

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
—  
INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
—  
PARIS  
—

①1 N° de publication :  
(à n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction)

**2 601 362**

②1 N° d'enregistrement national :

**87 09886**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 C 93/14, 89/00.

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 10 juillet 1987.

③0 Priorité : JP, 11 juillet 1986, n° 164262/86.

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
demande : BOPI « Brevets » n° 2 du 15 janvier 1988.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société dite : TANABE SEIYAKU CO.,  
LTD. — JP.

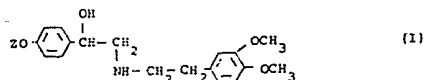
⑦2 Inventeur(s) : Mitsunori Gaino, Takayuki Kawaguchi, Ta-  
keo Iwakuma, Eisaku Yamato et Tadayuki Komoto.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

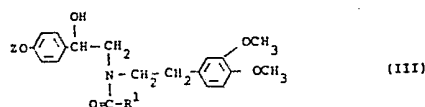
⑤4 Procédé pour épimériser un dérivé de l'alcool benzylique possédant une activité optique.

⑤7 Procédé pour épimériser un dérivé de l'alcool benzylique,  
possédant l'activité optique et répondant à la formule :



dans laquelle ZO représente un groupe hydroxy protégé ou  
non.

On condense le composé I ou un sel de ce composé avec  
un acide carboxylique R<sup>1</sup>COOH dans lequel R<sup>1</sup>CO représente un  
groupe acyle, ou un dérivé réactif de cet acide, ce qui donne  
un dérivé d'alcool N-acylbenzylique à l'état d'isomère optique  
de formule

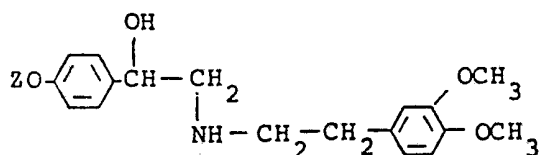


on soumet ce dérivé à cyclisation intramoléculaire en présence  
d'un halogénure de thionyle et on traite le produit par un agent  
alcalin.

FR 2 601 362 - A1

D

La présente invention se rapporte à un procédé pour épimériser un dérivé de l'alcool benzylique possédant une activité optique. Elle concerne plus précisément un procédé pour épimériser un dérivé de l'alcool benzylique, possédant une activité optique et répondant à la formule :



dans laquelle ZO représente un groupe hydroxy protégé ou non protégé.

On sait que l'alcool l-4-hydroxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique est utilisé en tant qu'agent cardiotonique ; on sait également que cet isomère l peut être préparé par résolution optique de l'alcool dl-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique suivie d'une débenzylation (brevet japonais n° 16501/1980).

Toutefois, dans ce procédé, au stade de la résolution optique, on forme également l'isomère d indésirable, c'est-à-dire l'alcool d-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique. Si l'on pouvait isomériser, par un procédé quelconque, cet isomère d indésirable, tout le racémique utilisé comme produit de départ pourrait être converti en l'isomère l recherché par combinaison de la résolution optique et de l'épimérisation. Toutefois, jusqu'à maintenant, on n'a pas trouvé de procédé permettant d'épimériser l'isomère d indésirable.

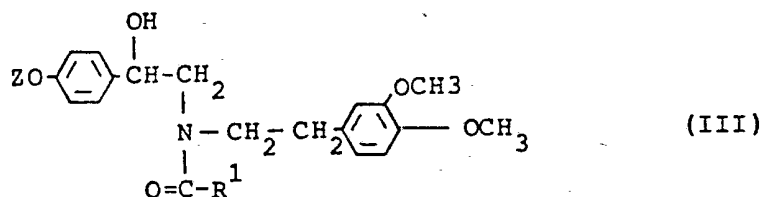
A la suite de recherches variées, la demanderesse a trouvé un nouveau procédé permettant d'épimériser un dérivé de l'alcool benzylique possédant l'activité optique et répondant à la formule (I).

