

Brevet N° **87776**
 du **26 juillet 1990**
 Titre délivré **11 DEC. 1990**

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

L-3452



Monsieur le Ministre
 de l'Économie et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Intellectuelle
 LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

*51/53 rue
 du Docteur
 Blanche
 à Paris
 l'adresse
 cf. pouvoir*

I. Requête

Société de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.), représentée par Monsieur Jean Waxweiler, 55 rue des Bruyères, Howald, agissant en qualité de mandataire (1)

dépose(nt) ce **vingt-six juillet mil neuf cent quatre-vingt-dix** (2)
 à **15.00** heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
Synthèse asymétrique des dérivés de la furo [3,4-c] pyridine (3)

2. la description en langue **française** de l'invention en trois exemplaires:

3. / planches de dessin, en trois exemplaires:

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le **26.07.1990** :

5. la délégation de pouvoir, datée de **Paris** le **10.07.1990** :

6. le document d'ayant cause (autorisation):

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont): (4)
Charles ECK, 191 Maple Avenue, Shrewsbury, MA 01545, USA

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de brevet déposée(s) en (8) **Grande-Bretagne** (7)

le (9) **27 juillet 1989**

sous le N° (10) **8917168.0**

au nom de (11) **Société de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.)**

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

55 rue des Bruyères, Howald (12)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées.

avec ajournement de cette délivrance à / mois. (13)

Le déposant / mandataire: *Howald* (14)

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: **26.07.1990**

à **15.00** heures



Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,
 p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,

A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT
 (1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No du". (2) inscrire les nom, prenom, profession, adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire les nom, prenom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "présente par agissant en qualité de mandataire" - (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la désignation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué ou, le cas échéant, États désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt completé, le cas échéant, par l'indication de l'office receveur "BE/PC/T" - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14) signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Brevet N° **87776**
du 26 juillet 1990
Titre délivré

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

L-3452



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

51/53 rue
du Docteur
Blanche
à Paris
l'adresse
cf. pouvoir

I. Requête

Société de Conseils de Recherches et d'Applications
Scientifiques (S.C.R.A.S.), représentée par Monsieur Jean
Waxweiler, 55 rue des Bruyères, Howald, agissant en
qualité de mandataire

dépose(nt) ce vingt-six juillet mil neuf cent quatre-vingt-dix
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
Synthèse asymétrique des dérivés de la furo [3,4-c]
pyridine

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires:

3. / planches de dessin, en trois exemplaires:

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 26.07.1990:

5. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 10.07.1990:

6. le document d'ayant cause (autorisation):

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):
Charles ECK, 191 Maple Avenue, Shrewsbury, MA 01545, USA

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet déposée(s) en (8) Grande-Bretagne

le (9) 27 juillet 1989

sous le N° (10) 8917168.0

au nom de (11) Société de Conseils de Recherches et d'Applications Scientifiques (S.C.R.A.S.)

élit(élisent) domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

55 rue des Bruyères, Howald

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées.

avec ajournement de cette délivrance à / mois. (13)

Le déposant / mandataire: [Signature] (14)

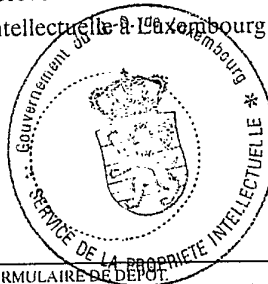
II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes,
Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: 26.07.1990

à 15.00 heures

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes,
d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle,



