

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 35906 B1

(51) Cl. internationale :
**C07C 51/64; C07C 53/18;
C07C 53/126**

(43) Date de publication :
01.12.2014

(21) N° Dépôt :
37281

(22) Date de Dépôt :
12.08.2014

(30) Données de Priorité :
03.02.2012 KR 10-2012-0011317

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :
PCT/KR2013/000829 01.02.2013

(71) Demandeur(s) :
**LG LIFE SCIENCES LTD., LG Gwanghwamun Bldg. 92, Sinmunno 2-ga Jongno-gu
Seoul 110-062 (KR)**

(72) Inventeur(s) :
PARK, Ae Ri ; KIM, Bong Chan ; AN, Ji Eun ; LEE, Hee Bong

(74) Mandataire :
U.T.P.S.CO.LTD

(54) Titre : **PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ PAR LE BIAIS D'UNE
NOUVELLE RÉACTION D'ADDITION DE MICHAEL EN UTILISANT DE L'EAU OU
DIVERS ACIDES COMME ADDITIFS**

(57) Abrégé : La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation d'un composé représenté par la formule chimique 1 en utilisant de l'eau ou divers acides comme additifs dans une réaction d'addition de Michael d'un récepteur de Michael représenté par la formule chimique 2 et d'un composé représenté par la formule chimique 3.

35906

-1-

01 DEC 2014

**PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ PAR LE BIAIS D'UNE
NOUVELLE RÉACTION D'ADDITION DE MICHAEL EN UTILISANT
DE L'EAU OU DIVERS ACIDES COMME ADDITIFS**

résumé

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation d'un composé représenté par la formule chimique 1 en utilisant de l'eau ou divers acides comme additifs dans une réaction d'addition de Michael d'un récepteur de Michael représenté par la formule chimique 2 et d'un composé représenté par la formule

5 chimique 3.

**PROCÉDÉ DE PRÉPARATION D'UN COMPOSÉ PAR LE BIAIS D'UNE
NOUVELLE RÉACTION D'ADDITION DE MICHAEL EN UTILISANT
DE L'EAU OU DIVERS ACIDES COMME ADDITIFS**

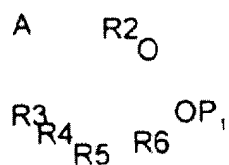
Technologie

5 La présente invention est un médicament ou pesticide, ou des matériaux électroniques tels que des cristaux liquides, qui peuvent être utilisés comme produits intermédiaires, les composés de formule 1 en tant qu'additif à de l'eau ou divers acides nouvelle réaction de Michael d'addition (réaction d'addition de Michael) préparés par une méthode de volonté.

10 **Art de Contexte**

Les composés de formule 1 ont une variété de squelette, et aussi parce qu'il a un médicament biologiquement actif ou des produits agrochimiques, de matériaux électroniques ou comme intermédiaires dans la synthèse tel qu'un matériau à cristaux liquides couramment utilisés.

15 [Formule 1]



Dans la formule (1),

A est R1-C(=O)-, un nitrile, un substitué ou non substitué en C₁-C₁₀ alkylsulfonyle, ou un C substitué ou non substitué de 6-C₁₀ arylsulfonyle, et dans lequel R1 est un atome d'hydrogène; Substitué ou non substitué en C₁-C₁₀ alkyle; Substitué ou non substitué en C₃-C₁₀ cycloalkyle; Substitué ou non substitué en C₆-C₁₀ aryle; A 5 substitué ou non substitué - (5 chaînons) à 10 -



hétéroaryle (10 chaînons); Et une substitué ou non substitué en C₁-C₅ alcoxy choisi dans le groupe consistant en,, ou, A est lié à R3, A, R3 et le carbone auquel ils sont chacun couplés ensemble, un groupe oxo (= O) substitué par un groupe saturé ou insaturé en C₆-C₁₀ cycloalkyle sont formées,

5 R2, R3 et R4 sont chacun indépendamment l'hydrogène; Substitué ou non substitué en C₁-C₁₀ alkyle; Substitué ou non substitué en C₃-

C₁₀cycloalkyle; Substitué ou non substitué en C₆-C₁₀ aryle; Substitué ou non substitué de 5 chaînons à 10 chaînons, un groupe hétéroaryle; Substitué ou non substitué en C₁-C₅ alcoxy; Nitrile; Et une substitué ou non substitué en C₁-

10 C₁₀ alkylsulfonyle sont choisis dans le groupe constitué par,

R5 et R6 sont chacun indépendamment un hydrogène; Halogène (par exemple, F, Cl, Br, ou I); Et une substitué ou non substitué en C₁-C₄, un groupe alkyle choisi dans le groupe constitué par,

15 P₁ est un groupe benzyle, un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe i-propyle et un groupe t-butyle est choisi parmi le groupe constitué de.

