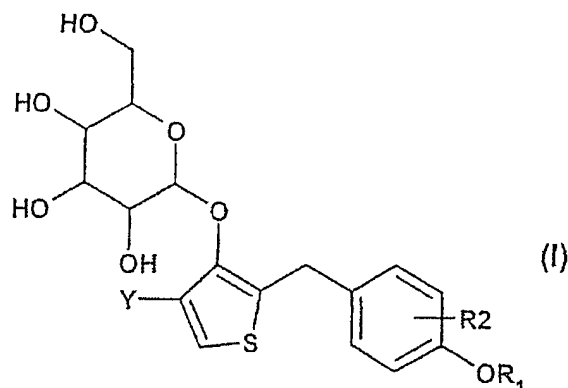


Les dérivés de thiophène-glycoside présentent une activité biologique qui permet une utilisation en particulier dans la prévention et le traitement du diabète de type 1 et 2.

Le document WO2004/007517 décrit entre autres différents procédés de préparation de dérivés de thiophène-glycoside de formule générale (I). Toutefois, le procédé le plus efficace et le plus court décrit (B) a différents inconvénients vis-à-vis d'une transformation industrielle. Ainsi, les produits sont purifiés essentiellement par chromatographie. Les rendements sont en outre si faibles dans certains cas que l'élimination des précurseurs et des produits secondaires gêne l'isolement simple du produit. Aucune optimisation n'a été effectuée vis-à-vis de l'économie des atomes. L'utilisation de composés hautement toxiques, tels que le cyanoborohydrure de sodium, ou de substances ayant une odeur très forte, telles que le diméthylsulfure, nuit en outre à son utilisation dans un procédé industriel.

En raison des inconvénients et des problèmes décrits ci-dessus, il existe un besoin pour fournir un procédé qui évite ces inconvénients et ces problèmes et qui par ailleurs, sans nécessiter une grande complexité supplémentaire, peut être mis en œuvre de manière simple et qui permet d'obtenir les produits désirés dans des rendements élevés avec une transformation élevée et une sélectivité élevée. Des rendements élevés en particulier sont une nécessité clé pour le procédé recherché.

Cet objet est réalisé de manière étonnante par un procédé de préparation de composés de formule générale (I) :



5

dans laquelle les significations sont

Y H, (C₁-C₁₀)-alkyle ;

R1 (C₁-C₈)-alkyle, où un ou plusieurs hydrogènes ou tous les hydrogènes peuvent être remplacés par fluor ; (C₅-C₁₀)-aryle, où aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;

10

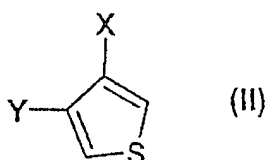
R2 H, Cl, Br, I ;

qui comprend l'application d'un procédé à plusieurs étapes dans lequel

15

A. Préparation des hydroxycétones

A.1. le composant thiophène de formule (II)



20

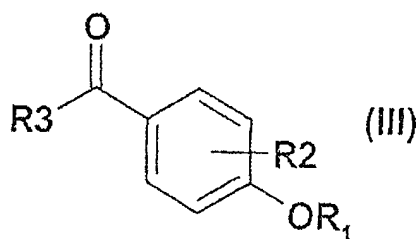
dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, et

X est O-(C₁-C₈)-alkyle ou O-(C₅-C₁₀)-aryle, où aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;

25 est mis en réaction avec un composé de formule (III)

R. J. ...

3

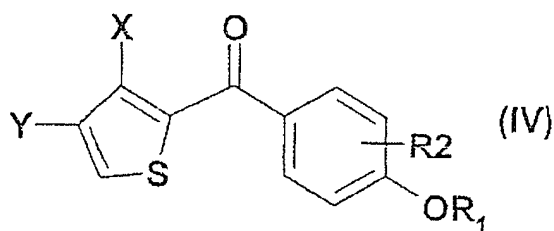


dans laquelle

R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et

5 R3 est Cl, Br, I ;

en présence de 0,1 à 10 équivalents, de préférence de 0,8 à 1,5
 équivalents, d'un ou plusieurs acides - où on préfère un acide - de
 préférence avec des acides de Lewis tels que SnCl₄, AlCl₃, TiCl₄, BF₃,
 10 FeCl₃, ZnCl₂, MgCl₂, ZnBr₂, MgBr₂ mais également avec des acides de
 Brönsted tels que CF₃SO₃H, H₂SO₄, l'acide toluènesulfonique, de façon
 particulièrement préférable avec des acides de Lewis tels que SnCl₄ ou
 AlCl₃, dans un solvant convenable, de préférence dans un solvant
 halogéné tel que, par exemple, le dichlorométhane, le chloroforme, le 1,2-
 15 dichloroéthane, à de -50°C à +150°C, de préférence à de -20°C à +80°C,
 de façon particulièrement préférable à de 5°C à 25°C, pour donner un
 composé de formule (IV),



20

dans laquelle X, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ; et

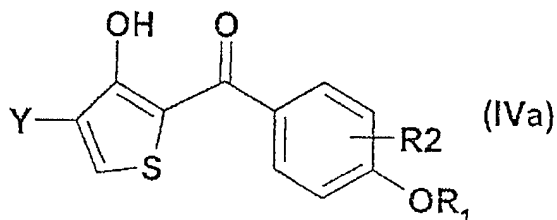
ce composé de formule (IV)

est transformé en présence de 0,1 à 10 équivalents, de préférence de 0,8 à
 25 1,5 équivalents, d'un ou de plusieurs acides - où on préfère un acide - de
 préférence un acide de Lewis tel que BBr₃, BCl₃, BF₃, AlCl₃, SnCl₄, TiCl₄, à
 de -50°C à +150°C, de préférence à de -20°C à +80°C, de façon

Signature
 BREVETÉ
 1980

4

particulièrement préférable à de 0°C à 25°C, en le composé de formule (IVa)

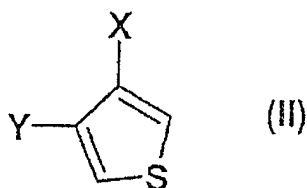


5

dans laquelle Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus,
ou

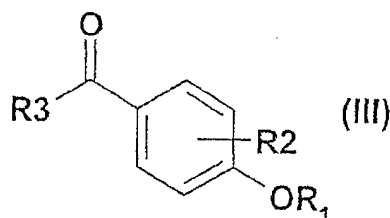
A.2. le composant thiophène de formule (II)

10



dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus en A.1.

15 est mis en réaction avec un composé de formule (III)



dans laquelle

20 R1, R2 et R3 sont tels que définis ci-dessus en A.1. ;

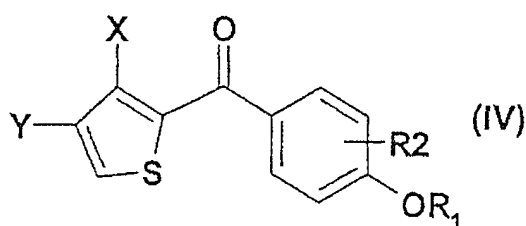
en présence de 0,1 à 10 équivalents, de préférence de 0,8 à 1,5 équivalents, d'un ou plusieurs acides - où on préfère un acide - de

Handwritten signature

préférence avec des acides de Lewis tels que SnCl_4 , AlCl_3 , TiCl_4 , BF_3 , FeCl_3 , ZnCl_2 , MgCl_2 , ZnBr_2 , MgBr_2 mais également des acides de Brönsted tels que $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, H_2SO_4 , l'acide toluènesulfonique, de façon particulièrement préférable avec des acides de Lewis tels que SnCl_4 ou

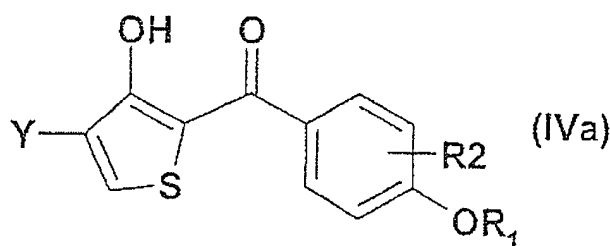
5 AlCl_3 , dans un solvant convenable, de préférence dans un solvant halogéné tel que, par exemple, le dichlorométhane, le chloroforme, le 1,2-dichloroéthane, à de -50°C à $+150^\circ\text{C}$, de préférence à de -20°C à $+100^\circ\text{C}$, de façon particulièrement préférable à de 60°C à 75°C , pour donner un composé de formule (IV)

10



dans laquelle X, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et

15 celui-ci est encore mis en réaction directement en présence d'un acide tel que défini ci-dessus à de 0°C à 200°C , de préférence à de 20°C à 120°C , de façon particulièrement préférable à de 80°C à 90°C , pour donner le composé de formule (IVa)

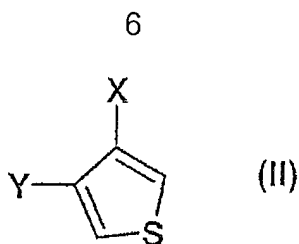


20

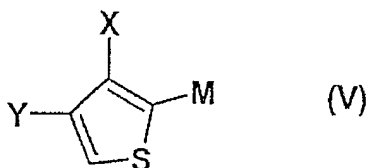
dans laquelle Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus,
ou

25 **A.3.** le composant thiophène de formule (II)

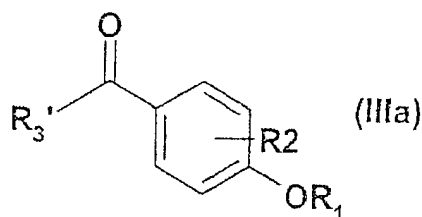
R1



dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus,
 est mis en réaction avec un ou plusieurs réactifs organométalliques de la
 5 série M-(C₁-C₈)-alkyle, MH, M-O-(C₁-C₈)-alkyle ou M-N((C₁-C₈)-alkyle)₂
 dans laquelle M est Li, Na, K, Zn, Mg, Ca, dans des solvants apolaires tels
 qu'un éther, par exemple l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, l'éther
 dibutylique, l'éther dihexylique et le méthyl-tert-butyléther, à des
 températures de -20°C à 45°C, de préférence à des températures de 15°C
 10 à 35°C, de façon particulièrement préférable de 30°C à 35°C pour donner
 l'intermédiaire réactif de formule (V)



15 dans laquelle X, Y et M sont tels que définis ci-dessus,
 et celui-ci est encore mis en réaction avec un composé de formule (IIIa)

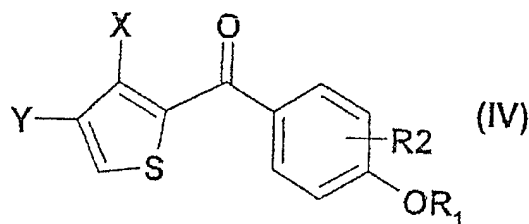


20 dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et
 R3' est Cl, Br, I,
 NH-(C₁-C₈)-alkyle, NH-O-(C₁-C₈)-alkyle, N((C₁-C₈)-alkyle)₂, N-(C₁-
 C₈)-alkyl-O-(C₁-C₈)-alkyle,
 N(C₃-C₈)-cycloalkyle, où le cycle alkyle peut comprendre un ou
 25 plusieurs hétéroatomes de la série N, O, S,

