



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets

⑪ Numéro de publication:

0 000 453
A1

⑫

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

⑬ Numéro de dépôt: 78400029.1

⑮ Int. Cl. 2: C07D495/04

⑭ Date de dépôt: 21.06.78

C07D333/16, // C07C149/16,
(C07D495/04, 333/00, 221/00)

⑯ Priorité: 12.07.77 FR 7721517

⑰ Demandeur: Société dite : PARCOR, 40, Avenue
Georges V, F-75008 Paris (FR)

⑳ Date de publication de la demande: 24.01.79
Bulletin 79/2

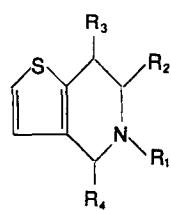
㉑ Inventeur: Braye, Emile, "Puntis", F-31190
Lagardelle/Leze (FR)
Bousquet, André, 2, Rue Léon Blum, F-31120
Portet/Garonne (FR)

㉒ Etats contractants désignés: DE NL SE

㉓ Mandataire: Lavoix, Jean et al, c/o Cabinet
Lavoix 2, Place D'Estienne D'Orves, F-75441 Paris
Cedex 09 (FR)

㉔ Procédé de préparation de dérivés de la thiénopyridine.

㉕ La présente invention est relative à un procédé de préparation de composés de formule



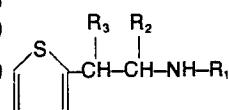
(I)



où, X est halogène, alcoxy éventuellement substitué, thioalcoyle éventuellement substitué ou amino éventuellement substitué; Y représente un groupe alcoxy éventuellement substitué, thioalcoyle éventuellement substitué, amino éventuellement substitué, ou un groupe de formule $-\text{O}-\text{COR}$, où R est un radical alcoyle ou aryle; ou les deux groupes X et Y forment avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un noyau hétérocyclique à six chaînons hexahydro-S-triazinique, trioxannique ou trithianique, dans un solvant inerte, à une température comprise entre 0 et 150°C et dans un milieu anhydre.

EP 0 000 453 A1

où, R₁ représente hydrogène, alcoyle, aryle ou aralcoyle éventuellement substitué, R₂ et R₃ représentent hydrogène ou un radical alcoyle aryle ou hétérocyclique et R₄ représente hydrogène, un radical alcoyle, un radical cycloalcoyle, alcoxy carbonyle, carboxy, aryle ou hétérocyclique, par réaction d'un composé de formule



(II)

avec un composé de formule

Procédé de préparation de dérivés de la thiénopyridine.-

La présente invention est relative à un procédé de préparation de dérivés de la thiénopyridine.

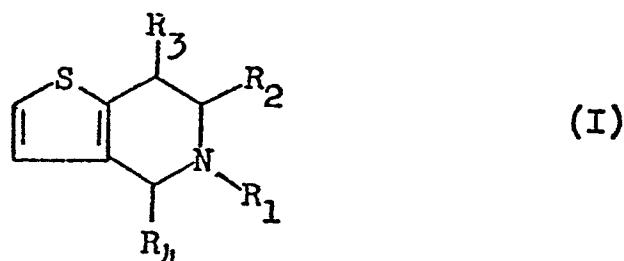
On a décrit dans la demande française 75 03 968 et son premier certificat d'addition 75 23 786 un procédé de préparation de thiénopyridine par réaction d'un dérivé de β -thiényle-2-éthylamine, éventuellement substitué, sur le formaldéhyde en présence d'un acide. Cette réaction est, de préférence, réalisée en deux étapes, tout d'abord par réaction de la β -thiényle-éthylamine sur le formaldéhyde puis cyclisation du produit obtenu en milieu anhydre par un acide anhydre. Cependant, le taux de conversion du produit de départ n'est que de l'ordre de 60 à 65%, ce qui oblige à un recyclage du produit de départ n'ayant pas réagi.