A 68007

EXPLICATIONS RELATIVES AU FORMULAIRE DE DÉPÔT
(1) s'il y a lieu "Demande de certificat d'addition au brevet principal, à la demande de brevet principal No." - (2) inscrire les nom, prenom, profession,
adresse du demandeur, lorsque celui-ci est un particulier ou les dénomination sociale, forme juridique, adresse du siège social, lorsque le demandeur est une personne morale - (3) inscrire
les nom, prenom, adresse du mandataire agréé, conseil en propriété industrielle, muni d'un pouvoir spécial, s'il y a lieu: "représenté par agissant en qualité de mandataire"
- (4) date de dépôt en toutes lettres - (5) titre de l'invention - (6) inscrire les noms, prénoms, adresses des inventeurs ou l'indication "(voir) désignation séparée (suivra)", lorsque la dési-
gnation se fait ou se fera dans un document séparé, ou encore l'indication "ne pas mentionner", lorsque l'inventeur signe ou signera un document de non-mention à joindre à une désignation
séparée présente ou future - (7) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité, brevet européen (CBE), protection internationale (PCT) - (8) Etat dans lequel le premier dépôt a été effectué
ou, le cas échéant, Etats désignés dans la demande européenne ou internationale prioritaire - (9) date du premier dépôt - (10) numéro du premier dépôt complet, le cas échéant, par l'in-
dication de l'office récepteur CBE/PCT - (11) nom du titulaire du premier dépôt - (12) adresse du domicile effectif ou élu au Grand-Duché de Luxembourg - (13) 2, 6, 12 ou 18 mois - (14)
signature du demandeur ou du mandataire agréé.

Cof D
A61K

REVENDICATION DE PRIORITE

L-3452

Dépôt de la demande de brevet
en Grande-Bretagne
du 27 juillet 1989 sous le numéro 8917168.0

M E M O I R E D E S C R I P T I F

DEPOSE A L'APPUI D'UNE DEMANDE

DE BREVET D'INVENTION

AU GRAND-DUCHE DE LUXEMBOURG

par: Société de Conseils de Recherches et d'Applications
(S.C.R.A.S.)
51/53 rue du Docteur Blanche
F-75016 Paris

pour: Synthèse asymétrique des dérivés de la furo [3,4-c]
pyridine

Cette invention concerne une méthode de préparation de dérivés non-racémiques de la furo [3,4-c] pyridine.

Telle qu'utilisé ici, le terme "non-racémique" indique un énantiomère seul ou un mélange d'énantiomères dans lequel un des deux est majoritaire.

Il est actuellement reconnu que les deux énantiomères d'une molécule présentant une activité thérapeutique, lorsqu'elle est introduite dans un environnement biologique, se comportent fréquemment comme s'il s'agissait de deux entités chimiques différentes. Ces différences de comportement peuvent être mises en évidence notamment dans:

1. le binding peptidique
2. le métabolisme
3. la pharmacocinétique
4. la distribution tissulaire
5. le binding des récepteurs
6. l'inhibition enzymatique

et sont dues à la différence de configuration stérique. Les deux énantiomères sont en général référencés (R) et (S) ou (+) et (-) pour les distinguer.

Ainsi, in vivo, un mélange racémique est constamment exposé à la différenciation stéréospécifique lorsqu'il est entouré de composés chiraux, soit en solution, soit lorsqu'il est lié à une structure de phase solide (récepteurs cellulaires).

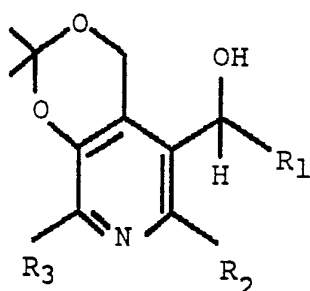
En conséquence de cette différenciation stérique, les énantiomères ne diffèrent pas seulement par leur activité thérapeutique mais peuvent, dans certains cas, se comporter comme des antagonistes.