N((C₆-C₁₀)-aryl)-(C₁-C₈)-alkyle, N((C₃-C₈)-cycloalkyl)-(C₃-C₈)-aryle, N((C₆-C₁₀)-aryle)₂, où les systèmes aromatiques et les alcanes cycliques peuvent comprendre un ou plusieurs hétéroatomes de la série N, O, S,

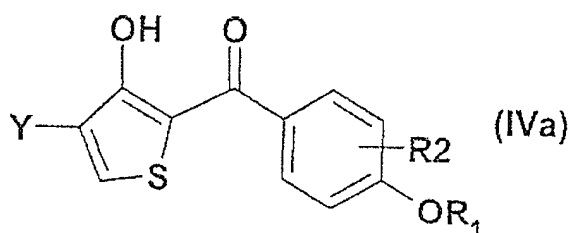
5

pour donner un composé de formule (IV)



10 dans laquelle X, Y, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus ; comme décrit en A.1. à des températures de -20°C à +30°C, de préférence de -5°C à +5°C ;

et ensuite ce composé de formule (IV) est transformé en présence d'un
15 acide de Lewis tel que BBr₃, AlCl₃, SnCl₄, TiCl₄ à de 0°C à 30°C, de préférence à de 5°C à 15°C, en le composé de formule (IVa)



20

dans laquelle Y, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus ;

et ensuite, le cas échéant, les composés de formule (IVa) sont purifiés par des méthodes de purification classiques telles que la cristallisation, la
25 distillation ou la chromatographie, de préférence par cristallisation dans un solvant ou un mélange d'une pluralité de solvants tels que les alcanes, les composés aromatiques, les solvants halogénés, les éthers, les cétones, les esters, les alcools ou l'eau, et sont purifiés de façon particulièrement

A.

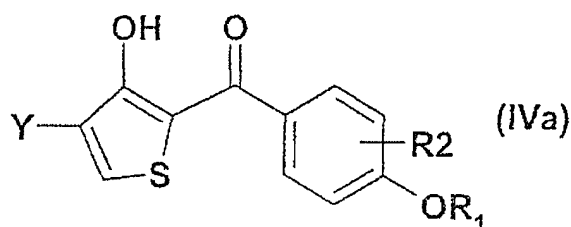
préférable par cristallisation dans du méthanol ou dans des mélanges dichlorométhane/heptane ou méthanol/eau ou par du sel de sodium et - après neutralisation - cristallisation dans de l'eau ;

5 et ensuite

B. Préparation des acétoglucocétones

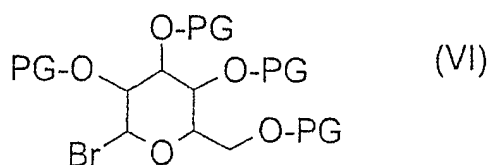
le composé de formule (IVa)

10



est mis en réaction avec de 0,5 à 10 équivalents, de préférence de 1 à 4 équivalents, de façon particulièrement préférable de 1,5 à 2,0 équivalents, d'un dérivé de sucre de formule (VI)

15



dans laquelle PG est un groupement protecteur d'OH tel que, par exemple, méthyle, méthoxyméthyle (MOM), méthylthiométhyle (MTM), phényldiméthylsilylméthoxyméthyle (SMOM), benzyloxyméthyle (BOM), p-méthoxybenzyloxyméthyle (PMBM), t-butoxyméthyle, 4-pentényloxyméthyle, 2-méthoxyéthoxyméthyle (MEM), 2-triméthylsilyléthoxyméthyle (SEM), triméthylsilyle (TMS), tert-butylidiméthylsilyle (TBDMS), tert-butylidiphénylsilyle (TBDPS), triisopropylsilyle (TIPS), ou des groupements protecteurs silyliques analogues, 1-méthyl-1-méthoxyéthyle (MIP), allyle, benzyle, acétyle, trifluoroacétyle, Fmoc, THP, et de préférence acétyle, en présence de 1 à 15 équivalents, de préférence de 3 à 6 équivalents, d'une base organique ou minérale, de préférence le carbonate de

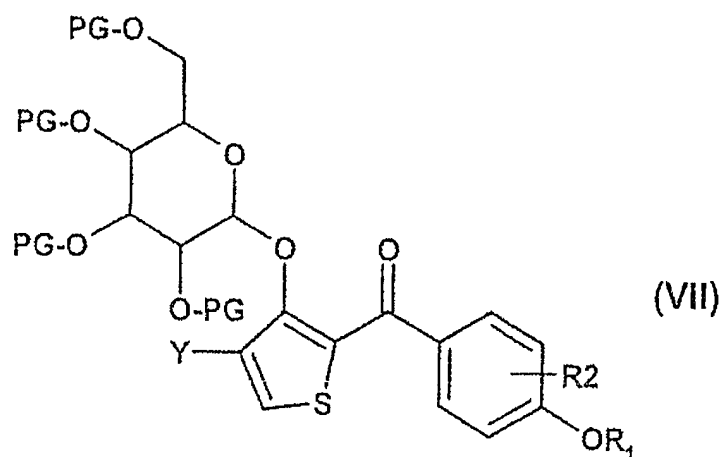
20

25

30

Handwritten signature or mark

potassium, et de 0,01 à 5 équivalents, de préférence de 0,1 à 1 équivalent, de façon particulièrement préférable de 0,3 à 0,6 équivalent, d'un catalyseur de transfert de phases, de préférence le bromure ou le chlorure de tétrabutylammonium ou le chlorure ou le bromure de benzyltributylammonium, dans un mélange d'un solvant organique, de préférence le chlorure de méthylène ou le 2-méthyltétrahydrofurane, et d'eau dans le rapport de 10 000:1 à 1:1, de préférence de 500:1 à 10:1, de façon très particulièrement préférable de 200:1 à 50:1, à de -20°C à +80°C, de préférence à de 5°C à 40°C, de façon particulièrement préférable à de 20°C à 30°C, pour donner le composé de formule (VII) ;



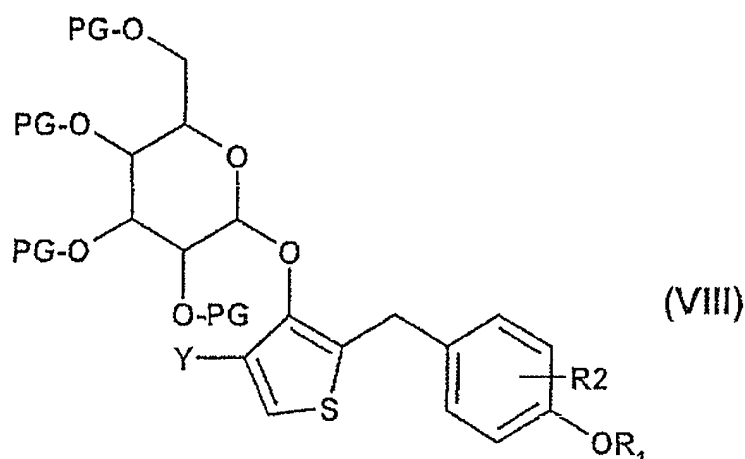
dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ;
et ensuite

C. Préparation des acétoglucométhylènes

le composé de formule (VII) telle que décrite ci-dessus est mis en réaction dans un solvant organique convenable tel que, par exemple, le dichlorométhane, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le diméthylformamide, le DMSO et le chloroforme, de préférence dans de l'acétonitrile avec de 1 à 15 équivalents, de préférence de 2 à 6 équivalents, d'un ou plusieurs donneurs d'hydrure tels que, par exemple, le borohydrure de potassium, le borohydrure de sodium, le cyanoborohydrure de sodium, le triéthylsilane, le triacétoxyborohydrure, de préférence avec le cyanoborohydrure de sodium ou le borohydrure de sodium, de façon particulièrement préférable avec le borohydrure de sodium, et de 0,1 à 5 équivalents, de préférence de 0,5 à

1,5 équivalents, d'un ou plusieurs activateurs choisis dans le groupe comprenant le chlorure de lithium, le brome, le bromure de sodium ou le bromure de potassium, l'iode, l'iodure de sodium ou l'iodure de potassium, le triiodure de sodium ou le triiodure de potassium, de préférence l'iode, et
 5 de 1 à 25 équivalents, de préférence de 3 à 10 équivalents, d'un ou plusieurs autres acides, les acides de Lewis ou les équivalents d'acides, tels que, par exemple, l'acide trifluoroacétique, le chlorure d'hydrogène, le BF₃, les halogénosilanes, de préférence les chlorosilanes, de façon particulièrement préférable le chlorure de triméthylsilyle, à de -100°C à
 10 +100°C, de préférence à de -40°C à +40°C, de façon particulièrement préférable de -15°C à +15°C,

pour donner le composé de formule (VIII),



15

dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ;
 ensuite

20 **D. Préparation des dérivés de thiophène-glycosides**

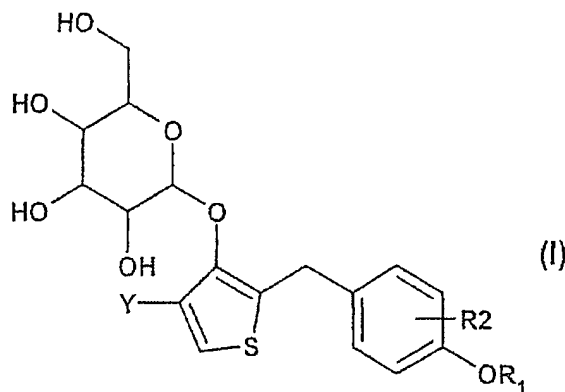
les groupements protecteurs sont éliminés dans des conditions basiques ou acides, par oxydation ou réduction ou avec du fluorure, conformément à des méthodes connues comme décrit par exemple dans T.W. Greene, P.
 25 Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis* 1999, Wiley, New York ;

de préférence comme décrit ci-dessus avec PG = acétyle en présence de 0,01 à 25 équivalents, de préférence de 0,05 à 5 équivalents, de façon

D. W.

particulièrement préférable de 0,1 à 0,5 équivalent, d'une base organique ou minérale, de préférence telle que, par exemple, le méthanolate de sodium ou le méthanolate de potassium, l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium, de préférence le méthanolate de sodium, dans un solvant convenable, de préférence le méthanol, à de -50°C à +150°C, de préférence à de -20°C à +80°C, de façon particulièrement préférable de 0°C à 50°C ; et ensuite

on transforme en composés de formule (I)

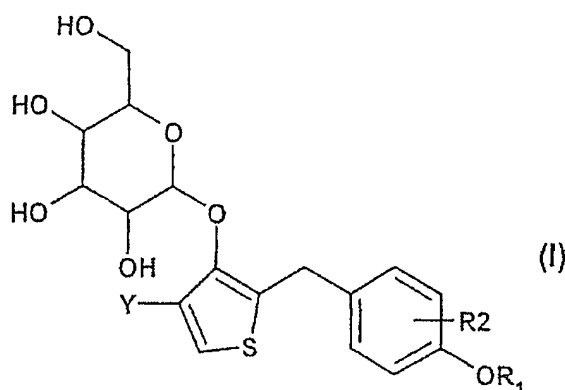


dans laquelle Y, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus ;

et ensuite les composés de formule (I) sont purifiés par des méthodes de purification classiques telles que la cristallisation ou la chromatographie, de préférence par cristallisation dans un solvant ou un mélange d'une pluralité de solvants tels que les alcanes, les composés aromatiques, les solvants halogénés, les éthers, les cétones, les esters, les alcools ou l'eau, de façon particulièrement préférable par cristallisation dans les alcools ou les mélanges alcools/eau, de façon très particulièrement préférable par cristallisation dans le mélange méthanol/eau.