L'autre substrat de la Formule 1 peut être facilement remplacé, parce qu'il a un squelette de polyester synthétisé dans une variété de composés organiques qui sont utiles avantages. Par conséquent, des études sur le procédé de fabrication de la Formule 1 est constitué d'un large, chimie organique de synthèse ont été mis
20 au point par un certain nombre de différents procédés de synthèse ont été rapportés dans la littérature.

Composés de formule I avec un composé de fluor organique est un dérivé étudié activement, en particulier le groupe Isumaro Kumadaki (Université Setsunan, Japon) dans une bien étudié. Cependant, la réaction d'addition de
25 Michael avec un dérivé d'un tel composé organique fluoré il existe de nombreuses



limitations existent. Ces limites concernent la première, en utilisant un excès de poudre de cuivre (6 équivalents ou plus), et d'autre part, relativement long temps de réaction (1-7 heures), et enfin les rendements relativement faibles (20-70%) et autres. La réaction de synthèse existant lors de l'utilisation d'une grande quantité

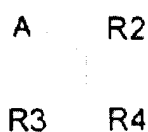
5 de coût et de temps, et peut être un problème en termes de

[*Chem. Pharm. Bull.* **1999** , 47 , 1023, *Chem. Pharm. Bull.* **2000** , 48 , 1023; *J. Fluorine Chem.* **2003** , 121 , 105; *J. Fluorine Chem.* **2004** , 125 , 509].

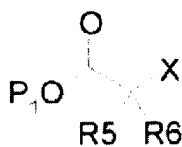
Les composés de formule 1 peuvent être synthétisés, par exemple, d'un procédé, la poudre de cuivre connus en utilisant un composé de formule III avec

10 un composé de formule 2, la réaction d'addition de Michael de la méthode.

[Formule chimique 2]



[Formule chimique 3]



15 Dans laquelle A, R2 à R6, et P₁ sont les mêmes que définis ci-dessus dans la Formule 1, X est un halogène (à savoir, F, Cl, Br, ou I) est.

Cependant, tout simplement en utilisant uniquement la poudre de cuivre réactions Michael addition existants qui nécessitent des temps de réaction relativement longs, un problème, comme la production d'impuretés en raison des

20 rendements élevés de composés de formule 1 sont difficiles à obtenir inconvénients.



Description détaillée de l'invention

Problème technique

La présente invention est des composés de formule 1 peuvent être préparés avec un rendement élevé de fournir un nouveau procédé de fabrication que de la

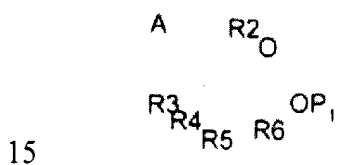
5 finalité.

Technique de solution

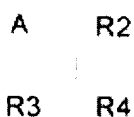
Ainsi, la présente invention est un composé de formule I fournit un nouveau procédé de fabrication. Selon l'invention, la poudre de cuivre en présence d'un composé de formule 2 avec un composé de formule (3) réaction de Michael

10 d'addition (réaction d'addition de Michael) par la formule suivante (1) la préparation du composé, ou un mélange d'eau ou d'un acide pour la réaction Le mélange a été ajouté au composé de formule (1), caractérisé en ce qu'il est prévu un procédé de fabrication:

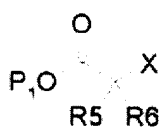
[Formule 1]



[Formule chimique 2]



[Formule chimique 3]



Dans ce qui précède,

A est R1-C (= O) -, un nitrile, un substitué ou non substitué en C₁ - C₁₀ alkylsulfonyle, ou un C substitué ou non substitué de C₆ - C₁₀ arylsulfonyle, et dans lequel R1 est un atome d'hydrogène; Substitué ou non substitué en C₁ - C₁₀ alkyle; Substitué ou non substitué en C₃ - C₁₀ cycloalkyle; Substitué ou non substitué en C₆ - C₁₀ aryle; A 5 substitué ou non substitué - (5 chaînons) à 10 - hétéroaryle (10 chaînons); Et une substitué ou non substitué en C₁ - C₅ alcoxy choisi dans le groupe consistant en,, ou, A est lié à R3, A, R3 et le carbone auquel ils sont chacun couplés ensemble, un groupe oxo (= O) substitué par un groupe saturé ou insaturé en C₆ - C₁₀ cycloalkyle sont formées,