5 Par conséquent, il est devenu de plus en plus nécessaire de fournir des données toxicologiques, pharmacologiques, de disponibilité et d'activité, pour chaque isomère ainsi que sur le mélange racémique du principe actif (c'est-à-dire le mélange 1/1 des stéréoisomères). Ceci nécessite que les
10 méthodes soient valables pour chaque forme énantiomère du principe actif. Généralement, trois voies peuvent être employées pour préparer des énantiomères purs:

1. préparation du mélange racémique du produit souhaité et séparation du mélange en ses deux énantiomères.
- 15 2. préparation du mélange racémique du produit souhaité, conversion de ce mélange racémique en un mélange racémique d'un dérivé du produit qui se prête mieux à la séparation des formes énantiomères que le produit lui-même, séparation des énantiomères du dérivé puis transformation de chaque
20 produit énantiomère du dérivé en un énantiomère du produit.
3. synthèse asymétrique des énantiomères du produit désiré.

En synthèse organique conventionnelle, les produits énantiomères sont obtenus généralement sans que l'on puisse
25 contrôler les proportions des énantiomères que, pour des raisons statistiques, on retrouve en proportions sensiblement égales, sous la forme d'un mélange racémique.

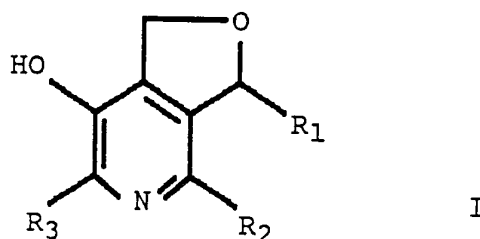
L'invention concerne plus particulièrement une méthode de conversion du composé non-racémique de formule générale II