De plus ce procédé ne permet pas de préparer des dérivés de la thiénopyridine substitués en position 4 à l'aide de la réaction de Pictet Spengler par action d'un aldéhyde sur un dérivé de la thiényle-éthylamine.

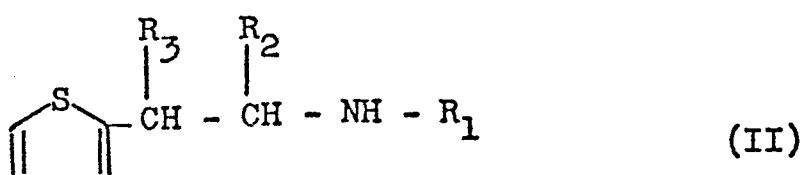
On connaît également un procédé de préparation de 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléines, à partir de dérivés N-benzoylés de bêta-arylamine et de chlorométhylméthyléther, décrit dans Chemical Communications, 1969, 1283-4. Cependant il convient de remarquer que la cyclisation a lieu sur un noyau benzénique fortement activé et que le centre réactionnel est un amide.

La présente invention a pour but de remédier à ces inconvénients en fournissant un procédé permettant à la fois d'accéder aux dérivés substitués en position 4, et d'obtenir des rendements et taux de conversion nettement plus élevés.

Elle a ainsi pour objet un procédé de préparation de composés de formule générale



dans laquelle R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle éventuellement substitué, R₂ et R₃ sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, aryle ou hétérocyclique et R₄ représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, un radical cycloalcoyle, alcoxy carbonyle, carboxy, aryle ou hétérocyclique, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule

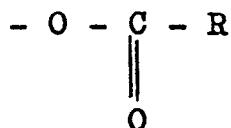


dans laquelle R₁, R₂ et R₃ sont tels que définis ci-dessus, avec un composé de formule



dans laquelle R₄ est tel que défini ci-dessus; X est

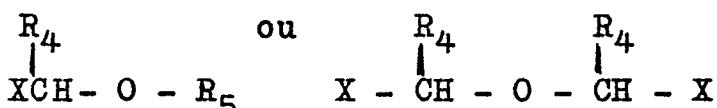
un atome d'halogène, un groupe alcoxy éventuellement substitué, thioalcoyle éventuellement substitué ou amino éventuellement substitué; Y représente un groupe alcoxy éventuellement substitué, thioalcoyle éventuellement substitué, amino éventuellement substitué ou un groupe de formule



dans laquelle R est un radical alcoyle inférieur ou aryle, ou les deux groupes X et Y forment avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un noyau hétérocyclique à six chaînons hexahydro-S-triazinique, trioxannique ou trithianique, dans un solvant inerte, à une température comprise entre 0 et 150°C et dans un milieu anhydre, et éventuellement, on libère la base libre.

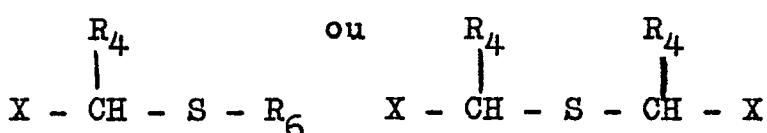
Les composés de formule III qui sont utilisés dans le procédé de l'invention peuvent être illustrés suivant la nature de X et Y par les composés suivants.

a) - un halogénométhyl éther du type



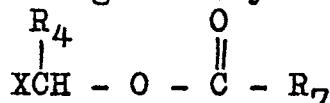
dans lequel X est un atome d'halogène tel que Cl ou Br et R₅ est un radical alcoyle inférieur ou aryle.

b) - un halogénométhyl thio éther du type



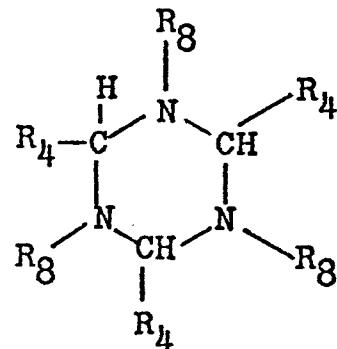
dans lequel X est un atome d'halogène tel que Cl ou Br et R₆ est un radical alcoyle inférieur ou aryle.