R2, R3 et R4 sont chacun indépendamment l'hydrogène; Substitué ou non substitué en C₁ - C₁₀ alkyle; Substitué ou non substitué en C₃ - C₁₀ cycloalkyle; Substitué ou non substitué en C₆ - C₁₀ aryle; Substitué ou non substitué de 5 chaînons à 10 chaînons, un groupe hétéroaryle; Substitué ou non substitué en C₁ - C₅ alcoxy; Nitrile; Et une substitué ou non substitué en C₁ - C₁₀ alkylsulfonyle sont choisis dans le groupe constitué par,

R5 et R6 sont chacun indépendamment un hydrogène; Halogène (par exemple, F, Cl, Br, ou I); Et une substitué ou non substitué en C₁ - C₄, un groupe alkyle choisi dans le groupe constitué par,

P₁ est un groupe benzyle, un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe i-propyle et un groupe t-butyle choisi dans le groupe constitué par,

X est un halogène (à savoir, F, Cl, Br, ou I) est.

Dans la présente invention, «alkyle» est un groupe alkyle ayant de 1 à 10 (ou 1 à 4) à une chaîne carbonée linéaire ou ramifiée, se réfère à. En particulier,



un groupe méthyle, éthyle, n-propyle, i-propyle, n-butyle, i-butyle, sec-butyle, t-butyle, pentyle, néo-pentyle, hexyle, iso-hexyle, et analogues.

Dans la présente invention, «cycloalkyle» a 3 à 10 atomes de carbone dans saturé ou partiellement insaturé, mono-ou poly-noyau carbocyclique se réfère
5 à. Plus précisément, cyclopentyle, cyclopentényle, cyclohexyle, cyclohexényle, cycloheptyle, et analogues.

Dans la présente invention, «aryle» a 6 à 10 atomes de carbone, un cycle mono-ou poly-carbocyclique aromatique se réfère à. En particulier, un groupe phényle, naphtalényle ou analogue.

10 Dans la présente invention, "hétéroaryle" est 1 ou 2 en tant que l'oxygène de l'hétéro-atome, d'azote, ou de soufre, y compris de 5 à 10 atomes cycliques constitués de configuration se réfère à un cycle aromatique. Plus précisément, le furane, le pyrane, isopropyle benzofuranne, chromène, et analogues.

Dans la présente invention, "alcoxy" est un alkyle en C 1-C 5 à chaîne
15 droite ou à chaîne ramifiée de carbone se réfère à un oxygène terminal est lié groupes. Plus précisément, les groupes méthoxy, éthoxy, n-propoxy, i-propoxy, n-butoxy, i-butoxy, sec-butoxy, t-butoxy, pentoxy, néo-pentoxy, etc [être.

Dans la présente invention, A et R1 à R6 est un groupe substitué, il est un
20 groupe chloro, iodo, bromo, méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, butyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, et acétyle substitué par un ou plusieurs substituants sélectionnés à partir de cette moyenne.

Selon un mode de réalisation de la présente invention, dans la formule 1 et 2 représentent, indépendamment,

A est R1-C (= O) -, un nitrile, un substitué ou non substitué en C₁-C₁₀ alkylsulfonyle, ou un C substitué ou non substitué de C₆-C₁₀ arylsulfonyle, et dans lequel R1 est un atome d'hydrogène; Substitué ou non substitué en C₁-C₅ alkyle; Substitué ou non substitué en C₃-C₆ cycloalkyle; Substitué ou non substitué en C₆-C₈, un groupe aryle; Un substitué ou non substitué de 5 - (5 chaînons) de 8-(8 chaînons) hétéroaryle; Et une substitué ou non substitué en C₁-C₅ alcoxy, de préférence choisi dans le groupe consistant en,, ou, A est lié à R3, A, R3 et le carbone auquel ils sont chacun couplés ensemble, un groupe oxo (= O) du groupe substitué, saturé ou insaturé, en C₆-C₁₀ cycloalkyle sont formées,

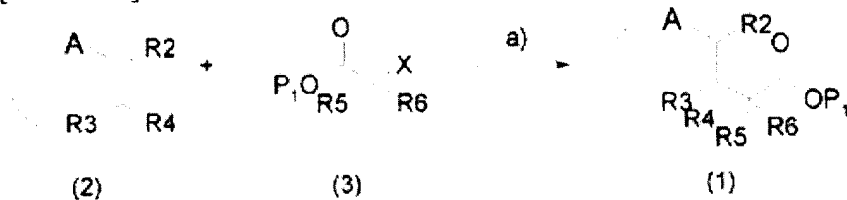
10 R2, R3 et R4 sont chacun indépendamment l'hydrogène; Substitué ou non substitué en C₁-C₅ alkyle; Substitué ou non substitué en C₃-C₆ cycloalkyle; Substitué ou non substitué en C₆-C₈, un groupe aryle; Substitué ou non substitué de 5 chaînons à 8 chaînons, un groupe hétéroaryle; Substitué ou non substitué en C₁-C₅ alcoxy; Nitrile; Et une substitués ou non substitués en