II

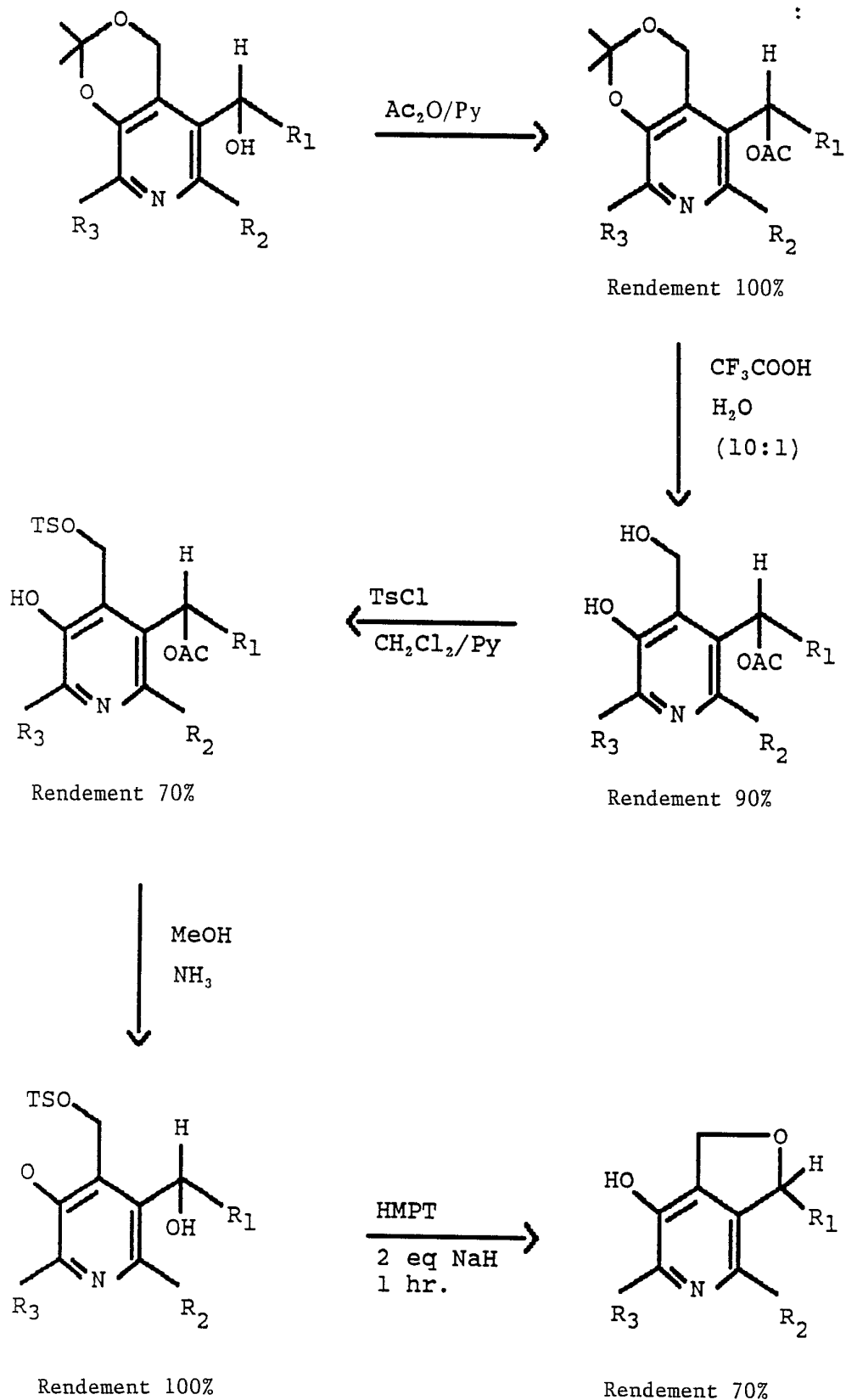
dans laquelle

- R_1 représente un groupe hydrocarboné en chaîne droite, saturé ou non saturé comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe hétérocyclique comprenant au maximum 6 atomes dans le cycle, un groupe cycloalcoyle, un groupe phényl, un groupe phényl alcoyle ou phényl alcoylène, chacun de ces groupements pouvant être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupe trifluorométhyle, groupe alcoyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, groupes alcoxy comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, groupes alcoylthio comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, groupes dialcoylamino dans lequel chacun des radicaux alcoyle peut comprendre de 1 à 5 atomes de carbone, groupes dialcoylaminoalcoxy dans lequel chacun des radicaux alcoyl et alcoxy peuvent comprendre de 1 à 5 atomes de carbone, ou un groupe α ou β -alcoxy-N-pyrrolidinyle dans lequel le radical alcoxy peut comprendre de 1 à 5 atomes de carbone;
 - R_2 représente l'hydrogène ou un atome d'halogène et
 - R_3 représente un groupe alcoyle ou alcoylène en chaîne droite ou ramifiée comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical hydroxy, cyano, amino, amino substitué ou par un radical alcoyle ou alcoylène comprenant 1 à 4 atomes de carbone;
- en un dérivé non-racémique correspondant de la furo [3,4-c] pyridine de formule générale I



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus.

Une voie de conversion comme celle-ci est déjà connue mais elle laborieuse, nécessitant cinq étapes comme décrit dans le schéma réactionnel suivant:



Le groupe hydroxy doit tout d'abord être protégé. Le groupe bloquant acétonide peut alors être supprimé, et le groupe hydroxyméthyl-4 résultant est alors tosylé pour permettre, par la suite, un déplacement de type SN2. Le groupe protecteur acetoxy est alors éliminé et une cyclisation catalysée en milieu basique permet l'obtention du composé souhaité.

L'invention concerne une méthode de conversion du composé non-racémique de formule générale II, comme définie précédemment, en un dérivé non-racémique de la furo [3,4-c] pyridine correspondant, de formule générale I comme définie précédemment, cette méthode comprenant l'addition d'un acide fort concentré à une solution du composé II, en quantité suffisante pour catalyser une réaction de déprotection/déshydratation/cyclisation. La conversion qui, jusqu'ici, nécessitait cinq étapes peut être obtenue en une seule.

De préférence, le composé non-racémique II est dissous dans un solvant qui donne un azéotrope avec l'eau. On peut citer, en particulier, le benzène, le toluène, l'acétate d'éthyle et le chloroforme.