On préfère un procédé multiétape pour la préparation des composés de formule (I), dans lequel l'étape A. Préparation des hydroxycétones est constituée des variantes A2 ou A3 décrites ci-dessus :

Procédé de préparation des composés de formule générale (I) :



dans laquelle les significations sont

Y H, (C₁-C₁₀)-alkyle ;

5 R1 (C₁-C₈)-alkyle, où un ou plusieurs hydrogènes ou tous les hydrogènes peuvent être remplacés par fluor ; (C₅-C₁₀)-aryle, où aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;

R2 H, Cl, Br, I ;

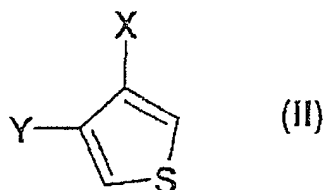
10

qui comprend

A. Préparation des hydroxycétones

A.2. le composant thiophène de formule (II),

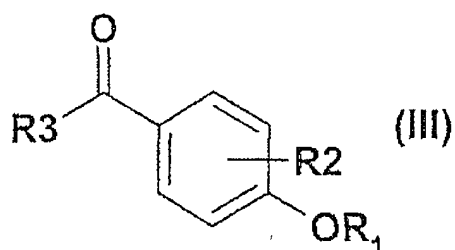
15



dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, et

20 X est O-(C₁-C₈)-alkyle ou O-(C₅-C₁₀)-aryle, où aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;

étant mis en réaction avec un composé de formule (III)



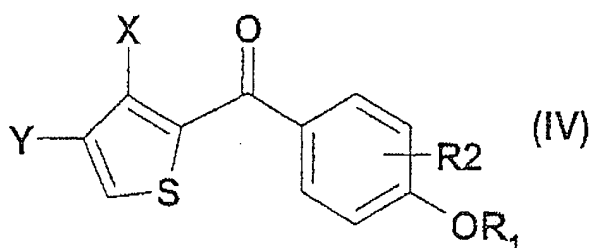
dans laquelle

R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et

5 R3 est Cl, Br, I ;

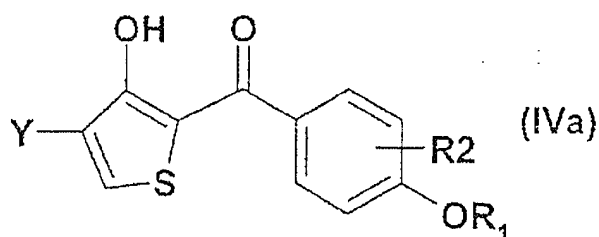
en présence de 0,1 à 10 équivalents d'un ou plusieurs acides dans un solvant convenable à de -50°C à +150°C pour donner un composé de formule (IV)

10



dans laquelle X, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ; et

15 celui-ci étant encore transformé directement en présence d'un acide tel que défini ci-dessus à de 0 à +200°C en le composé de formule (IVa)

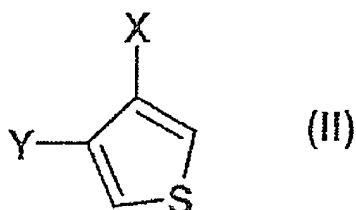


20 dans laquelle Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus,

24

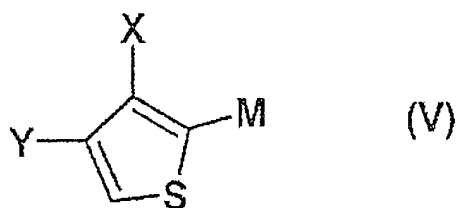
ou

A.3. le composant thiophène de formule (II)



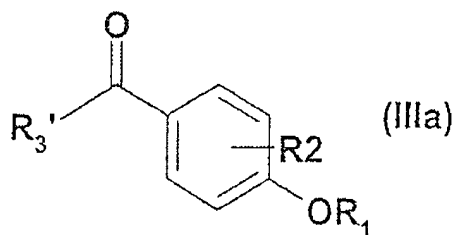
5

dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus,
 étant mis en réaction avec un ou plusieurs réactifs organométalliques de la
 série M-(C₁-C₈)-alkyle, MH, M-O-(C₁-C₈)-alkyle ou M-N((C₁-C₈)-alkyle)₂,
 10 dans laquelle M est Li, Na, K, Zn, Mg, Ca,
 dans des solvants apolaires à des températures de -20 à 45°C pour donner
 l'intermédiaire réactif de formule (V)



15

dans laquelle X, Y et M sont tels que définis ci-dessus,
 celui-ci étant encore mis en réaction avec un composé de formule (IIIa)



20

dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et
 R3' est Cl, Br, I,

21

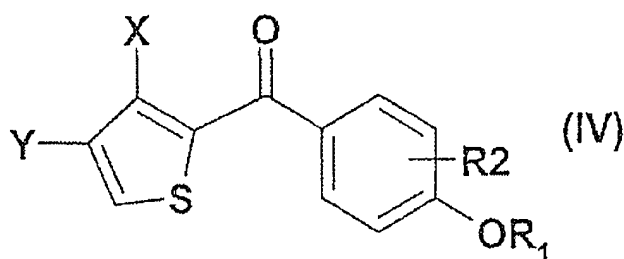
15

NH-(C₁-C₈)-alkyle, NH-O-(C₁-C₈)-alkyle, N((C₁-C₈)-alkyle)₂, N-(C₁-C₈)-alkyl-O-(C₁-C₈)-alkyle,

N(C₃-C₈)-cycloalkyle, où le cycle alkyle peut comprendre un ou plusieurs hétéroatomes de la série N, O, S,

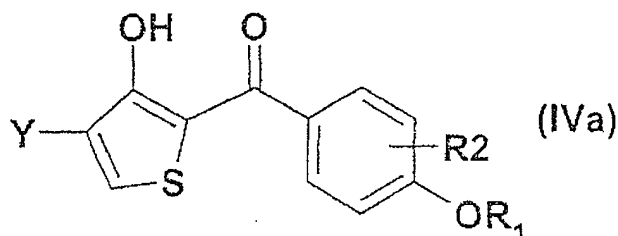
5 N((C₆-C₁₀)-aryl)-(C₁-C₈)-alkyle, N((C₃-C₈)-cycloalkyl)-(C₃-C₈)-aryle, N((C₆-C₁₀)-aryle)₂, où les systèmes aromatiques et les alcanes cycliques peuvent comprendre un ou plusieurs hétéroatomes de la série N, O, S,

10 pour donner un composé de formule (IV),



15 dans laquelle X, Y, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus ; comme décrit en A.2. à des températures de -20°C à +30°C ;

et ensuite ce composé de formule (IV) étant transformé en présence d'un acide de Lewis en le composé de formule (IVa)



20

dans laquelle Y, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus, et ensuite, le cas échéant, les composés de formule (IVa) étant purifiés par des méthodes de purification classiques ;

25

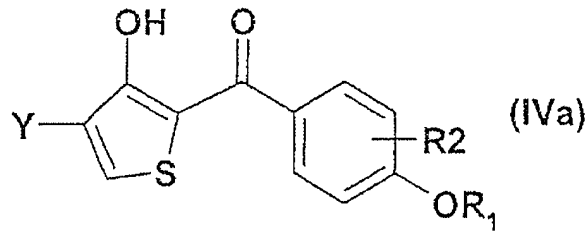
et ensuite

011

B. Préparation des acétoglucocétones

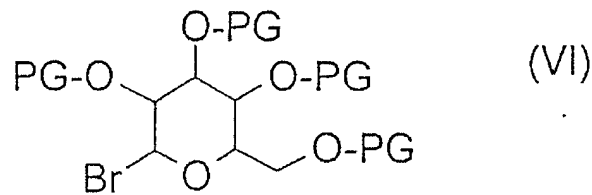
le composé de formule (IVa)

5



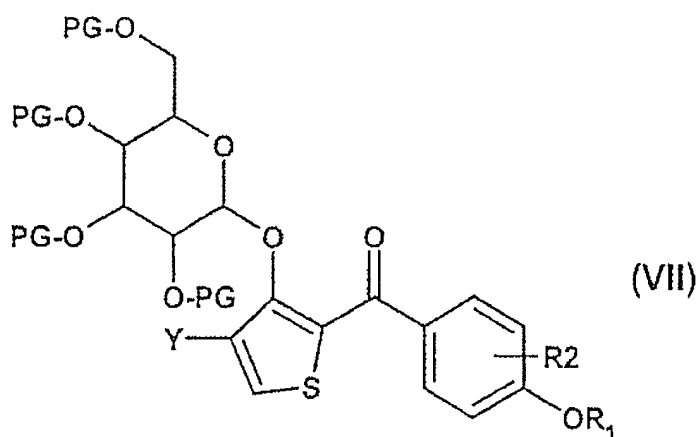
étant mis en réaction avec de 0,5 à 10 équivalents d'un dérivé de sucre de formule (VI)

10



dans laquelle PG est un groupement protecteur d'OH en présence de 1 à 15 équivalents d'une base organique ou minérale et de 0,01 à 5 équivalents d'un catalyseur de transfert de phases dans un mélange d'un solvant organique et d'eau dans le rapport de 10 000:1 à 1:1 à de -20°C à +80°C pour donner le composé de formule (VII) ;

15

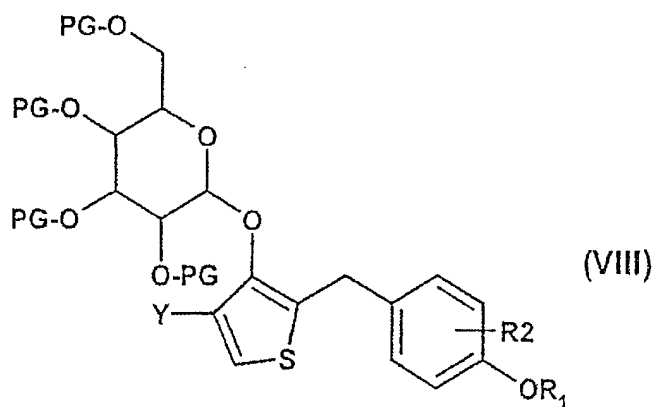


dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ;
 et ensuite

5

C. Préparation des acétoglucométhylènes

le composé de formule (VII) telle que décrite ci-dessus étant mis en
 réaction dans un solvant organique convenable avec de 1 à 15 équivalents
 10 d'un ou plusieurs donneurs d'hydrure et de 0,1 à 5 équivalents d'un ou
 plusieurs activateurs choisis dans le groupe comprenant le chlorure de
 lithium, le brome, le bromure de sodium ou le bromure de potassium, l'iode,
 l'iodure de sodium ou l'iodure de potassium, le triiodure de sodium ou le
 triiodure de potassium, de préférence avec l'iode et de 1 à 25 équivalents
 15 d'un ou plusieurs autres acides à de -100°C à +100°C pour donner le
 composé de formule (VIII)