15 C₁-C₁₀ alkylsulfonyle et plus est de préférence choisi dans le groupe constitué par.

Composé de formule 1 selon la présente invention est le procédé de fabrication du composé de formule 2 et un composé de formule 3 en présence de poudre de cuivre, des réactions d'addition de Michael, ou que d'une variété de

20 l'acide et de l'eau caractérisé en ce qu' 'utilisés comme additifs. Selon un mode de réalisation de la présente invention, par exemple par le schéma réactionnel 1, le composé de formule 1 ci-dessous peuvent être préparés.

[Schéma 1]



Dans le schéma réactionnel 1, le

une poudre de cuivre, l'additif (eau ou acide divers), un composé amine et
 5 d'un solvant, et

A, R2, R3, R4, R5, R6, P₁ et X sont tels que définis ci-dessus.

La présente invention pour la préparation d'un composé de formule 1, dans
 lequel la quantité de la poudre de cuivre a pas de restriction mais, lorsque l'on
 considère diverses circonstances par rapport à 1 mole de composé de formule (2)
 10 1,0 à 6,0 intervalle de poids équivalent est de préférence utilisé comme 2,0 en
 utilisant une gamme de poids équivalent ou plus est plus préférable.

La présente invention présente un procédé de préparation d'un composé de
 formule 1 en tant qu'additif dans une réaction spécifique ou de l'eau ou un
 mélange d'acide différent est utilisé. Pour une utilisation dans l'invention
 15 comprennent l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique, l'acide
 phosphorique, les acides minéraux tels que; Ou l'acide formique, l'acide acétique,
 l'acide tartrique, etc, seul ou un mélange de deux types ou plus peuvent être
 utilisées, en particulier la fiabilité et la facilité de réaction, etc, étant donné ce qui
 précède, comme additif à l'eau ou à l'acide acétique est utilisé de préférence. Dans
 20 la présente invention comme étant la quantité d'additif de l'eau ou de l'acide de
 formule (2) par rapport à une mole du composé dans la gamme de 0,1 à 06
 équivalents, et de préférence varie de 0,1 à 1 équivalent, il est plus préférable
 d'utiliser.



La présente invention est un procédé de préparation d'un composé de formule 1, en présence d'un composé d'amine peut être réalisée. Ce 2 - (diméthylamino)-éther éthylique (2 - (diméthylamino) éthyle Ces composés aminés peuvent être utilisés, mais il n'est pas limité à celui-ci. Composé amine de 5 formule (2) composé est utilisé en une quantité de 0,1 à 06 équivalents par rapport à 1 mole de l'intervalle est utilisé comme il est préférable, la gamme de 0,1 à 1 équivalent, il est plus préférable d'utiliser être. modes de réalisation représentatifs de la présente invention est utilisé comme TMEDA.

La préparation d'un composé de formule 1 de la présente invention, le 10 solvant utilisé est un solvant organique conventionnel, l'acétonitrile, les nitriles aliphatiques, les hydrocarbures aliphatiques halogénés (par exemple, le dichlorométhane, le dichloroéthane, etc) ou d'un de cyclisation des éthers (par exemple, le tétrahydrofurane , le 1,4-dioxane, etc) est utilisé, mais n'y est pas limitée. Dans un mode de réalisation de l'invention montre de façon représentative 15 de l'utilisation de tétrahydrofurane.

Les composés de formule 3 du composé de formule 2 et la réaction d'addition de Michael de 15 °C dans la gamme allant jusqu'à la température de reflux peut être effectuée dans n'importe quelle température.

Le temps de réaction des produits de réaction de la présente invention, le 20 type de solvant et la quantité de solvant peut varier en fonction des conditions telles que, mais des conditions identiques dans le temps de réaction par rapport à la méthode conventionnelle peut être réduite de manière significative. TLC, ¹H RMN, HPLC, GC, et la matière de départ par l'intermédiaire d'un composé de formule 2 est évacué après avoir confirmé que la réaction est terminée. Au terme 25 de la réaction, le solvant a été éliminé par distillation sous pression réduite puis



purifié par Chromatographie sur colonne au moyen de méthodes classiques, comme composés de formule 1 peuvent être isolés et purifiés.