c) - un halogénométhyl ester du type

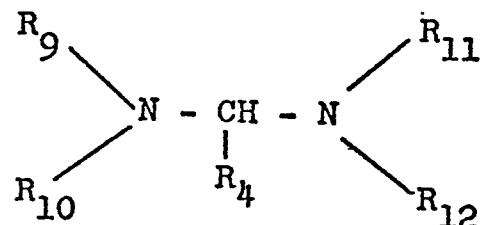


dans lequel X est un atome d'halogène tel que Cl ou Br et R₇ est un radical alcoyle inférieur ou aryle.

d) - une S-hexahydro-S-triazine de formule



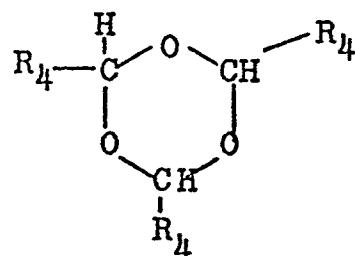
ou un dérivé aminé de formule



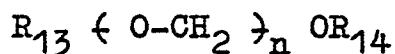
5 dans lesquelles R8, R9, R10, R11, R12 sont des radicaux alcoyles inférieurs qui forment éventuellement entre eux un pont azoté ou des radicaux aryles, identiques ou différents.

e) - un trioxanne de formule

10

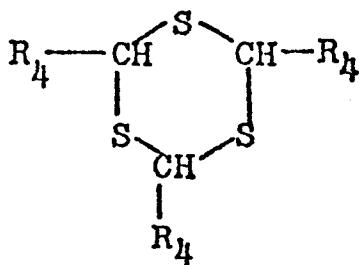


ou un dérivé de polyoxyméthylène de formule

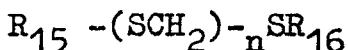


15 dans lesquelles R13 et R14 sont des atomes hydrogènes ou des radicaux alcoyles inférieurs ou aryles, identiques ou différents, et $n \geq 1$.

f) - un trithiane de formule



ou un dérivé de polythiométhylène de formule



dans lesquelles R_{15} et R_{16} sont des radicaux alcoyles inférieurs ou aryles, identiques ou différents et $n \geq 1$.

La réaction entre le composé de formule II et le composé de formule III est réalisée dans un solvant inerte à une température comprise entre 0°C et 10 150°C, mais de préférence entre la température ambiante et le point d'ébullition du composé le plus volatil qui est en général un des solvants utilisés.

Cette réaction passe vraisemblablement par la formation d'un composé intermédiaire qui n'est 15 pas isolé, mais cyclisé *in situ*, ainsi que cela sera exposé ci-après.

Or la cyclisation de ce composé intermédiaire nécessite la présence d'un acide qui est soit engendré dans le milieu par la réaction de formation de 20 l'intermédiaire, soit est ajouté lorsque cette réaction de formation de l'intermédiaire n'en fournit pas. La formation d'acide *in situ* dépend de la nature du composé de formule III, ainsi pour les composés de formule III des types a, b, c, on observe la formation d'un tel acide de formule XH qui sert d'agent de cyclisation, alors que pour les composés de formule III des types d, e, et f, il ne se forme pas d'acide.

Dans ce dernier cas, on utilise un solvant de

réaction qui contient un acide qui peut être par exemple :

un acide minéral de préférence anhydre, tel que les acides chlorhydrique, sulfurique, bromhydrique, 5 phosphorique, un acide organique, carboxylique, tel que les acides oxalique, acétique, monochloracétique ou sulfonique, tel que les acides méthanesulfonique, benzènesulfonique.

10 Dans les cas où l'acide est engendré dans le milieu on préfère ajouter le composé de formule III dans la solution du composé de formule II, bien que l'inverse soit également possible. Dans les autres cas, on préfère ajouter un mélange des composés de formules II et III au solvant réactionnel contenant 15 l'acide de cyclisation.