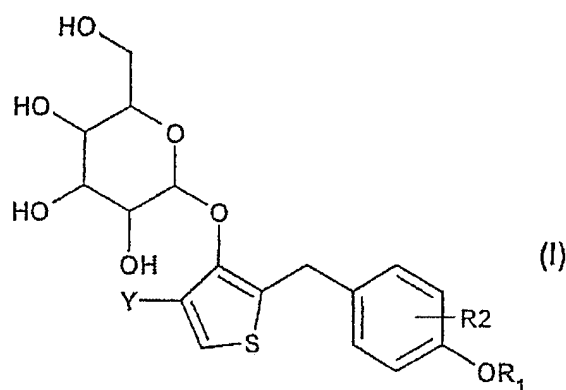
20 dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ;

Handwritten signature or mark

ensuite

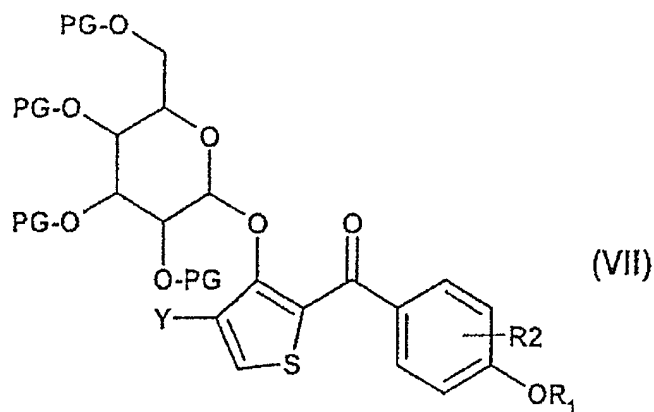
D. Préparation des dérivés de thiophène-glycosides

- 5 les groupements protecteurs étant éliminés dans des conditions basiques ou acides, par oxydation ou réduction ou avec du fluorure, conformément à des méthodes connues, en présence de 0,01 à 25 équivalents d'une base organique ou minérale dans un solvant convenable à de -50°C à +150°C et
- 10 ensuite
- une transformation en les composés de formule (I) étant réalisée



- 15 dans laquelle Y, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus,
- et ensuite les composés de formule (I) étant purifiés par des méthodes de purification classiques.
- 20 L'invention concerne également un procédé de préparation des composés intermédiaires de formule (VIII), dans lequel un composé de formule (VII)

Handwritten signature or initials



dans laquelle

PG est un groupement protecteur d'OH ;

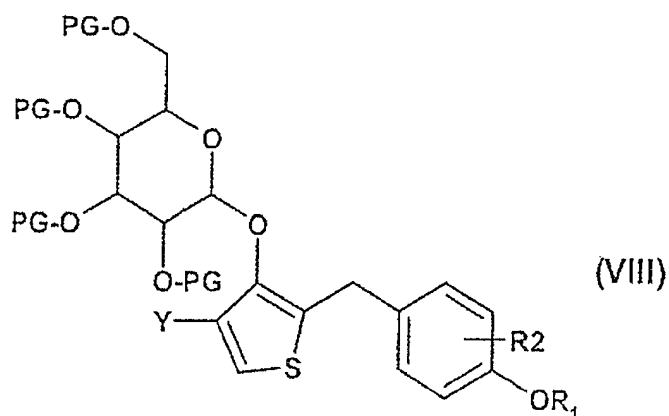
5 Y est H, (C₁-C₁₀)-alkyle ;

R1 est (C₁-C₈)-alkyle, où un ou plusieurs hydrogènes ou tous les hydrogènes peuvent être remplacés par fluor ; (C₅-C₁₀)-aryle, où aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;

10 R2 H, Cl, Br, I ;

est mis en réaction dans un solvant organique convenable avec de 1 à 15 équivalents d'un ou plusieurs donneurs d'hydrure et de 0,1 à 5 équivalents d'un ou plusieurs activateurs choisis dans le groupe comprenant le chlorure de lithium, le brome, le bromure de sodium ou le bromure de potassium, l'iode, l'iodure de sodium ou l'iodure de potassium, le triiodure de sodium ou le triiodure de potassium et de 1 à 25 équivalents d'un ou plusieurs autres acides à de -100°C à +100°C pour donner le composé de formule

(VIII)



dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus.

5 Dans un procédé préféré de préparation des composés intermédiaires de formule (VIII), on utilise l'iode comme activateur.

Un autre mode de mise en œuvre préféré est un procédé de préparation des composés de formule (I) dans laquelle les significations sont

10 Y H ;

R1 (C₁-C₄)-alkyle, où un ou plusieurs hydrogènes ou tous les hydrogènes peuvent être remplacés par fluor, de préférence CH₃, C₂H₅, CF₃ ;

R2 H.

15

L'invention concerne les composés de formule (I) sous forme de leurs racémates, mélanges racémiques et énantiomères purs, leurs diastéréoisomères et les mélanges de ceux-ci, et les sels de métaux alcalins, de métaux alcalino-terreux, d'ammonium, de fer et similaires,
20 pharmacologiquement acceptables de ceux-ci.

Les radicaux alkyle, y compris alcoxy, alcényle et alcynyle, dans les substituants R1, R3', X, Y et M peuvent être soit à chaîne droite soit à chaîne ramifiée.

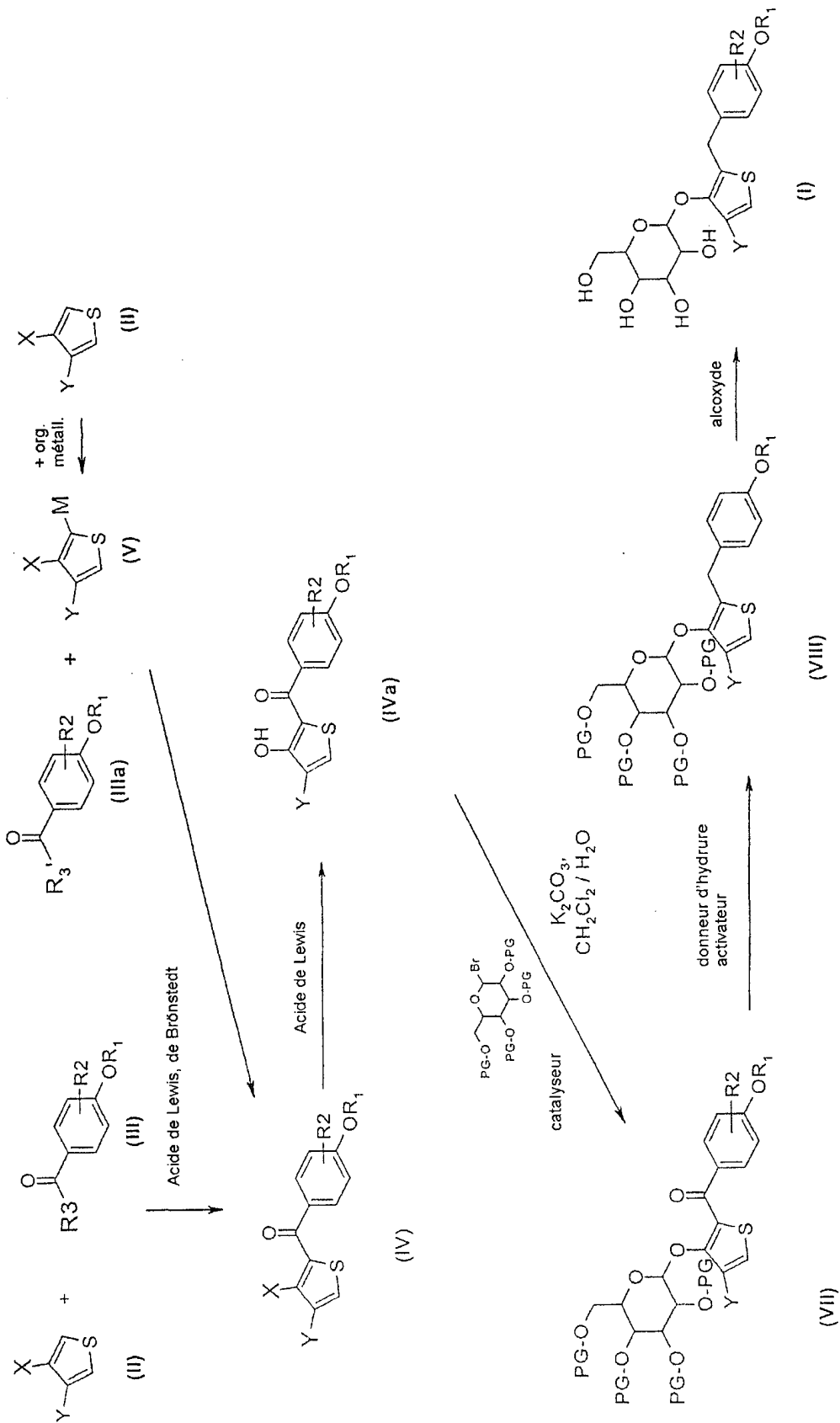
25

Les résidus de sucre dans les composés de formule (I) représentent des sucres aussi bien L que D sous leurs formes alpha(α) et bêta(β), tels que, par exemple, l'allose, l'altrose, le glucose, le mannose, le gulose, l'idose, le galactose, le talose. Parmi ceux préférés, on peut citer : le D-glucose, le D-galactose, le D-allose et le D-mannose, de façon particulièrement
30 préférable le β -D-glucose et le β -D-galactose, de façon très particulièrement préférable le β -D-glucose.

Le procédé de l'invention est notable en particulier pour avoir rendu
35 possible une voie industrielle faisable vis-à-vis des dérivés de thiophène-glycosides à des rendements élevés. Les procédés alternatifs de préparation du composé (IV) offrent l'option d'utiliser un grand nombre de précurseurs du composé (III) labiles aux acides ou aux bases.

40 Les exemples suivants illustrent le procédé sans le limiter :

01



Handwritten signature or initials.