Conformément à l'invention, on peut épimériser un dérivé de l'alcool benzylique possédant l'activité optique et répondant à la formule (I) par un procédé qui comprend les stades opératoires suivants :

(a) on condense ce dérivé de l'alcool benzylique possédant l'activité optique de formule (I) ou un sel de ce dérivé avec un acide carboxylique de formule :



- 5 dans laquelle  $R^1CO$  représente un groupe acyle, ou avec un dérivé réactif d'un tel acide, ce qui donne un dérivé d'alcool N-acylbenzylique possédant l'activité optique et répondant à la formule :



10

dans laquelle  $R^1CO$  et ZO ont les significations indiquées ci-dessus,

(b) on soumet le dérivé d'alcool N-acylbenzylique possédant l'activité optique et répondant à la formule (III) à cyclisation intramoléculaire en présence d'un halogénure de thionyle, et

15

(c) on traite le produit obtenu par un agent alcalin.

Bien qu'on préfère utiliser comme produit de départ un isomère optique pur du dérivé d'alcool benzylique (I) ou un sel de ce dérivé, on peut également utiliser comme produit de départ un isomère optique impur de ce composé, c'est-à-dire un mélange de quantités inégales des isomères d et l.

20

Dans le cas où le groupe ZO du composé (I) est un groupe hydroxy protégé, le groupe protecteur peut consister par exemple en un groupe benzyle substitué ou non, par exemple benzyle ou p-méthoxybenzyle ; un groupe benzyloxycarbonyle substitué ou non, par exemple benzyloxycarbonyle ou p-méthoxybenzyloxycarbonyle.

25

Parmi les sels du dérivé d'alcool benzylique (I), on citera par exemple des sels formés par addition avec des acides minéraux tels que le chlorhydrate, le bromhydrate ou le sulfate ; et des sels formés par addition avec des acides organiques tels que le méthanesulfonate, le fumarate ou le maléate.

30

La réaction de condensation du dérivé d'alcool benzylique possédant l'activité optique (I) ou d'un sel de ce dérivé avec l'acide carboxylique (II) ou un dérivé réactif de cet acide peut être réalisée selon des modes opératoires classiques. Ainsi par exemple, on peut réaliser la réaction de condensation entre le composé (I) ou un sel de ce composé et le composé (II) à l'état libre en présence d'un agent de condensation dans un solvant. L'acide carboxylique utilisé répond à la formule (II) dans laquelle  $R^1CO$  représente par exemple un groupe formyle, un groupe alcanoyle inférieur tel qu'acétyle, propionyle ou butyryle, un groupe aralkylcarbonyle tel qu'un groupe benzylcarbonyle ou un groupe arylcarbonyle tel qu'un groupe benzoyle, 4-nitrobenzoyle, 1-naphtoyle ou 2-naphtoyle. Parmi les agents de condensation utilisables on citera le phosphorazidate de diphenyle, le phosphorazidate de diéthyle, le phosphorochlorurate de diphenyle, le phosphorocyanurate de diéthyle, l'étherate du trifluorure de bore, le chlorure stannique ou un iodure de 1-méthyl-2-halogénopyridinium. Les solvants qui conviennent sont en outre l'éther diméthylque, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le chlorure de méthylène, le chloroforme, le benzène, le toluène, le xylène, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde et les solvants analogues. La réaction est de préférence effectuée à une température de 0 à 120°C plus spécialement de 20 à 100°C.

D'autre part, la réaction de condensation du composé (I) ou d'un sel de ce composé avec un dérivé réactif du composé (II) peut être effectuée en présence ou en l'absence d'un accepteur d'acide dans un solvant. Parmi les dérivés réactifs du composé (II) qu'on peut utiliser on citera les halogénures d'acide correspondant (par exemple le chlorure d'acide, le bromure d'acide), les anhydrides, les anhydrides mixtes (par exemple, l'anhydride acétique-formique), les esters actifs (par exemple, l'ester p-nitrophénylique, l'ester 2,4-dinitrophénylique, l'ester de succinimide, l'ester de phtalimide, l'ester de benzotriazole, l'ester 2-pyrrolidone-1-ylque), les azides et les amides (par exemple, l'imidazole-amide, un imidazole-amide substitué en position 4, le triazole-amide). Les solvants qui conviennent sont entre autre le chlorure de méthylène, l'acétate

d'éthyle, le tétrahydrofuranne, le toluène, le chloroforme et les solvants analogues. Les accepteurs d'acide qui conviennent sont par exemple les hydroxydes de métaux alcalin (comme l'hydroxyde de potassium, l'hydroxyde de sodium), les carbonates ou bicarbonates de métaux alcalin (par exemple, le carbonate de sodium, le bicarbonate de sodium, le carbonate de potassium, le bicarbonate de potassium), les trialkylamines (par exemple la triméthylamine, la triméthylamine), les N,N-dialkylanilines (par exemple la N,N-diméthylaniline, la N,N-diéthylaniline), la pyridine et les N-alkylmorpholines (par exemple la N-méthylmorpholine). La réaction est de préférence effectuée à une température allant de -50 à +20°C, plus spécialement de 0 à 20°C.