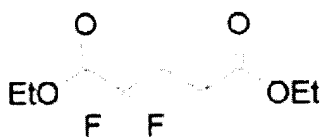
Effet de l'invention

Selon l'invention, la barre est à ce jour aucun acide tentative ou un mélange de
5 ceux-ci avec de l'eau ou divers additifs dans le composé de formule 1 peuvent être préparés, par rapport à l'art antérieur, ce qui raccourcit considérablement la durée de réaction, peuvent augmenter le rendement de synthèse . Par conséquent, le procédé de la présente invention utilise de production des produits chimiques ou des produits agrochimiques, de matériaux électroniques, etc, ou d'un matériau de
10 cristal liquide est utile comme intermédiaire de composés de formule 1 peut être fabriqué en série dans le commerce.

Le mode de l'invention

Comme décrit ci-dessus, dans le but de l'invention telle que décrite plus en détail au moyen d'un mode de réalisation d'une barre de hagetneun, pour que les modes
15 de réalisation de la présente invention pour aider à la compréhension de la portée de l'invention telle qu'elle n'est pas limitée à cela.

Exemple 1: 2,2-diéthyl difluoropentanedioate Synthèse



20 la poudre de cuivre (700 mg) et du tétrahydrofurane (5,8 mL) dans le récipient de réaction et l'agitation à 50 °C arrière de l'acrylate d'éthyle (0,50 g) et de l'acétate d'éthyle comme bromodifluorométhyle (2,53 g) a été ajouté, et le TMEDA (0,29



-12-

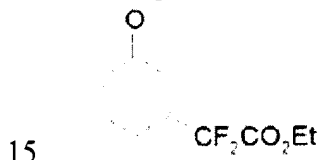
g) et d'acide acétique (0,27 g) a été ajouté goutte à goutte, puis après 0,5 heures de réaction, puis la réaction a été terminée. Résultant en un mélange de solution de chlorure d'ammonium aqueux à 10% ont été ajoutés, afin d'éliminer les résidus de cuivre résultant du mélange a été filtré à l'aide d'un tampon de Celite, puis on

5 l'extrait avec de l'éther de t-butyle et de méthyle, le 2,2-diéthyl difluoro-pentane Dio Inn (1,09 g, rendement: 97,4%) a été obtenu.

En outre, le procédé de la même manière que de l'eau à la place de l'acide acétique (0,10 g) en utilisant du 2,2-difluoro pentanedioate de diéthyle (1,08 g, rendement: 96,4%) a été obtenu.

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.37 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 2.37 – 2.49 (m, 2H), 2.55 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.16 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 4.29 (q, $J=7.2$ Hz, 2H).

Exemple 2: Ethyl 2,2-difluoro-2-(3-oxocyclohexyl) acétate d'éthyle Synthèse



la poudre de cuivre (1,65 g) et du tétrahydrofurane (7,60 mL) dans le récipient de réaction et on a agité au reflux pendant-le, puis de la 2-cyclohexène-1-one (0,50 g) et de l'acétate d'éthyle comme bromodifluorométhyle (2,64 g) a été ajouté et, TMEDA (0,30 g) et d'acide acétique (0,28 g) a été ajouté goutte à

20 goutte, puis après 4 heures, et le mélange réactionnel résultant a été complètement terminé. Résultant en un mélange de solution de chlorure d'ammonium aqueux à 10% ont été ajoutés, afin d'éliminer les résidus de cuivre résultant du mélange a été filtré à l'aide d'un tampon de Celite, puis on l'extrait avec de l'éther de t-butyle



et de méthyle pour donner le 2,2-difluoro-2 - (3-oxocyclohexyl) acétate de méthyle (1,12 g, rendement: 97,8%) a été obtenu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.35 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.70 – 1.66 (m, 9H), 1.37 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

5

Exemple 3: Synthèse éthyle 2,2-difluoro-3-méthyl-5-oxo-heptanoate

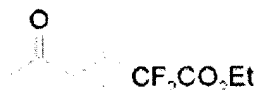


la poudre de cuivre (1,94 g) et de tétrahydrofurane (7,4 ml) dans le récipient de réaction et-one 4-hexène-3 sous agitation dans des conditions de reflux pour cela, alors ici (0,50 g) et de l'acétate d'éthyle comme bromodifluorométhyle (2,59 g) a été ajouté et, TMEDA (0,30 g) et d'acide acétique (0,28 g) ont été ajoutés successivement, puis, après 1 h, la réaction a été arrêtée. Résultant en un mélange de solution de chlorure d'ammonium aqueux à 10% ont été ajoutés, afin d'éliminer les résidus de cuivre résultant du mélange a été filtré à l'aide d'un tampon de Celite, puis on l'extrait avec de l'éther de t-butyle et de méthyle pour donner le 2,2-difluoro-3 -méthyl-5-oxo-heptanoate (1,04 g, rendement: 91,9%) a été obtenu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.77 (dd, $J=17.7, 4.0$ Hz, 1H), 2.48 – 2.38 (m, 3H), 1.36 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.07 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.01 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