Exemple 1 :

a) (4-Méthoxyphényl)(3-méthoxythiophén-2-yl)méthanone (variante A1)

On dissout 24,4 parties en poids de tétrachlorure d'étain dans 300 parties en volume de dichlorométhane dans une cuve de réaction et, à une température interne de 5-10°C, on ajoute 15,0 parties en poids de chlorure de p-anisole. Ensuite, on ajoute 9,56 parties en poids de 3-méthoxythiophène à une température interne de 5-10°C, et le mélange réactionnel est agité à 20-25°C pendant 3-5 h. Lorsque la transformation est terminée (vérification de la transformation), on ajoute au mélange réactionnel 135 parties en volume d'eau. Il est alors lavé avec 25 parties en volume d'acide chlorhydrique titrant 30 %. Les phases organiques et aqueuses sont séparées, et la phase organique est lavée avec 100 parties en volume d'eau, 100 parties en volume de solution de bicarbonate de sodium titrant 8 % et 100 parties en volume d'eau. La phase organique est concentrée par distillation jusqu'à 40 parties en volume et, à 40°C, on dose 210 parties en volume d'heptane. La suspension est refroidie à 0°C et le solide est débarrassé du solvant. Le solide jaune pâle est alors séché. Le produit est obtenu dans un rendement de 94% ; F. 98-99°C, RMN ¹H (CDCl₃) : d = 8,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,96 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 6,37 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,91, 3,88 (s, 6H) ppm.

b) (3-Hydroxythiophén-2-yl-(4-méthoxyphényl)méthanone

On ajoute 1,86 parties en poids de tribromure de bore à une solution de 1,84 parties en poids de (4-méthoxyphényl)(3-méthoxythiophén-2-yl)méthanone dans 25 parties en volume de dichlorométhane à 0-5°C, et le mélange est agité à 5-15°C pendant 60 min. Il est alors agité à 20-25°C pendant encore 3 h, puis on ajoute 1,0 partie en volume de méthanol et 12 parties en volume d'eau. On ajuste un pH de 8 avec environ 1,4 parties en volume d'une solution d'hydroxyde de sodium titrant 33 %. Les phases sont séparées, et la phase organique est lavée deux fois avec 10 parties en volume d'eau à chaque fois. La phase organique est concentrée sous vide, et le résidu est repris dans 20 parties en volume de méthanol. La solution est chauffée à 60°C, et on ajoute 4 parties en volume d'eau. Après refroidissement à 0°C, le solide précipité est séparé et séché. Le produit est obtenu sous forme d'un solide gris foncé dans un rendement de 91 % ; F. 86-87°C, RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 11,85 (s, 1H, OH), 7,96 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,09 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H) ppm.

Exemple 2 :

(3-Hydroxythiophén-2-yl)(4-trifluorométhoxyphényl)méthanone (variante A2)

On ajoute 0,86 parties en poids de chlorure de 4-trifluorométhoxybenzoyl
5 à une solution de 1,0 partie en poids de tétrachlorure d'étain dans 10,8
parties en volume de 1,2-dichloroéthane. La solution est chauffée à 68-
70°C et, à cette température, on ajoute 0,4 partie en poids de 3-
méthoxythiophène pendant 2 h. Le mélange réactionnel est chauffé au
reflux à 70°C pendant 3 h (vérification de la transformation en (IV)) et
10 pendant encore 8 h (80-85°C, vérification de la transformation en (IVa)). A
25°C, on ajoute 3,7 parties en poids d'eau et 6,3 parties en volume d'acide
chlorhydrique titrant 30 %. Après l'addition de 24 parties en volume
d'heptane, les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec
15 10 parties en volume d'eau désionisée. Le solvant est concentré jusqu'à 16
parties en volume. On effectue une filtration et un lavage avec de
l'heptane. Le filtrat est agité avec 25 parties en volume de solution
d'hydroxyde de sodium titrant 0,8 %, et les phases sont séparées. La
phase aqueuse est lavée avec de l'heptane. On ajuste un pH de 9,0 avec
de l'acide chlorhydrique titrant 7,5 %, après quoi le produit précipite de
20 nouveau. Le produit est filtré sous vide, lavé et séché. La (3-
hydroxythiophén-2-yl)(4-trifluorométhoxyphényl)méthanone est isolée sous
forme d'un solide brunâtre à jaunâtre dans un rendement de 53%. F. 67-
70°C ; RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 11,45 (s large, 1H, OH), 7,97 (d, J =
5,4 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J =
25 5,4 Hz, 1H) ppm.

Exemple 3 :

a) (4-Trifluorométhoxyphényl)-(3-méthoxythiophén-2-yl)méthanone
(variante A3)

30 On ajoute 8 parties en volume de n-BuLi (1,6 M dans de l'hexane) à 7
parties en volume de 3-méthoxythiophène dans 150 parties en volume
d'éther diéthylique à 20-25°C sous atmosphère de gaz protecteur, et la
solution est chauffée à 40°C pendant 30 min. Le mélange réactionnel est
ajouté à une solution glacée (0-5°C) de 8,3 parties en poids de N-méthoxy-
35 N-méthyl-4-trifluorométhoxybenzamide dans 100 parties en volume d'éther
diéthylique. Le mélange est ensuite agité à la température ambiante
pendant 1 h (vérification de la transformation). On ajoute 50 parties en
volume d'eau, les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite
3x avec du dichlorométhane, les phases organiques combinées sont

91

séchées sur Na₂SO₄ et le solvant est éliminé sous vide. On isole 76 % du produit sous forme d'huile jaunâtre. RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,45 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 7,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,79 (s, 3H) ppm.

5

b) (3-Hydroxythiophén-2-yl)(4-trifluorométhoxyphényl)méthanone

On ajoute 7,56 parties en poids de (3-méthoxythiophén-2-yl)(4-trifluorométhoxyphényl)méthanone dans 100 parties en volume de dichlorométhane lentement à une solution de 8,2 parties en poids de BBr₃ x DMS dans 500 parties en volume de dichlorométhane à 20-25°C. La solution foncée est agitée à 20-25°C pendant 7 h (vérification de la transformation), puis on ajoute 80 parties en volume de solution saturée de bicarbonate de sodium en une seule fois. Les phases sont séparées, la phase organique est lavée avec 100 parties en volume d'eau et séchée et le solvant est éliminé sous vide. Le solide est recristallisé dans du méthanol, et on obtient 86 % d'un solide jaune pâle.

10
15

Exemple 4 :

Acétate de 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-[2-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3-yle

On ajoute 3,9 parties en poids de chlorure de benzyltributylammonium, 19,4 parties en poids de carbonate de potassium et 2,6 parties en volume d'eau à une solution de 7,3 parties en poids de (3-hydroxythiophén-2-yl)(4-méthoxyphényl)méthanone dans 280 parties en volume de dichlorométhane à 20-25°C. On ajoute sur une période de 2 h 22,5 parties en poids de bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl-α-D-glucopyranosyle. Le mélange réactionnel est agité à 20-25°C pendant 16 h (vérification de la transformation), les solides sont éliminés et la phase organique est lavée 3x avec de l'eau. La phase organique est concentrée et reprise dans 95 parties en volume de méthanol. Après cristallisation, la solution est refroidie à 0°C. Le solide est séparé et séché. On obtient 81 % du produit sous forme d'un solide incolore ; F. : 149 - 151°C, RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 8,0 (d, 1H), 7,7 (d, 2H), 7:1 (d, 2H), 7,0 (d, 1H), 5,6 (d, 1H), 5,3 (dd, 1H), 4,9 (m, 1H), 4,7 (dd, 1H), 4,2 (m, 2H), 4,1 (m, 1H), 3,8 (s, 3H, O-CH₃), 2,05, 2,00, 1,90, 1,85 (s, 12H, acétyl-CH₃) ppm.

25
30

35

Exemple 5 :

Acétate de 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-[2-(4-trifluorométhoxybenzoyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3-yle

On ajoute 3,5 parties en poids de chlorure de benzyltributylammonium, 15,3 parties en poids de carbonate de potassium et 2,5 parties en volume d'eau à une solution de 7,1 parties en poids de (3-hydroxythiophén-2-yl)(4-trifluorométhoxyphényl)méthanone dans 250 parties en volume de dichlorométhane à 20-25°C. On ajoute sur une période de 2 h 18,7 parties en poids de bromure de 2,3,4,6-tétra-O-acétyl- α -D-glucopyranosyle. Le mélange réactionnel est agité à 20-25°C pendant 16 h (vérification de la transformation), les solides sont éliminés et la phase organique est lavée 3x avec de l'eau. La phase organique est concentrée et reprise dans 100 parties en volume d'isopropanol. On ajoute à 40-45°C 75 parties en poids d'eau et la solution est refroidie à 0°C. Le solide est séparé et séché. On obtient 90 % du produit sous forme d'un solide incolore ; F. : 90-93°C, RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ = 8,09 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,43 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,27 (dd, J = 9,5/9,5 Hz, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,63 (dd, J = 9,6/9,5 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,06-4,04 (m, 1H), 2,02, 1,99, 1,90, 1,84 (s, 12H, acétyl-CH₃) ppm.

Exemple 6 :

Acétate de 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-[2-(4-méthoxybenzyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3-yle

On ajoute 4,5 parties en poids d'iode et 2,1 parties en poids de borohydrure de sodium (ajouté pendant 60 min), et 11,5 parties en poids de chlorure de triméthylsilyle (ajouté pendant 45 min) à une solution de 10,3 parties en poids d'acétate de 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-[2-(4-méthoxybenzoyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3-yle dans 57 parties en poids d'acétonitrile à de -10 à 0°C. Après avoir agité à 0°C pendant 90 min, le mélange réactionnel est dilué avec 75 parties en volume de dichlorométhane et, tout en refroidissant, on ajoute 75 parties en volume d'eau goutte à goutte. Après lavage plusieurs fois avec de l'eau, le solvant est éliminé sous vide, et le résidu dans 51 parties en volume de méthanol. Le produit brut est recristallisé à 50-60°C, puis filtré sous vide à -5°C. Le solide incolore est séché et obtenu dans un rendement de 83 %. F. : 116-118°C ; RMN ^1H (DMSO- d_6) : δ = 7,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 5,41-5,33 (m, 2H), 5,07-4,97 (m, 2H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,09 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,00, 1,99, 1,96, 1,95 (s, 12H, acétyl-CH₃) ppm.

21

Exemple 7 :

Acétate de 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-[2-(4-trifluorométhoxybenzyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3-yle

On ajoute 3,24 parties en poids d'iode et 2,0 parties en poids de borohydrure de sodium (ajouté pendant 60 min), et 11,1 parties en poids de chlorure de triméthylsilyle (ajouté pendant 45 min) à une solution de 7,98 parties en poids d'acétate de 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-[2-(4-trifluorométhoxybenzoyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3-yle dans 41,6 parties en poids d'acétonitrile à de -10 à 0°C. Après agitation à 0°C pendant 90 min, le mélange réactionnel est dilué avec 77 parties en volume de dichlorométhane et, tout en refroidissant, on ajoute 77 parties en volume d'eau goutte à goutte. Après lavage plusieurs fois avec de l'eau, le solvant est éliminé sous vide et le résidu est repris dans 35 parties en volume de méthanol. Le produit brut est recristallisé à 40 - 50°C, puis filtré sous vide à -10°C. Le solide incolore est séché et on obtient 81 % d'un solide incolore. F. : 113-114°C ; RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 7,47 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,86 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,89 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 5,45 (dd, J = 9,8/9,3 Hz, 1H), 5,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 8,0/9,8 Hz, 1H), 5,04 (dd, J = 9,3/9,3 Hz, 1H), 4,21-4,17 (m, 2H), 4,10 (dd, J = 5,0/9,8 Hz, 1H), 3,33 (s, 2H), 2,09, 2,01, 2,00, 1,99 (s, 12H, acétyl-CH₃) RMN ¹³C (DMSO-d₆) : δ = 170,0, 169,6, 169,3, 169,3, 148,9, 147,2, 144,1, 129,5, 127,4, 123,8, 120,7, 118,9, 99,6, 71,8, 70,9, 70,8, 68,1, 66,1, 61,7, 20,4, 20,4, 20,3, 20,3 ppm.