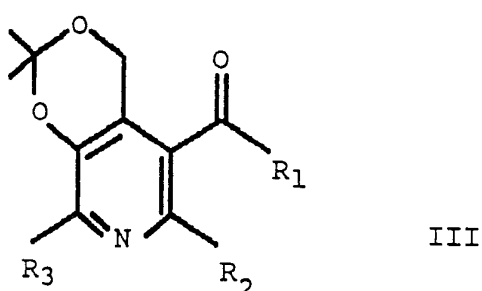
L'acide fort concentré peut être l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide perchlorique ou l'acide trifluoroacétique.

Dans un mode de mise en oeuvre préféré de l'invention, le composé de départ II est initialement purifié par cristallisation en milieu alcoolique ou avec de l'acétate

d'éthyle, avant d'être dissous dans le solvant. Lorsque le produit de départ de formule générale II est optiquement enrichi (c'est-à-dire que le rapport d'énantiomères est de 80/20), la cristallisation avec de l'acétate d'éthyle permet d'obtenir un produit optiquement pur à 95%.

Le dérivé non-racémique de la furo [3,4-c] pyridine peut être obtenu à partir du résidu produit lors de la réaction de déprotection/déshydratation/cyclisation, et recueilli par décantation de la solution en excès (dans laquelle se trouve le produit de formule générale II qui n'a pas réagi). Le résidu est ensuite dissous dans un alcool afin d'obtenir un mélange, puis on définit quelle fraction du mélange correspond au composé de formule générale I, afin d'isoler ce dernier du mélange alcoolique.

Le composé non-racémique II qui est le produit de départ de la méthode de la présente invention, peut être obtenu à partir du composé racémique correspondant, par oxydation d'une cétone de formule générale III



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis ci-dessus, suivie d'une réduction stéréospécifique de la cétone. En détail, cette méthode comprend:

(a) la dissolution de la forme racémique du composé de formule générale II dans un solvant organique pour obtenir une solution;

- (b) l'addition, goutte à goutte dans la dite solution, d'un agent oxydant en quantité suffisante pour que la totalité du mélange racémique de formule II réagisse;
- 5 (c) blocage de la réaction de l'agent oxydant en excès par addition d'un alcool;
- (d) refroidissement du liquide afin de provoquer la précipitation d'un composé solide
- (e) redissolution desdits cristaux dans le tétrahydrofurane pour former un mélange;
- 10 (f) addition au mélange obtenu, d'un agent réducteur chiral pour réduire ledit composé solide en le composé non-racémique souhaité de formule générale II, et
- (g) isolation du composé non-racémique de formule générale II et dissolution dans un solvant.
- 15 Le solvant organique peut être l'acétone. Un agent d'oxydation convenable est le réactif de Jones ($\text{CrO}_3\text{H}/\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}$). L'alcool utilisé pour neutraliser l'agent oxydant est de préférence l'isopropanol.
- 20 L'étape initiale stéréocontrôlée qui comprend l'addition d'un hydrure métallique chiral ou de réactifs borohydriques, sur la cétone cyclique, a été largement utilisée pour la préparation d'alcools secondaires optiquement actifs (Brown, H.C., et al., J. Org.Chem, 52:5402-12 (1987)).
- 25 L'agent de réduction chiral peut être le N,B-Enantride (Aldrich Chemical Co.) ou le MDBH2 (Expansia, brevet européen N° 0 061 408) dans du tétrahydrofurane (THF). De tels agents réducteurs sont produits par modifications chirales d'hydrures métalliques complexes

aussi bien que de borohydrures (voir par exemple Brown, H.C., et al., J.Org.Chem, 52:5402-12 (1987)).