20

Exemple 4: éthyl-2 ,2-difluoro-5-oxohexanoate Synthèse

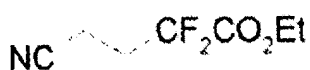


la poudre de cuivre (0,48 g) et du tétrahydrofurane (5,21 mL) dans le récipient de réaction et on agite à la température ambiante, qui a ensuite été ajouté

spin-méthyl vinyl cétone ici (0,25 g) et de l'acétate d'éthyle comme bromodifluorométhyle (1,14 ml) et, TMEDA (0,21 g) et d'acide acétique (0,19 g) ont été ajoutés successivement, puis, après 1 h, la réaction a été arrêtée. Résultant en un mélange de solution de chlorure d'ammonium aqueux à 10% ont été ajoutés, afin d'éliminer les résidus de cuivre résultant du mélange a été filtré à l'aide d'un tampon de Celite, puis on l'extrait avec de l'éther de t-butyle et de méthyle, éthyl-2,2-difluoro- 5-oxo-hexanoate eth (0,63 g, rendement: 91,0%) a été obtenu.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.32 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.69 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 2.43 – 2.31 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.35 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

10 Exemple 5: Ethyl 4-cyano-2,2-difluorobutanoate Synthèse



la poudre de cuivre (1,26 g) et du tétrahydrofurane (13,8 mL) dans le récipient de réaction et on agite à la température ambiante, qui a été ensuite tourner ici acrylonitrile (0,50 g) et de l'acétate d'éthyle comme bromodifluorométhyle (4,78 g) a été ajouté goutte à goutte et, TMEDA (0,55 g) et d'acide acétique (0,51 g) ont été ajoutés successivement, puis, après 1 h, la réaction a été arrêtée. Résultant en un mélange de solution de chlorure d'ammonium aqueux à 10% ont été ajoutés, afin d'éliminer les résidus de cuivre résultant du mélange a été filtré à l'aide d'un tampon de Celite, puis on l'extrait avec de l'éther de t-butyle et de méthyle pour donner le ethyl 4-cyano-2,2-difluoro-eth butanoate (1,52 g, rendement: 91,1%) a été obtenu.

20 En outre, le procédé de la même manière que de l'eau à la place de l'acide acétique (de 0,17 g) en utilisant le 4-cyano-2,2-difluoro-eth butanoate (1,48 g, rendement: 88,7%) a été obtenu.

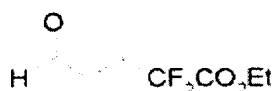


-15-

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 4.37 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.62 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.48 (m, 2H), 1.38 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

Exemple 6: Synthèse éthyle 2,2-difluoro-3-méthyl-5-oxo-pentanoate

5



la poudre de cuivre (1,81 g) et du tétrahydrofurane (10,40 ml) dans le récipient de réaction et on agite dans des conditions de reflux, ce qui a ensuite été
 10 ajouté spin-crotonate ici aldéhyde (0,50 g) et de l'acétate d'éthyle comme bromodifluorométhyle (3,62 g) goutte à goutte et l' TMEDA (0,41 g) et d'acide acétique (0,39 g) ont été ajoutés successivement, puis, après 1 h, la réaction a été arrêtée. Résultant en un mélange de solution de chlorure d'ammonium aqueux à 10% ont été ajoutés, afin d'éliminer les résidus de cuivre résultant du mélange a
 15 été filtré à l'aide d'un tampon de Celite, puis on l'extrait avec de l'éther de t-butyle et de méthyle pour donner le 4-cyano-2, 2 -difluoro-butanoate (0,79 g, rendement: 57,0%) a été obtenu.

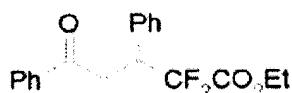
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.77 (s, 1H), 4.34 (1, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.02 – 2.87 (m, 1H), 2.84 (dd, $J=18.0, 4.0$ Hz, 1H), 2.46 (ddd, $J=18.0, 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 1.36
 20 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.08 (d, $J=7.0$ Hz, 3H)

Dans le présent mode de réalisation de l'art antérieur (*J. Fluorine Chem.*

2003, 121, 105) du rendement (23%) et le temps de réaction (3 heures) par rapport à une augmentation de 34% du rendement en raccourcissant le temps de réaction de 2 heures et ont été en mesure d'atteindre.