La cyclisation intramoléculaire du dérivé d'alcool N-acylbenzylique possédant l'activité optique et répondant à la formule (III) peut être effectuée en présence d'un halogénure de thionyle (par exemple le chlorure de thionyle ou le bromure de thionyle) dans un solvant. Les solvants qui conviennent sont notamment le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrahydrofuranne et les solvants analogues. La réaction est de préférence effectuée à une température de -10 à +50°C, plus spécialement de -5 à +5°C.

Le traitement subséquent du produit obtenu par un agent alcalin peut être effectué dans un solvant. Parmi les agents alcalins qui conviennent on citera les hydroxydes de métaux alcalins (par exemple l'hydroxyde de sodium, l'hydroxyde de potassium). Les solvants qui conviennent sont les alcanols inférieurs aqueux (par exemple le méthanol aqueux, l'éthanol aqueux), le tétrahydrofuranne aqueux, le dioxanne aqueux et les solvants analogues. La réaction est de préférence effectuée à une température de 0 à 100°C, plus spécialement de 50 à 100°C.

Lorsqu'on utilise comme produit de départ le composé de formule (I) dans laquelle Z0 représente un groupe hydroxy protégé par un groupe benzyloxycarbonyle lui-même substitué ou non, on élimine le groupe protecteur dans le dernier des stades opératoires mentionnés ci-dessus (c'est-à-dire le traitement par l'agent alcalin).

Le procédé selon l'invention permet d'épimériser facilement avec un rendement élevé un dérivé d'alcool benzylique possédant

l'activité optique et répondant à la formule (I). Ce procédé présente donc l'avantage de pouvoir convertir l'isomère optique indésirable du dérivé d'alcool benzylique (I) en l'isomère optique recherché du même composé.

5 Dans toute la présente demande, l'expression "alcanoylé inférieur" s'applique à des groupes alcanoylé contenant 2 à 5 atomes de carbone.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée. Dans ces exemples, les indications de parties et de pourcentages s'entendent en poids sauf mention contraire.

Exemple 1

(1) On introduit 122,9 g du sel alcool d-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique-(+)-N-acétyl-L-phénylalanine dans un mélange de 500 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 2 % et 500 ml de chlorure de méthylène. On agite à une température de 2 à 6°C ; on obtient une solution contenant l'alcool d-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique à l'état de base libre. A cette solution on ajoute goutte à goutte 100 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 10 % et une solution de 18,8 g de chlorure d'acétyle dans 100 ml de chlorure de méthylène. On agite entre 0 et 5°C pendant 40 min puis à température ambiante pendant 1 h. Après réaction, on sépare la couche chlorométhylénique et on extrait la couche aqueuse par le chlorure de méthylène. On combine la

25 couche de chlorure de méthylène et l'extrait, on lave à l'eau, on sèche et on évapore le solvant. On fait cristalliser le résidu dans l'éther isopropylique. On filtre les cristaux et on recristallise dans un mélange éther isopropylique/acétate d'éthyle.

On obtient 81,3 g d'un isomère optique de l'alcool 4-benzyloxy- $\alpha$ -(N-acétyl-3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique à l'état de tablettes incolores fondant à 97-98°C, soit un rendement de 98 %.