La réaction est le plus souvent rapide, mais il peut être parfois avantageux de chauffer en fin de réaction pour l'accélérer.

20 On peut opérer à la pression atmosphérique ou sous une pression supérieure, mais la pression atmosphérique est en général suffisante.

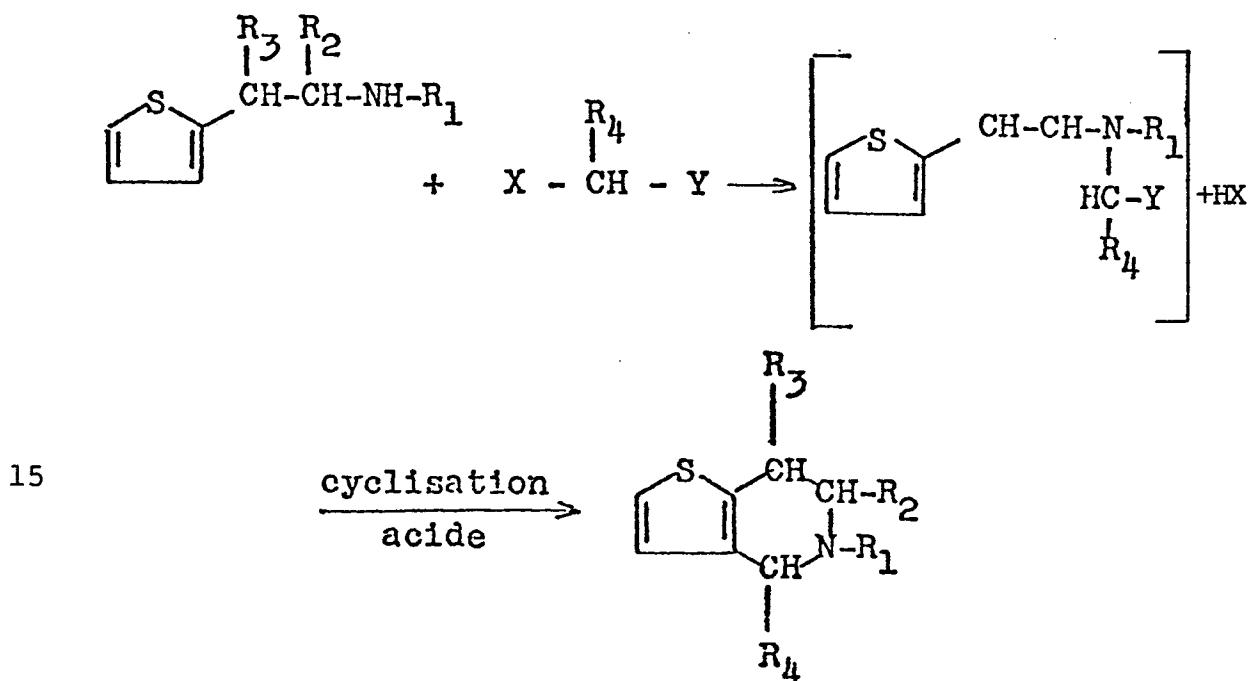
25 On réalise la réaction dans un solvant inerte vis à vis des réactifs, notamment des composés de formule III. Ce solvant doit être anhydre car l'eau décompose les composés de formule III. On utilise de préférence un solvant aprotique qui peut être de nature polaire, comme le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthyl phosphorotriamide ou un autre solvant, tel que le benzène, le toluène, un solvant chloré, tel qu'un hydrocarbure chloré ou des éthers légers.

30 35 Il est avantageux de réaliser la réaction dans un solvant dans lequel l'halogénure du composé de formule I est peu ou pas soluble car, en effet, on peut alors isoler le sel du composé de formule I, à la fin de la réaction, par filtration du précipité

formé. Ce mode opératoire permet, outre une commodité de mise en œuvre, d'obtenir d'excellents rendements.