5 Le N,B-Enantride est un hydrure de lithium avec l'éther de 9-BBN-nopolbenzyl, comme produit d'addition, dans une solution 0,5 M dans du THF. Les réactifs qui suivent, sont tous utilisables dans la présente invention:

B-Ipc-9-BBN (Alpine - borane, Aldrich), N,B - Entrane (Aldrich), Ipc₂BCl (Aldrich), BM₃-ANDPB (2:1) (S.Itsuno, J. Chem.Soc., Chem.Comm.1981, 315), (R,R)-2,5-dimethylborolane (S.Masamune, J.Am Chem.Soc.1986, 108, 7402), N,B - Enantride (Aldrich), LiBH₄-DBC-t- BuOH (K.Soal, J.Chem.Soc., Chem.Com. 1984, 413), NaBH₄-IBA-DIPGF (S.Itsuno, J.Chem.Soc., Perkin Trans.1, 1981, 900), K-Glucoride (H.C. Brown, J.Org.Chem. 1986, 51, 1934),
10 LiAlH₄-Darvon Alc (H.Mosher, J.Am.Chem.Soc.,1972, 94, 9254)
15 LiAlH₄-MEP-ArOH (J.P. Vigneron, Tetrahedron 1976, 32, 939), LiAlH₄-Diamine (M.Asami, Heterocycles, 1979, 12, 499), LiAlH₄-Aminobutanol (T.Sato, Tet.Letters 1982, 23, 4111), Binal H (R.Noyori, J.Am.Chem.Soc. 1979, 101, 3129),
20 LiAlH₄-DBP-EtOH (K.Yamamoto, J.Chem.Soc., Chem.Comm. 1984, 1490), LiAlH₄-MEP-NEA (K.J.Koga, J.Chem.Soc., Chem.Comm.1980,1026), LiAlH₄-MEP-EAP (S.Terashima, Chem.Letters 1984, 239), TBADH (thermoanaerobium brockii alcohol de hydrogenase, Sigma Chem.Co.)

25 Le composé non-racémique II peut être obtenu également à partir de la cétone II par

a) la dissolution de celle-ci sous agitation énergique dans une pâte composée de levure, d'eau et d'un hydrate de carbone;

(b) l'addition de quantités supplémentaires d'hydrate de carbone et de levure pour obtenir une fermentation vigoureuse continue afin de former le composé chiral désiré de formule générale II;

5 (c) la prolongation de la dite fermentation jusqu'à ce que la formation composée de formule générale II s'arrête et

(d) l'isolement du composé de formule générale II.

Les exemples qui suivent décrivent la préparation de la
cétone III: R_1 = chloro-4-phényl, R_2 = H, R_3 = CH_3 à partir
10 de l'alcool racémique II correspondant (exemple 1), la
préparation de l'alcool non-racémique II correspondant à
partir de la cétone III (exemple 2) et la préparation du
dérivé correspondant non-racémique de la furo [3,4-c]
pyridine I: R_1 = chloro-4-phényl, R_2 = H, R_3 = CH_3 à partir
15 de l'alcool non-racémique II par la méthode selon
l'invention.

EXEMPLE 1

Synthèse de la cétone III par oxydation du composé
racémique triméthyl-2,2,8 (chloro-4 α -hydroxybenzyl)-
20 5 pyrido [4,3-e] dioxane-1,3

2,16 g (6,7 mmol) du composé racémique triméthyl-2,2,8
(chloro-4 α -hydroxybenzyl)-5 pyrido [4,3-e] dioxane-1,3,
sont versés dans un erlenmeyer et dissous dans 150 ml
d'acétone. On ajoute goutte à goutte à la solution, sous
25 agitation, le réactif de Jones jusqu'à la disparition
complète du produit de départ (la réaction étant suivie par
CCM). L'agent oxydant en excès est neutralisé par de
l'isopropanol. Le mélange réactionnel est alors versé dans
de l'eau glacée et le solide formé est filtré. Le mélange
30 réactionnel est lavé plusieurs fois à l'eau. Le produit
brut est dissous dans le méthanol pour être recristallisé.

On recueille 1,7 g de cristaux plats qui sont ensuite séchés complètement sous azote. Le produit final est purifié par CCM (dichlorométhane:méthanol, 10:1 par volume, $R_f=0,8$) et CLHP (chromatographie liquide haute pression).