Exemple 8 :

2-Hydroxyméthyl-6-[2-(4-méthoxybenzyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3,4,5-triole

On ajoute 0,97 parties en poids de méthanolate de sodium (30 % dans du méthanol) à une suspension de 14,5 parties en poids d'acétate de 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-[2-(4-méthoxybenzyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3-yle dans 91 parties en poids de méthanol à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à 0°C pendant 90 min, puis on ajuste un pH de 7 avec 0,76 parties en poids d'acide acétique. Le produit est précipité en ajoutant de l'eau et est filtré sous vide à 0°C. Le solide incolore est séché et obtenu dans un rendement de 83 %. F. : 154-155°C ; RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 7,16-7,14 (m, 3H), 6,91 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 5,35 (s, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 4,63-4,53 (m, 2H), 4,01-3,97 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,66 (s, 1H), 3,49-3,44 (m, 1H), 3,32-3,05 (m, 4H) ppm.

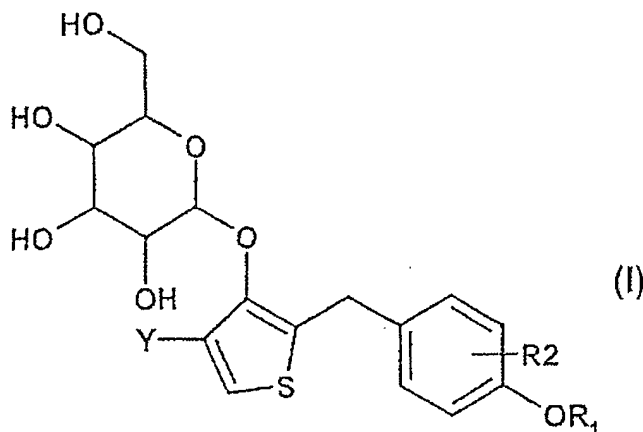
Exemple 9 :

2-Hydroxyméthyl-6-[2-(4-trifluorométhoxybenzyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3,4,5-triole

- 5 On ajoute 1,5 parties en poids de méthanolate de sodium (30 % dans du méthanol) à une suspension de 12,3 parties en poids d'acétate de 4,5-diacétoxy-6-acétoxyméthyl-2-[2-(4-trifluorométhoxybenzyl)thiophén-3-yloxy]tétrahydropyran-3-yle dans 83,2 parties en poids de méthanol à 0°C. Le mélange réactionnel est agité à 10°C pendant 90 min, puis on ajuste un
- 10 pH de 7 avec 1,58 parties en poids d'acide acétique. Le produit est précipité en ajoutant de l'eau et filtré sous vide à 0°C. Le solide incolore est séché et obtenu dans un rendement de 89 %. F. : 144-145°C ; RMN ¹H (DMSO-d₆) : δ = 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,27 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,24 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 5,37 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 5,05 (d, J =
- 15 4,5 Hz, 1H), 4,98 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,56 (dd, J = 5,7/5,7 Hz, 1H), 4,12-4,04 (m, 2H), 3,72-3,68 (m, 1H), 3,51-3,47 (m, 1H), 3,32-3,12 (m, 4H) ; RMN ¹⁹F (DMSO-d₆) : δ = 56,8 ppm.

Revendications

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



5

dans laquelle les significations sont

Y H, (C₁-C₁₀)-alkyle ;

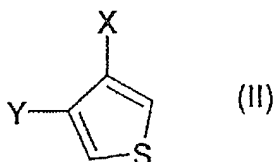
10 R1 (C₁-C₈)-alkyle, où un ou plusieurs hydrogènes ou tous les hydrogènes peuvent être remplacés par fluor ; (C₅-C₁₀)-aryle, où aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;

R2 H, Cl, Br, I ;

15 qui comprend

A. Préparation des hydroxycétones

A.1. le composant thiophène de formule (II),



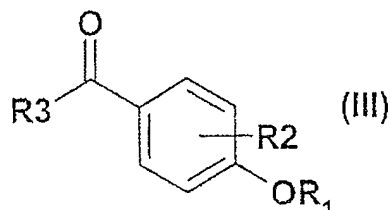
20

dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, et

X est O-(C₁-C₈)-alkyle ou O-(C₅-C₁₀)-aryle, où aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;

21

étant mis en réaction avec un composé de formule (III)



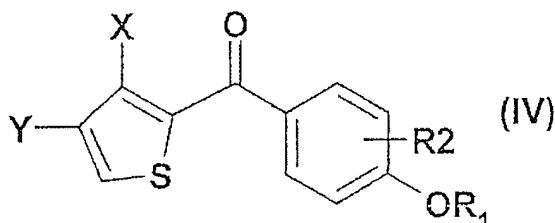
5

dans laquelle

R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et

R3 est Cl, Br, I ;

10 en présence de 0,1 à 10 équivalents d'un ou plusieurs acides dans un solvant convenable à de -50°C à +150°C pour donner un composé de formule (IV)



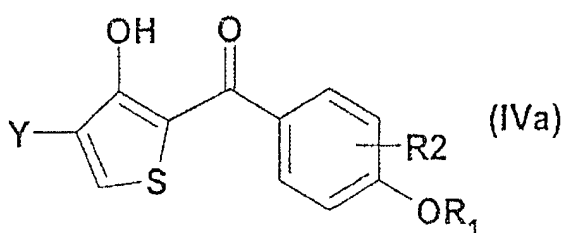
15

dans laquelle X, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ; et

ce composé de formule (IV)

étant transformé en présence de 0,1 à 10 équivalents d'un ou plusieurs

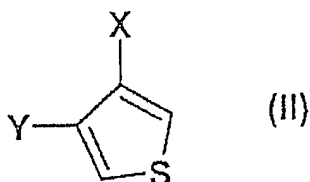
20 acides à de -50 à +150°C en le composé de formule (IVa)



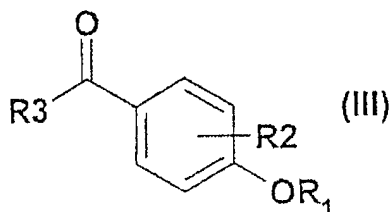
R1

dans laquelle Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ;
ou

5 **A.2.** le composant thiophène de formule (II)

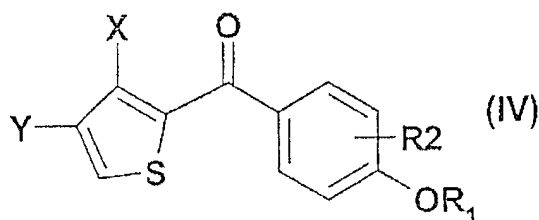


10 dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus en A.1.
étant mis en réaction avec un composé de formule (III)



15 dans laquelle
R1, R2 et R3 sont tels que définis ci-dessus en A.1. ;

20 en présence de 0,1 à 10 équivalents d'un ou plusieurs acides dans un
solvant convenable à de -50 à +150°C pour donner un composé de formule
(IV)

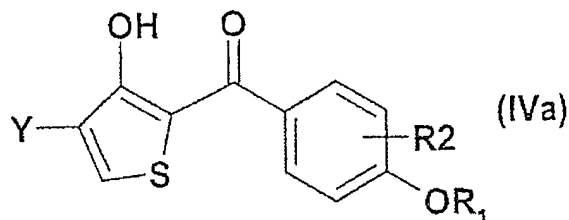


dans laquelle X, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ; et

R1

celui-ci étant encore mis en réaction directement en présence d'un acide tel que défini ci-dessus à de 0 à +200°C pour donner le composé de formule (IVa)

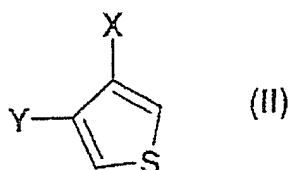
5



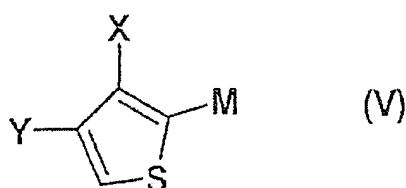
dans laquelle Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus,
ou

10

A.3. le composant thiophène de formule (II)

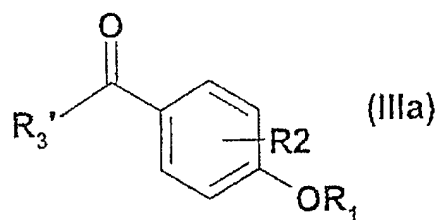


15 dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus,
étant mis en réaction avec un ou plusieurs réactifs organométalliques de la série M-(C₁-C₈)-alkyle, MH, M-O-(C₁-C₈)-alkyle ou M-N((C₁-C₈)-alkyle)₂, dans laquelle M est Li, Na, K, Zn, Mg, Ca,
dans des solvants apolaires à des températures de -20 à 45°C pour donner
20 l'intermédiaire réactif de formule (V)



dans laquelle X, Y et M sont tels que définis ci-dessus,
25 celui-ci étant encore mis en réaction avec un composé de formule (IIIa)

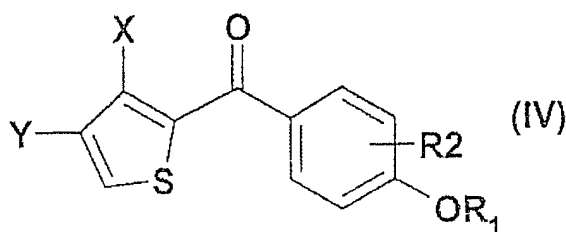
R₁



dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et

- 5 R3' est Cl, Br, I,
 NH-(C₁-C₈)-alkyle, NH-O-(C₁-C₈)-alkyle, N((C₁-C₈)-alkyle)₂, N-(C₁-C₈)-alkyl-O-(C₁-C₈)-alkyle,
 N(C₃-C₈)-cycloalkyle, où le cycle alkyle peut comprendre un ou plusieurs hétéroatomes de la série N, O, S,
 10 N((C₆-C₁₀)-aryl)-(C₁-C₈)-alkyle, N((C₃-C₈)-cycloalkyl)-(C₃-C₈)-aryle, N((C₆-C₁₀)-aryle)₂, où les systèmes aromatiques et les alcanes cycliques peuvent comprendre un ou plusieurs hétéroatomes de la série N, O, S,

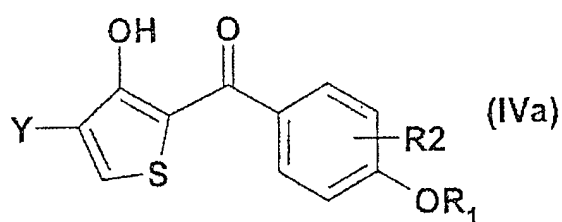
- 15 pour donner un composé de formule (IV),