5 Les composés de formule II et III sont mis à réagir en quantités stoechiométriques, ou éventuellement avec un excès molaire du composé de formule III allant jusqu'à 50% environ.

10 Bien que ne voulant pas être lié par un méca-
nisme réactionnel, la Demanderesse pense devoir in-
diquer que la réaction se passe en deux stades don-
nés dans le schéma réactionnel ci-après, ces deux
stades n'étant pas distincts en pratique.



La cyclisation se fait donc avec formation d'un alcool, d'un mercaptan, d'une amine ou de l'eau.

Cette cyclisation est obtenue avec de très bons rendements et taux de conversion du produit de départ. Ainsi, dans les cyclisations où le réactif est le chlorométhyl méthyl éther, ou chlorométhyl méthylthioéther, le taux de conversion du composé de formule II est voisin de 100% et les rendements de l'ordre de 90 à 95%.

Par ailleurs, grâce au procédé de l'invention, on peut obtenir des dérivés de thiénopyridine dans lesquels le groupe R₄ est un groupe aryle tel que le groupe phényle, un groupe hétérocyclique tel que le groupe thiényl-2, un radical aliphatique ou cycloaliphatique ou un groupe fonctionnel tel que alcooxy-carbonyle, carboxy.

La préparation des réactifs de départ de formule III est réalisée facilement par des procédés connus dans la littérature et qui n'entrent pas dans le cadre de l'invention. Certains des composés de formule III sont instables et il est alors nécessaire de les préparer juste avant leur emploi dans le procédé de l'invention où on les utilise sans purification.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration du procédé de l'invention.

Exemple 1

Préparation de chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 -c] pyridine

A une solution de 50,8 g (0,2 M) de N - (chloro-2 benzyl) (thiényl-2) - 2 éthylamine dans 70 cm³ de diméthylformamide, chauffée à 60°C, on ajoute en 7 minutes 22,7 g (0,24 M) de chlorométhylméthyléther. La température du milieu réactionnel est maintenue à 60°C pendant toute la phase d'addition par refroidissement à l'eau. Trente minutes après la fin de l'addition du chlorométhylméthyléther le milieu est refroidi à 20°C. Le produit attendu, qui a précipité, est filtré et lavé avec deux fois 70 cm³ d'acétone. On obtient 45,1 g de chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 -c] pyridine. (Rendement : 75%).

Le traitement des filtrats permet de récupérer encore 9 g du composé recherché (rendement 90% - P.F. = 190°C)

Exemple 2

Préparation du chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 éthoxy carbonyl- 4 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine.

5 Dans un ballon tricol de 250 cm³, on introduit 25,1 g (0,1 M) de N- (chloro-2 benzyl) (thiényl - 2) - 2 éthylamine en solution dans 30 cm³ de diméthyl-formamide. On ajoute alors en 6 minutes 18,3 g (0,11 M) de chloro-2 éthoxy-2 acétate d'éthyle et on chauffe 4 heures à 80°C. Le produit attendu commence à précipiter. Après refroidissement du milieu, le produit est filtré et recristallisé trois fois dans 20 cm³ d'acétone. On obtient 20,5 g de chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 éthoxy-carbonyl-4 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine (rendement : 55%).

10 15 20 Le traitement des filtrats permet d'obtenir à nouveau 10 g de produit brut (P.F. : 156°C). Le produit brut est obtenu analytiquement pur par recristallisation dans un mélange éthanoléther isopropylique (rendement total : 81,8%).

Exemple 3

Préparation du chlorhydrate de (chloro-2 benzyl)-5 (thiényl 2) - 4 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine
a) Préparation du (thiényl-2) chlorométhyl-

25 méthyléther.