$[\alpha]_D^{20} = -12,77^\circ$  (C = 1, chlorure de méthylène)

(2) On dissout 31,5 g de ce produit dans 120 ml de chlorure de méthylène et on ajoute sous agitation, à une température de 1 à 3°C, une solution de 12,5 g de chlorure de thionyle dans 20 ml

de chlorure de méthylène. On agite le mélange à la même température pendant 15 min puis on évapore l'excès de chlorure de thionyle sous vide. On redissout le résidu dans 200 ml d'éthanol et on ajoute la solution, à une température de 3 à 5°C, à un mélange de 22,4 g d'hydroxyde de sodium, 28 ml d'eau et 60 ml d'éthanol. On agite le mélange à température ambiante pendant 30 min puis on porte au reflux pendant 3 h. Après réaction, on évapore le solvant et on extrait le résidu par le chloroforme. On lave l'extrait avec de l'acide chlorhydrique à 5 %, on sèche et on évapore le solvant. On fait cristalliser le résidu dans un mélange éthanol/éther isopropylique. On obtient 25,4 g du chlorhydrate de l'alcool 1-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique à l'état d'aiguilles incolores. Rendement : 82 %

$$[\alpha]_D^{20} = -30,1^\circ \text{ (C = 1, méthanol)}$$

#### Exemple 2

(1) On dissout 50 g d'alcool 1-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique (à une pureté optique de 58 %) dans 400 ml d'acétate d'éthyle et on ajoute à une température de 20 à 30°C une solution de 20,3 g de carbonate de potassium dans 100 ml d'eau. On ajoute ensuite au mélange sous agitation à la même température, goutte à goutte, 15 g d'anhydride acétique et on poursuit l'agitation à la même température pendant 1 h. Après réaction, on recueille la couche d'acétate d'éthyle, on lave avec une saumure saturée et on évapore le solvant. On obtient 55,2 g d'un isomère optique de l'alcool 4-benzyloxy- $\alpha$ -(N-acétyl-3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique.

(2) On dissout 55,2 g de ce produit dans 250 ml de chlorure de méthylène et on ajoute goutte à goutte à 20°C une solution de 16,9 g de chlorure de thionyle dans 40 ml de chlorure de méthylène. On agite à la même température pendant 15 min. On ajoute ensuite au mélange, à une température inférieure à 20°C, 200 ml d'eau et on agite pendant 10 min. Après réaction, on recueille la couche de chlorure de méthylène et on l'évapore sous vide. On redissout le résidu dans 250 ml de méthanol et on ajoute à 20°C, 73,5 g de lessive de soude à 33 %. On agite le mélange à température ambiante

pendant 30 min et on porte au reflux pendant 3 h. Après refroidissement, on recueille les cristaux qui ont précipité par filtration, on les lave à l'eau et on les sèche. On obtient 40 g d'alcool l-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique (à une pureté optique de 61 %), soit un rendement de 80 %.

$$[\alpha]_D^{20} - 14,3^\circ \text{ (C = 1, méthanol)}$$

### Exemple 3

(1) On dissout 4,44 g de chlorhydrate de l'alcool d-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique (à une pureté optique de 100 %) et 2,10 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 40 ml d'eau et 40 ml de chlorure de méthylène. On ajoute goutte à goutte à la solution sous agitation à 5°C la solution de 1,447 g de chlorure de pivaloyle dans 10 ml de chlorure de méthylène et on agite le mélange à température ambiante pendant 30 min. Après réaction, on sépare la couche de chlorure de méthylène et on extrait la couche aqueuse par le chlorure de méthylène. On combine la couche de chlorure de méthylène et l'extrait, on sèche et on évapore le solvant. On purifie le résidu par chromatographie sur une colonne de gel de silice (solvant : n-hexane/acétate d'éthyle, 2:1). On obtient 4,372 g d'un isomère optique de l'alcool 4-benzyloxy- $\alpha$ -(N-pivaloyl-3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique à l'état d'huile jaune pâle, soit un rendement de 88,9 %.

$$[\alpha]_D^{20} + 0,73^\circ \text{ (C = 5,015, méthanol)}$$

(2) On dissout 492 mg de ce produit dans 5 ml de chlorure de méthylène et on ajoute la solution goutte à goutte à une température de 0 à 5°C à une solution de 360 ml de chlorure de thionyle dans 1 ml de chlorure de méthylène, sous agitation. On poursuit l'agitation à température ambiante pendant 30 min. Après réaction, on évapore le mélange sous vide et on redissout le résidu dans 10 ml d'éthanol.