25



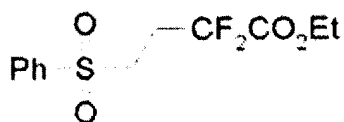
Exemple 7: Synthèse éthyle 2,2-difluoro-5-exo-3-phényl-hexanoate

- 5 la poudre de cuivre (0,32 g) et du tétrahydrofurane (10,4 mL) dans le récipient de réaction et on a agité sous reflux pour cela, alors ici chalkon (chalcone) (0,50 g) et de l'acétate d'éthyle comme bromodifluorométhyle (1,22 g) a été ajoutée goutte à goutte et l' , TMEDA (0,14 g) et d'acide acétique (0,13 g) ont été ajoutés successivement, puis, après 1 h, la réaction a été arrêtée. Résultant en un mélange
- 10 de solution de chlorure d'ammonium aqueux à 10% ont été ajoutés, afin d'éliminer les résidus de cuivre résultant du mélange a été filtré à l'aide d'un tampon de Celite, puis on l'extrait avec de l'éther de t-butyle et de méthyle pour donner le 2,2-difluoro-5 -exo-3-phényl-hexanoate (833 mg, rendement: 34,8%) a été obtenu.
- $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.94 – 7.92 (m, 2H), 7.57 – 7.53 (m, 1H), 7.46 – 7.43 (m, 2H), 7.37 – 7.35 (m, 2H), 7.29 – 7.23 (m, 2H), 4.36 – 4.24 (m, 1H), 4.14 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.65 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 1.14 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)
- 15

Dans le présent mode de réalisation de l'art antérieur (*J. Fluorine Chem.* **2003** , 121 , 105) de l'amélioration de rendement (23%) du rendement de 11,8% peut être atteint. De plus, ce temps de réaction (une heure) en lui-même est le

20 même que l'état de la technique, cependant, dans l'art antérieur pour mettre les autres réactifs ont été agités pendant 1 heure tandis que la TMEDA est ajouté à la présente invention, ce procédé prend beaucoup de temps car il ne nécessite pas sensiblement plus totale pourrait être raccourcie.



Exemple 8: Ethyl 2,2-difluoro-4-(phénylsulfonyl) butanoate Synthèse

5 la poudre de cuivre (0,40 g) et du tétrahydrofurane (4,40 mL) dans le récipient de réaction et l'agitation à 50 °C arrière, ici sulfone phényle de vinyle (0,50 g) et de l'acétate d'éthyle comme bromodifluorométhyle (1,51 g) a été ajoutée goutte à goutte et l' TMEDA (0,17 g) et d'acide acétique (0,16 g) ont été ajoutés successivement, puis, après 1 h, la réaction a été arrêtée. Résultant en un mélange

10 de solution de chlorure d'ammonium aqueux à 10% ont été ajoutés, afin d'éliminer les résidus de cuivre résultant du mélange a été filtré à l'aide d'un tampon de Celite, puis on l'extrait avec de l'éther de t-butyle et de méthyle pour donner le 2,2-difluoro-4 - (phénylsulfonyl) butanoate (0,74 g, rendement: 85,2%) a été synthétisé.

15

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.98 – 9.96 (m, 2H), 7.80 (tt, $J=7.4$, 1.2 Hz, 1H), 7.72 – 7.65 (m, 2H), 4.27 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 2.50 – 2.40 (m, 2H), 1.24 (t, $J=7.0$ Hz, 3H)

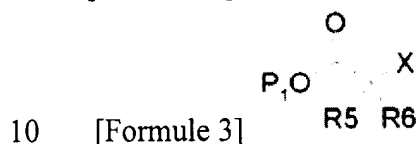
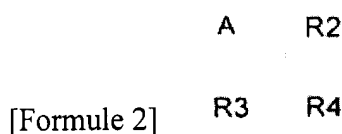
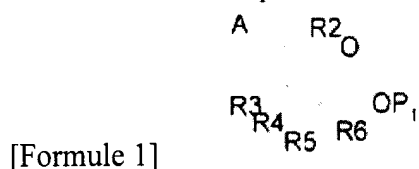


Prétentions

[Revendication 1]

De la poudre de cuivre en présence d'un composé de formule 2 avec un composé de formule (3) réaction de Michael d'addition (réaction d'addition de Michael) par la formule suivante (1) la préparation du composé, ou un mélange d'eau ou d'un