- 20 dans laquelle X, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ; comme décrit en A.1. à des températures de -20°C à +30°C ;

et ensuite ce composé de formule (IV) étant transformé en présence d'un acide de Lewis en le composé de formule (IVa)

33



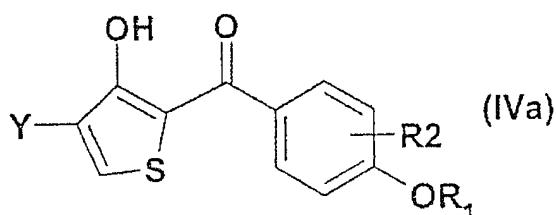
5 dans laquelle Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et ensuite, le cas échéant, les composés de formule (IVa) étant purifiés par des méthodes de purification classiques ;

et ensuite

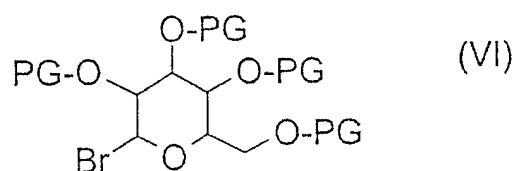
B. Préparation des acétoglucocétones

10

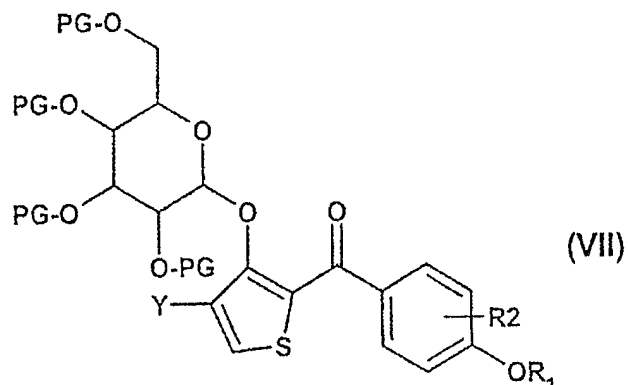
le composé de formule (IVa)



15 étant mis en réaction avec de 0,5 à 10 équivalents d'un dérivé de sucre de formule (VI)



20 dans laquelle PG est un groupement protecteur d'OH en présence de 1 à 15 équivalents d'une base organique ou minérale et de 0,01 à 5 équivalents d'un catalyseur de transfert de phases dans un mélange d'un solvant organique et d'eau dans le rapport de 10 000:1 à 1:1 à de -20°C à +80°C pour donner le composé de formule (VII) ;

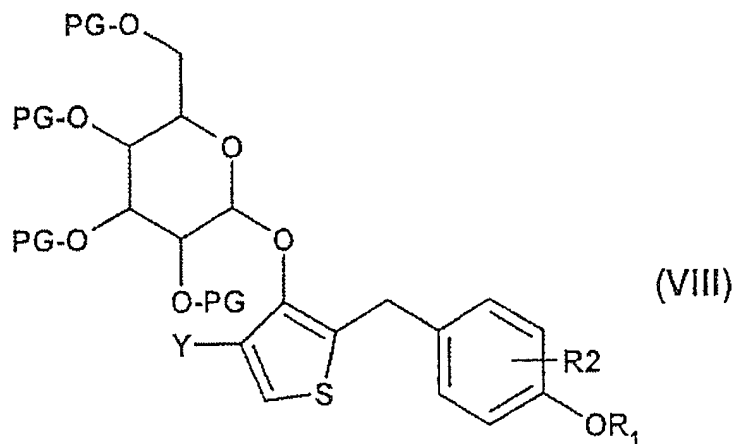


dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ;

5 et ensuite

C. Préparation des acétoglucométhylènes

le composé de formule (VII) telle que décrite ci-dessus étant mis en
 10 réaction dans un solvant organique convenable avec de 1 à 15 équivalents
 d'un ou plusieurs donneurs d'hydrure et de 0,1 à 5 équivalents d'un ou
 plusieurs activateurs choisis dans le groupe comprenant le chlorure de
 lithium, le brome, le bromure de sodium ou le bromure de potassium, l'iode,
 l'iodure de sodium ou l'iodure de potassium, le triiodure de sodium ou le
 15 triiodure de potassium et de 1 à 25 équivalents d'un ou plusieurs autres
 acides à de -100°C à +100°C pour donner le composé de formule (VIII)



20 dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ;

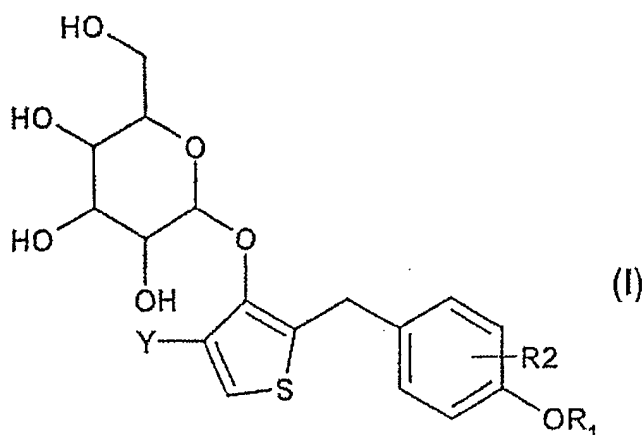
ensuite

D. Préparation des dérivés de thiophène-glycosides

5 les groupements protecteurs étant éliminés dans des conditions basiques ou acides, par oxydation ou réduction ou avec du fluorure, conformément à des méthodes connues, en présence de 0,01 à 25 équivalents d'une base organique ou minérale dans un solvant convenable à de -50°C à +150°C et ensuite

10

une transformation en les composés de formule (I) étant réalisée

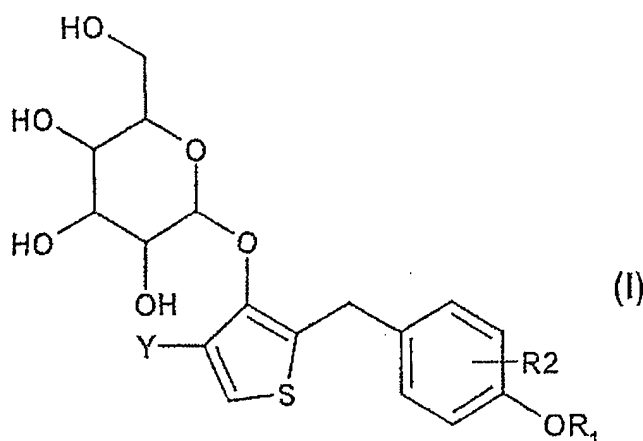


15 dans laquelle Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus,

et ensuite les composés de formule (I) étant purifiés par des méthodes de purification classiques.

20 2. Procédé de préparation de composés de formule générale (I) :

R



dans laquelle les significations sont

Y H, (C₁-C₁₀)-alkyle ;

5 R1 (C₁-C₈)-alkyle, où un ou plusieurs hydrogènes ou tous les hydrogènes peuvent être remplacés par fluor ; (C₅-C₁₀)-aryle, où aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;

R2 H, Cl, Br, I ;

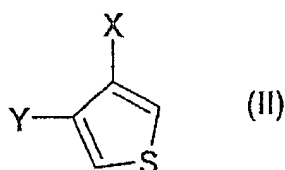
10

qui comprend

A. Préparation des hydroxycétones

A.2. le composant thiophène de formule (II),

15

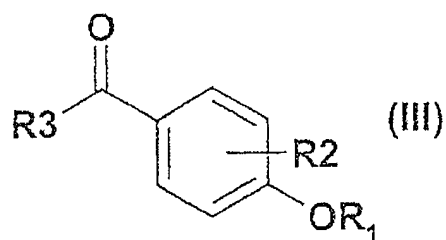


dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, et

20 X est O-(C₁-C₈)-alkyle ou O-(C₅-C₁₀)-aryle, où aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;

étant mis en réaction avec un composé de formule (III)

37



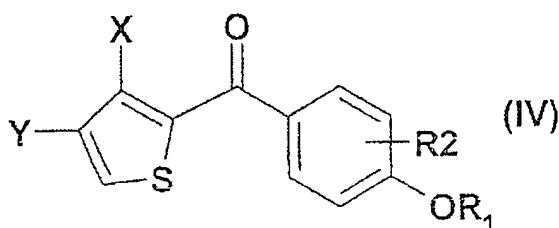
dans laquelle

R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et

5 R3 est Cl, Br, I ;

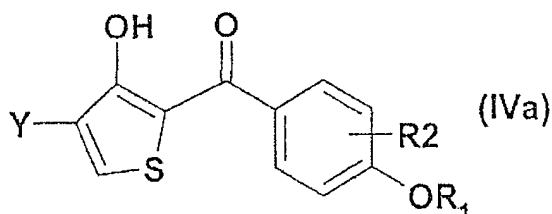
en présence de 0,1 à 10 équivalents d'un ou plusieurs acides dans un solvant convenable à de -50°C à +150°C pour donner un composé de formule (IV)

10



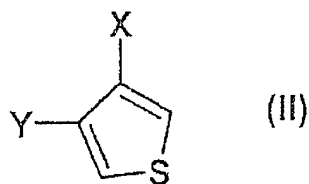
dans laquelle X, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ; et

15 celui-ci étant encore transformé directement en présence d'un acide tel que défini ci-dessus à de 0 à +200°C en le composé de formule (IVa)



20 dans laquelle Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus,
ou

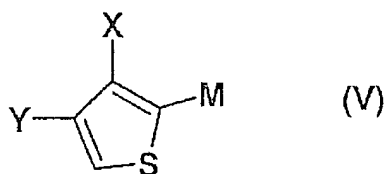
A.3. le composant thiophène de formule (II)



dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus,

- 5 étant mis en réaction avec un ou plusieurs réactifs organométalliques de la série M-(C₁-C₈)-alkyle, MH, M-O-(C₁-C₈)-alkyle ou M-N((C₁-C₈)-alkyle)₂, dans laquelle M est Li, Na, K, Zn, Mg, Ca, dans des solvants apolaires à des températures de -20 à 45°C pour donner l'intermédiaire réactif de formule (V)

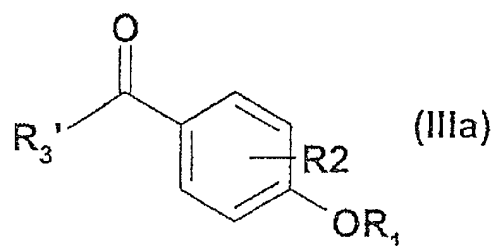
10



dans laquelle X, Y et M sont tels que définis ci-dessus,

celui-ci étant encore mis en réaction avec un composé de formule (IIIa)