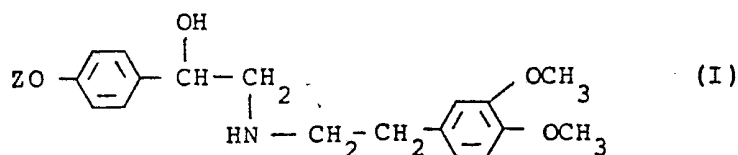
On ajoute à la solution une solution de 450 mg d'hydroxyde de potassium dans 1 ml d'eau et on porte au reflux pendant 1,5 h. Après réaction, on évapore le mélange sous vide et on ajoute de l'eau au résidu. On extrait le mélange par le chloroforme et on

lave l'extrait avec de l'acide chlorhydrique à 10 %, on sèche et on évapore le solvant. On lave le résidu par un mélange d'éther isopropylique et d'éthanol, 3:1. On obtient 440 mg de chlorhydrate de l'alcool 1-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique à une pureté optique de 72,2 %, à l'état de poudre blanche. Rendement : 99,1 % de produit fondant à 168-170°C.

$$[\alpha]_D^{20} = -21,58^\circ \text{ (c = 0,590, méthanol)}$$

REVENDICATIONS

1. Procédé pour épimériser un dérivé de l'alcool benzylique possédant l'activité optique et répondant à la formule :

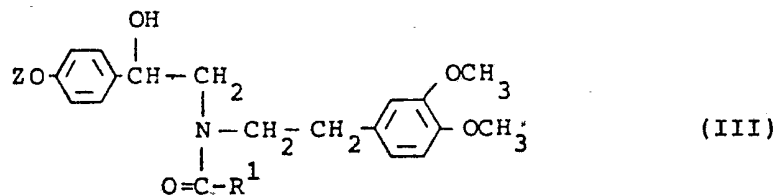


dans laquelle ZO représente un groupe hydroxy protégé ou non, procédé qui se caractérise en ce qu'il comprend les stades opératoires suivants :

(a) on condense ce dérivé d'alcool benzylique possédant l'activité optique (I) ou un sel de ce dérivé avec un acide carboxylique de formule :



dans laquelle  $\text{R}^1\text{CO}$  représente un groupe acyle, ou avec un dérivé réactif d'un tel acide, ce qui donne un dérivé d'alcool N-acylbenzylique possédant l'activité optique et répondant à la formule :



dans laquelle  $\text{R}^1\text{CO}$  et ZO ont les significations indiquées ci-dessus,

(b) on soumet ce dérivé d'alcool N-acylbenzylique possédant l'activité optique (III) à cyclisation intramoléculaire en présence d'un halogénure de thionyle, et

(c) on traite le produit par un agent alcalin.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que ZO représente un groupe hydroxy protégé.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le groupe hydroxy est protégé par un groupe benzyle lui-même substitué ou non ou par un groupe benzyloxycarbonyl lui-même substitué ou non.

5 4. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le groupe hydroxy protégé est un groupe benzyloxy.

5. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R^1CO$  représente un groupe formyle, un groupe alcanoyl inférieur, un groupe aralkylcarbonyl ou arylcarbonyl

10 6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que  $R^1CO$  représente un groupe alcanoyl inférieur.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le groupe alcanoyl est un groupe acétyl.

8. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que  
15  $ZO$  représente un groupe benzyloxy et  $R^1CO$  un groupe alcanoyl inférieur.

9. Procédé selon la revendication 8, pour l'épimérisation d'un isomère d du composé (I).

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que  
20 l'isomère d du composé (I) est l'alcool d-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique.

11. Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce que l'épimérisation comprend les stades opératoires suivants :

(a) on condense l'alcool d-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique ou un sel de ce composé avec  
25 l'acide acétique ou un dérivé réactif de cet acide,

(b) on soumet l'isomère optique obtenu de l'alcool 4-benzyloxy- $\alpha$ -(N-acétyl-3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique à cyclisation intramoléculaire en présence d'un halogénure de thionyle, et

30 (c) on traite le produit obtenu par un hydroxyde de métal alcalin, ce qui donne l'alcool l-4-benzyloxy- $\alpha$ -(3,4-diméthoxyphénéthylaminométhyl)-benzylique.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce que la réaction de condensation est effectuée à une température de  
35 -50 à +20°C dans un solvant, la cyclisation intramoléculaire est

effectuée à une température de  $-10$  à  $+50^{\circ}\text{C}$  dans un solvant et le traitement par un hydroxyde de métal alcalin est effectué à une température de  $0$  à  $100^{\circ}\text{C}$  dans un solvant.