On charge dans un ballon, sous agitation, 112g (1 M) de (thiényl-2) carboxaldéhyde, 50 g (1,55 M) de méthanol, 125 cm³ de chlorure de méthylène et 150 g de sulfate de sodium. On refroidit le milieu réactionnel à - 35°C et on fait passer jusqu'à saturation un courant d'acide chlorhydrique gazeux sec en empêchant la température de dépasser -20°C. Après arrêt du bullage de l'acide chlorhydrique, le milieu réactionnel est laissé à -20°C, sous agitation, pendant 2 heures. On évapore ensuite le chlorure de méthylène à -20°C pour obtenir le (thiényl-2) chlorométhyl-méthyléther

brut.

b) Préparation de chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 (thiényl-2) - 4 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine.

5 On fait réagir la N - (chloro-2 benzyl) (thiényl-2) - 2 éthylamine sur l'éther préparé sous (a) ci-dessus d'une manière analogue à celle décrite à l'exemple 1 pour obtenir le composé recherché (point de fusion de la base : 109°C).

10 Exemples 4 et 5

On prépare, d'une manière analogue à celle décrite dans l'exemple 1, les composés suivants:

le chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 phényl - 4 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine

15 (P.F. de la base : 95°C),

le chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 isopropyl - 4 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c].

(P.F. de la base : 172°C),

20 respectivement à partir de N - (chloro-2 benzyl) (thiényl-2) - 2 éthylamine et des composés suivants:

- α chlorobenzyl-méthyléther,
- chloro-1 éthoxy-1 méthyl-2 propane

25 Exemple 6

Préparation du chlorhydrate de tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine

30 A une solution de 12,7 g (0,1 M) de (thiényl-2) - 2-éthylamine dans 20 cm³ de diméthylformamide, chauffée à 55°C, on ajoute en 10 minutes 8,05 g (0,1 M) de chlorométhylméthyléther dilué dans 10 cm³ de diméthylformamide. Après l'addition du chlorométhylméthyléther le milieu est maintenu 2 heures à 70°C puis refroidi à la température ambiante. Le produit attendu, qui a précipité, est rincé à l'acétone. On obtient 5,5 g de chlorhydrate de tétrahydro 4,5,6,7

thiéno[3,2 - c] pyridine (P.F. : 225°C). (Rendement : 31%).

Exemple 7

Préparation du chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5

5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine

a) Préparation du chlorométhylméthylthioéther

Dans un ballon tricol d'une capacité de 1 litre, on charge 274 g (2,3 M) de chlorure de thionyle et 400 cm³ de chlorure de méthylène. On chauffe au reflux (41°C) et on ajoute lentement 156 g de diméthylsulfoxyde. Tout au long de l'addition, on observe un important dégagement gazeux constitué de SO₂ et HCl. On doit maintenir un léger chauffage pour conserver le milieu au reflux. A la fin de l'addition du diméthylsulfoxyde, on fait passer un courant d'azote pour éliminer l'acide chlorhydrique dissous. Le milieu réactionnel (333 g) est utilisé tel quel dans l'opération de cyclisation décrite ci-après. Un dosage quantitatif par chromatographie en phase gazeuse donne les résultats suivants:

- chlorométhylméthylthioéther : 56,77%
- chlorure de méthylène : 33 %

b) chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine.

25 A 52 g (0,2 M) de N - (chloro-2 benzyl) (thiéno[2 - 2 éthylamine en solution dans 60 cm³ de diméthylsulfoxyde et chauffés à 60°C, on ajoute en 30 minutes 51 g (0,3 M) de chlorométhylméthylthioéther brut préparé à l'étape (a) décrite ci-dessus. La température du milieu réactionnel monte alors progressivement et on la maintient entre 80 et 85°C pendant toute la phase d'addition par refroidissement à l'eau. A la fin de l'addition du chlorométhylméthylthioéther le milieu est refroidi à 6°C. Le produit attendu précipite facilement. Après filtration et lavage avec 2 x 70 cm³ d'acétone, on obtient 44,1 g de chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine.

(rendement 73,5%). Le traitement des filtrats permet de récupérer encore 10 g du composé recherché (rendement : 90% - P.F. = 190°C). Le produit brut ainsi obtenu contient de 1 à 2% d'impuretés et peut être rendu analytiquement pur par recristallisation dans l'éthanol.