15



dans laquelle R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et

R3' est Cl, Br, I,

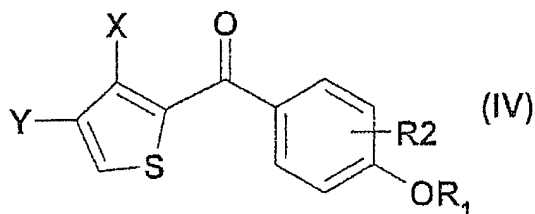
- 20 NH-(C₁-C₈)-alkyle, NH-O-(C₁-C₈)-alkyle, N((C₁-C₈)-alkyle)₂, N-(C₁-C₈)-alkyl-O-(C₁-C₈)-alkyle, N(C₃-C₈)-cycloalkyle, où le cycle alkyle peut comprendre un ou plusieurs hétéroatomes de la série N, O, S,

B

N((C₆-C₁₀)-aryl)-(C₁-C₈)-alkyle, N((C₃-C₈)-cycloalkyl)-(C₃-C₈)-aryle, N((C₆-C₁₀)-aryle)₂, où les systèmes aromatiques et les alcanes cycliques peuvent comprendre un ou plusieurs hétéroatomes de la série N, O, S,

5

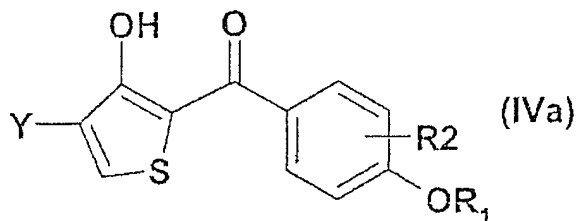
pour donner un composé de formule (IV)



10 dans laquelle X, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ; comme décrit en A.2. à des températures de -20°C à +30°C ;

et ensuite ce composé de formule (IV) étant transformé en présence d'un acide de Lewis en le composé de formule (IVa)

15



20 dans laquelle Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus, et ensuite, le cas échéant, les composés de formule (IVa) étant purifiés par des méthodes de purification classiques ;

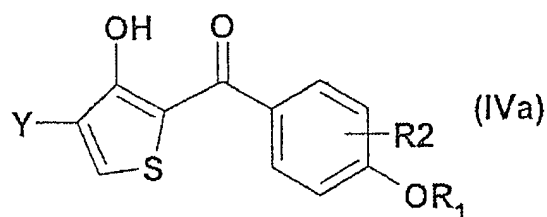
et ensuite

B. Préparation des acétoglucocétones

25

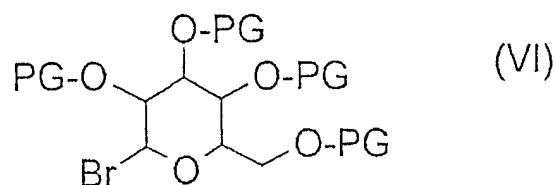
le composé de formule (IVa)

40



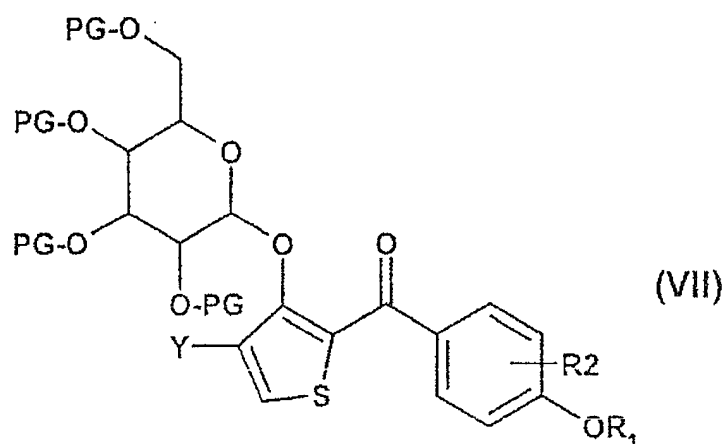
étant mis en réaction avec 0,5 à 10 équivalents d'un dérivé de sucre de formule (VI)

5



dans laquelle PG est un groupement protecteur d'OH en présence de 1 à 15 équivalents d'une base organique ou minérale et de 0,01 à 5 équivalents d'un catalyseur de transfert de phases dans un mélange d'un solvant organique et d'eau dans le rapport de 10 000:1 à 1:1 à de -20°C à +80°C pour donner le composé de formule (VII) ;

10



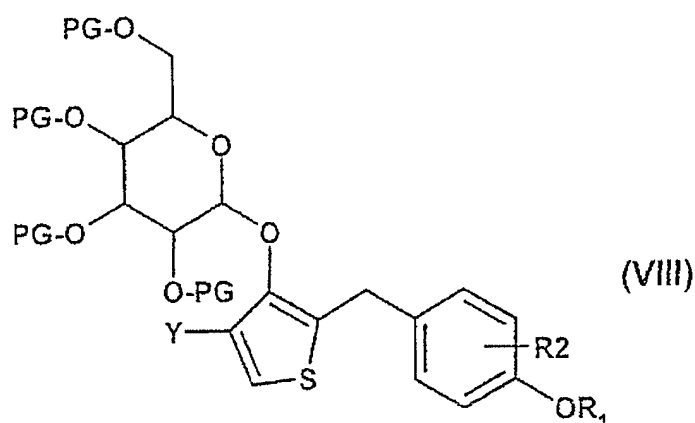
15

dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ;
et ensuite

C. Préparation des acétoglucométhylènes

le composé de formule (VII) telle que décrite ci-dessus étant mis en réaction dans un solvant organique convenable avec de 1 à 15 équivalents d'un ou plusieurs donneurs d'hydrure et de 0,1 à 5 équivalents d'un ou plusieurs activateurs choisis dans le groupe comprenant le chlorure de lithium, le brome, le bromure de sodium ou le bromure de potassium, l'iode, l'iodure de sodium ou l'iodure de potassium, le triiodure de sodium ou le triiodure de potassium et de 1 à 25 équivalents d'un ou plusieurs autres acides à de -100°C à +100°C pour donner le composé de formule (VIII)

10



dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus ;
ensuite

15

D. Préparation des dérivés de thiophène-glycosides

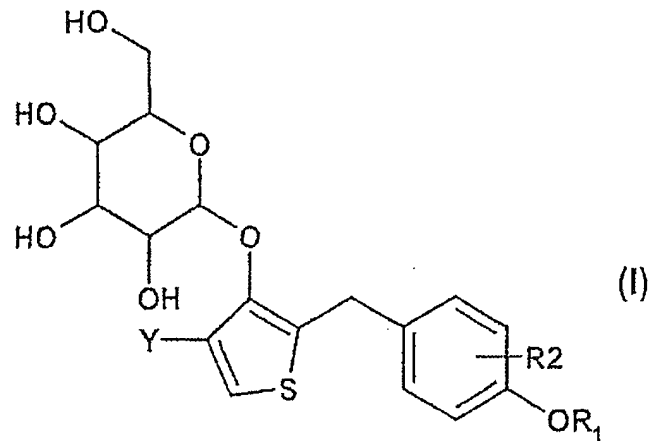
les groupements protecteurs étant éliminés dans des conditions basiques ou acides, par oxydation ou réduction ou avec du fluorure, conformément à des méthodes connues, en présence de 0,01 à 25 équivalents d'une base organique ou minérale dans un solvant convenable à de -50°C à +150°C et ensuite

20

une transformation en les composés de formule (I) étant réalisée

25

R1



dans laquelle Y, R₁ et R₂ sont tels que définis ci-dessus,

5 et ensuite les composés de formule (I) étant purifiés par des méthodes de purification classiques.

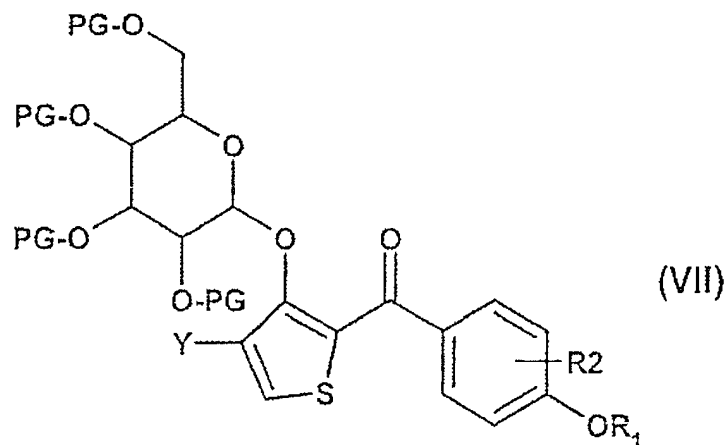
3. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'activateur dans l'étape C.

10 Préparation des acétoglucométhylènes est l'iode.

4. Procédé de préparation des composés intermédiaires de formule (VIII),

comprenant

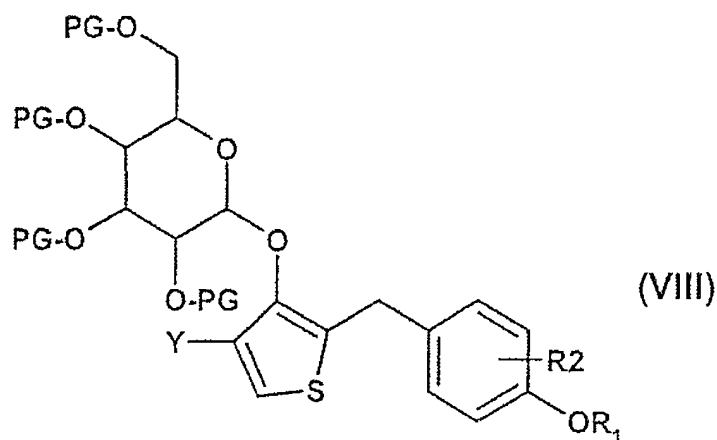
15 un composé de formule (VII)



dans laquelle

PG est un groupement protecteur d'OH ;
 Y est H, (C₁-C₁₀)-alkyle ;
 R1 est (C₁-C₈)-alkyle, où un ou plusieurs hydrogènes ou tous les hydrogènes peuvent être remplacés par fluor ; (C₅-C₁₀)-aryle, où
 5 aryle peut également comprendre de 1 à 3 hétéroatomes de la série O, N, S ;
 R2 H, Cl, Br, I ;
 étant mis en réaction

10 dans un solvant organique convenable avec de 1 à 15 équivalents d'un ou plusieurs donneurs d'hydrure et de 0,1 à 5 équivalents d'un ou plusieurs activateurs choisis dans le groupe comprenant le chlorure de lithium, le brome, le bromure de sodium ou le bromure de potassium, l'iode, l'iodure de sodium ou l'iodure de potassium, le triiodure de sodium ou le triiodure
 15 de potassium et de 1 à 25 équivalents d'un ou plusieurs autres acides à de -100°C à +100°C pour donner le composé de formule (VIII)



20 dans laquelle PG, Y, R1 et R2 sont tels que définis ci-dessus.

5. Procédé de préparation des composés intermédiaires de formule (VIII) selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'activateur est l'iode.

25 6. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon les revendications 1 à 3, caractérisé en ce que les significations sont
 Y H ;
 R1 (C₁-C₄)-alkyle, où un ou plusieurs hydrogènes ou tous les hydrogènes peuvent être remplacés par fluor ; et
 30 R2 H.

13