5 acide est ajouté au mélange réactionnel que caractérisé en ce que le procédé de fabrication d'un composé de formule 1:



dans laquelle,

A est R1-C (= O) -, un groupe nitrile, un groupe substitué ou non substitué en C₁₋₁₀ alkylsulfonyl ou un C substitué ou non substitué de C₆₋₁₀ arylsulfonyl, et dans lequel R1 est un atome d'hydrogène; Substitué ou non substitué en C₁₋₁₀ alkyle; Substitué ou non substitué en C₃₋₁₀ cycloalkyle; Substitué ou non substitué en C₆₋₁₀ aryle; A 5 substitué ou non substitué - (5 chaînons) à 10 - hétéroaryle (10 chaînons); Et une substitué ou non substitué en C₁₋₅ alcoxy choisi dans le groupe consistant en, ou, A est lié à R3, A, R3 et le carbone auquel ils sont chacun couplés ensemble, un groupe oxo (= O) substitué par un groupe

20 saturé ou insaturé en C₆₋₁₀ cycloalkyle, pour former un,



R2, R3 et R4 sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène;
Substitué ou non substitué en C1-10 alkyle; Substitué ou non substitué en C3-
C10 cycloalkyle;

Substitué ou non substitué en C 6 -C 10 aryle; Substitué ou non substitué de 5
5 chaînons à 10 chaînons, un groupe hétéroaryle; Substitué ou non substitué en C 1 -
C 5 alcoxy; Nitrile; Et une substitué ou non substitué en C 1 -C 10 alkyle est choisi
dans le groupe constitué de sulfonyle,

R5 et R6 sont chacun indépendamment un hydrogène; Halogène (par
exemple, F, Cl, Br, ou I); Et une substitué ou non substitué en C₁-C₄, un groupe
10 alkyle choisi dans le groupe consistant en, P₁ est un groupe benzyle, un groupe
méthyle, un groupe éthyle, un groupe i-propyle et un groupe t-butyle choisi dans
le groupe consistant en,
X est un halogène.

15 [Revendication 2]

La méthode selon la revendication 1, où

A est R1-C (= O) -, un nitrile, un substitué ou non substitué en C₁ -
C₁₀ alkylsulfonyle, ou un C substitué ou non substitué de 6 -C₁₀ arylsulfonyle, et
dans laquelle R1 est un atome d'hydrogène; Substitué ou non substitué en C₁ -
20 C₅ alkyle; Substitué ou non substitué en C₃ -C₆ cycloalkyle;
Substitué ou non substitué en C₆ -C₈, un groupe aryle; Un substitué ou non
substitué de 5 - (5 chaînons) de 8- (8 chaînons) hétéroaryle; Et une substitué ou
non substitué en C₁ -C₅ alcoxy choisi dans le groupe consistant en, ou, A est lié à
R3, A, R3 et le carbone auquel ils sont chacun couplés ensemble, un groupe oxo



(= O) substitué par un groupe saturé ou insaturé en C₆-C₁₀cycloalkyle, pour former un,

R2, R3 et R4 sont chacun indépendamment un atome d'hydrogène;

Substitué ou non substitué en C₁-C₅ alkyle; Substitué ou non substitué en

- 5 C₃-C₆ cycloalkyle; Substitué ou non substitué en C₆-C₈, un groupe aryle; Substitué ou non substitué de 5 chaînons à 8 chaînons, un groupe hétéroaryle; Substitué ou non substitué en C₁-C₅ alcoxy; Nitrile; Et une substitués ou non substitués en C₁-C₁₀ alkylsulfonyle.

10 [Revendication 3]

La méthode selon la revendication 1, où la poudre couleur cuivre est utilisée en quantité de 1.0 à 6.0 équivalents en ce qui concerne 1 taupe du composé de la Formule 2.

15 [Revendication 4]

La méthode selon la revendication 1, où l'acide est de l'acide inorganique choisi de l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide acide et phosphorique nitrique ; l'acide organique choisi de l'acide formic, l'acide acétique et l'acide tartaric ; ou un mélange de cela.

20

[Revendication 5]

La méthode selon la revendication 1, où l'eau ou l'acide sont utilisés en quantité de 0.1 à 6 équivalents en ce qui concerne 1 taupe du composé de la Formule 2.

[Revendication 6]



La méthode selon n'importe laquelle des revendications 1 à 5, où le composé d'amine est plus loin ajouté au mélange de réaction pendant la réaction du composé de la Formule 2 et du composé de la Formule 3.

5 [Revendication 7]

La méthode selon la revendication 6, où tetramethylethylenediamine est utilisée en quantité de 0.1 à 6 équivalents en ce qui concerne 1 taupe du composé de la Formule 2.