Exemple 8

Préparation de chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine

Le même composé qu'à l'exemple 1 est préparé comme suit.

On fait réagir, sous chauffage pendant 3 heures, 66,5 g (0,44 M) de pivalate de chlorométhyle sur une solution de 103 g (0,4 M) de N - (chloro-2 benzyl) (thiényl-2) - 2 éthylamine dans 300 cm³ de diméthylsulfoxyde, pour obtenir avec un rendement de 51% le composé indiqué dans le titre.

Exemple 9

Préparation du chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine

A 42 cm³ de diméthylformamide dans lesquels on a dissous 0,25 mole d'acide chlorhydrique gazeux et que l'on a chauffé à 40°C, on ajoute en 2 minutes un mélange de 25,15 g (0,1 M) de N - (chloro-2 benzyl) (thiényl-2) - 2 éthylamine et de 15,3 g (0,033 M) de s. hexahydrotriazine de l'o.chlorobenzylamine. La réaction est exothermique et durant l'addition, on doit refroidir à l'eau pour maintenir la température du milieu réactionnel inférieure à 70°C. A la fin de l'addition on laisse 30 minutes sous agitation puis on refroidit. On filtre et lave 2 fois à l'acétone le produit attendu. On obtient 17,3 g de chlorhydrate (chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine. Le traitement des filtrats permet de récupérer

10 g supplémentaires du produit attendu (rendement global : 90%).

Exemples 10 à 12

Préparation du chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c]pyridine

5 Suivant le même mode opératoire que décrit à l'exemple 9, on obtient le composé indiqué dans le titre en remplaçant la s.hexahydrotriazine de l'o. chlorobenzylamine par :

- 10 - la s. hexahydrotriazine de la n.butylamine (rendement \approx 90%)
- l'urotropine (rendement : 60%)
- le paraformaldéhyde (rendement : 83%)

Exemple 13

Préparation du chlorhydrate de tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine

15 A 73 cm^3 de diméthylformamide chauffés à 45°C , dans lesquels on a dissous 0,45 mole d'acide chlorhydrique gazeux, on ajoute en 25 minutes un mélange de 20 17 g (0,2 M) de s.hexahydrotriazine de la n.butylamine et de 26 g de (thiényl-2) - 2 éthylamine. La température du milieu est maintenue à 45°C pendant l'addition à l'aide d'un bain d'eau froide. En fin d'addition, le produit attendu précipite. Par filtration, 25 on obtient 22,16 g de chlorhydrate de tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c] pyridine (rendement : 65%).

Exemple 14

Préparation du chlorhydrate de (chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno [3,2 - c]pyridine

30 A 2,25 g (0,075 M) de paraformaldéhyde en suspension dans 20 cm^3 de diméthylformamide, on ajoute 9,61 g (0,1 M) d'acide méthanesulfonique. La température du milieu étant à 72°C , on ajoute en 2 minutes 13 g (0,05 M) de N-(chloro-2 benzyl) (thiényl-2) - 2 éthylamine dissous dans 5 cm^3 de diméthyl-

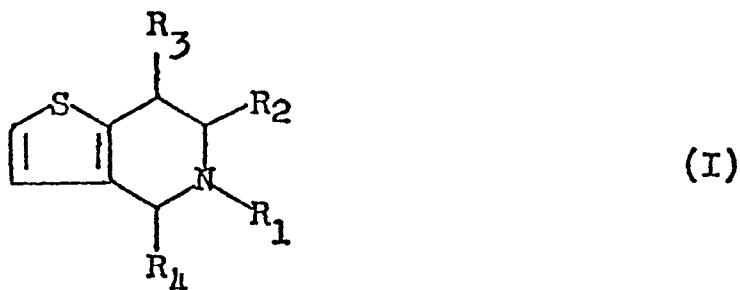
formamide. La température du milieu atteint 90°C. Le milieu est alors refroidi à 20°C et versé sur 50 cm³ de soude 4 N. On extrait alors avec 30 cm³, puis 20 cm³ de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et évaporées. On obtient une huile qui est reprise par 30 cm³ d'éthanol dans lequel on a dissous 0,15 mole d'acide chlorhydrique gazeux. Après évaporation partielle de l'éthanol, le produit attendu précipite.

5 On filtre, lave à l'acétone et sèche. On obtient 11,35 g de chlorhydrate de N-(chloro-2 benzyl) - 5 tétrahydro 4,5,6,7 thiéno[3,2 - c]pyridine (rendement 75,6%).

10

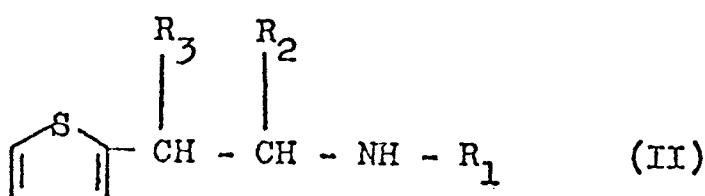
REVENDICATIONS

1.- Procédé de préparation de composés de formule générale



5 dans laquelle R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, aryle ou aralcoyle, éventuellement substitué, R_2 et R_3 sont identiques ou différents et représentent un atome d'hydrogène, un radical alcoyle inférieur, aryle ou hétérocyclique et R_4 représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, un radical cycloalcoyle, alcoxy carbonyle, carboxy, aryle ou hétérocyclique, caractérisé en ce qu'on fait réagir un composé de formule

10



15 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus, avec un composé de formule



dans laquelle R_4 est tel que défini ci-dessus; X est un atome d'halogène, un groupe alcoxy éventuellement substitué, thioalcoyle éventuellement substitué ou amino éventuellement substitué; Y représente un groupe alcoxy éventuellement substitué, thioalcoyle

20

éventuellement substitué, amino éventuellement subs-
titué ou un groupe de formule -O - C - R



5 dans laquelle R est un radical alcoyle inférieur ou
aryle; ou les deux groupes X et Y forment avec l'atome de carbone sur lequel ils sont fixés un noyau
héterocyclique à six chaînons hexahydro-S-triazinique,
trioxannique ou trithianique, dans un solvant inerte,
10 à une température comprise entre 0 et 150°C et dans
un milieu anhydre, et éventuellement on libère la
base libre.

15 2.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la réaction est réalisée entre la température ambiante et le point d'ébullition du composé le plus volatil.

20 3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le solvant inerte est un solvant aprotique polaire tel que le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde, l'hexaméthylphosphorotriamide, ou le benzène ou un solvant chloré tel qu'un hydrocarbure chloré ou un éther léger.

25 4.- Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant contient un acide minéral ou organique du type carboxylique ou sulfonique.

5.- Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'acide est l'acide chlorhydrique, ou méthane sulfonique.

30 6.- Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que le solvant est choisi de façon à être un non solvant de l'halogénure du composé de formule I.

35 7.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on fait réagir le composé de formule III en une quantité comprise entre la quantité stoechiométrique et un excès molaire de 50%, par rapport au composé de formule II.



DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. ²)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	
	Néant		C 07 D 495/04// C 07 D 333/16 C 07 C 149/16 (C 07 D 495/04 C 07 D 333/00 C 07 D 221/00)
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. ²)
			C 07 D 495/04// (C 07 D 495/04 C 07 D 333/00 C 07 D 221/00)
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
<ul style="list-style-type: none">X: particulièrement pertinentA: arrière-plan technologiqueO: divulgation non-écriteP: document intercalaireT: théorie ou principe à la base de l'inventionE: demande faisant interférenceD: document cité dans la demandeL: document cité pour d'autres raisons&: membre de la même famille, document correspondant			
<input checked="" type="checkbox"/>	Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications		
Lieu de la recherche La Haye	Date d'achèvement de la recherche 25-08-1978	Examinateur	ALFARO