5 EXEMPLE 2

Synthèse du (+) triméthyl-2,2,8 (chloro-4 α -hydroxy-
-benzyl)-5 pyrido [4,3-e] dioxane-1,3

1,1 g (3,5 mmol) de la cétone préparée à l'exemple 1 sont versés dans une fiole à fond rond et dissous dans 35 ml de THF séché. La fiole est fermée avec du septum, placée sous atmosphère d'azote et déposée dans un bain de carboglace/acétone. 13,3 ml (6,65 mmol) de [1S]-N,B-Enantride^R sont ajoutés en une seule fois et le taux de réduction est suivi par CLHP aux temps $T = 0$,
15 $T = 1h$, $T = 2h$. Spécifiquement la plus grande partie de la cétone est réduite en (+) triméthyl-2,2,8 (chloro-4 α -hydroxybenzyl)-5 pyrido [4,3-e] dioxane-1,3 au bout de 2 heures. Le mélange réactionnel est évaporé jusqu'à siccité sur roto-vac, le résidu est redissous dans le
20 dichlorométhane, chargé au sommet d'une colonne de gel de silice (42 g) et élué par du dichlorométhane. La séparation est déterminée par CCM et les fractions N°131-160 sont combinées. Le solvant est éliminé par évaporation rotative et le résidu obtenu (1,05 g) est redissous dans 12 ml
25 d'acétate d'éthyle. Lors du refroidissement, un ensemble pelucheux de cristaux blancs précipite et 0,25 g de produit sont recueillis. Cet échantillon est purifié par CCM (dichlorométhane:méthanol, 10:1 par volume) et CLHP, et fournit le (+) triméthyl-2,2,8 (chloro-4 α -hydroxybenzyl)-5
30 pyrido [4,3-e] dioxane-1,3 avec un enrichissement énantiomérique élevée (>86%).

EXEMPLE 3

Déprotection/déshydratation/cyclisation du (+)

triméthyl-2,2,8 (chloro-4 α -hydroxybenzyl)-5 pyrido

[4,3-e] dioxane-1,3 en (+) (chloro-4-phényl)-3 dihydro-1,3

5 hydroxy-7 méthyl-6 furo- [3,4-c] pyridine

317 mg (1 mmol) du (+) triméthyl-2,2,8 (chloro-4 α -hydroxy-
-benzyl)-5 pyrido [4,3-e] dioxane-1,3 préparé à
l'exemple 2, sont versés dans une fiole à fond rond de 100
ml et dissous dans 60 ml de benzène. Deux gouttes d'acide
10 sulfurique concentré sont ajoutées, un adaptateur
Dean-Stark est fixé et le mélange réactionnel est porté au
reflux pendant 2 heures. La solution benzénique (qui
contient le produit de départ n'ayant pas réagi), est
séparée du solide vert-jaune qui s'est formé au fond de la
15 fiole. Le produit insoluble est dissous dans du méthanol,
quelques gouttes sont placées sur une plaque de CCM (gel de
silice:2000 μ) et éluées avec du dichlorométhane:méthanol,
7:1 par volume.

La bande visible U.V. majoritaire qui co-élue avec la tache
20 d'un (+) (chloro-4-phényl)-3 dihydro-1,3 hydroxy-7 méthyl-6
furo-[3,4-c] pyridine connu, est retirée de la plaque et le
produit organique retenu sur la silice est lavé avec du
méthanol. L'évaporation du méthanol sur évaporateur rotatif
donne un produit solide identifié comme le (+)
25 (chloro-4-phényl)-3 dihydro-1,3 hydroxy-7 méthyl-6 furo-
[3,4-c] pyridine par comparaison spectroscopique et
chromatographique avec un échantillon authentique.

Le CLHP de la phase chirale du produit isolé, a montré
qu'il s'agissait d'un mélange (-) et (+) du
30 (chloro-4-phényl)-3 dihydro-1,3 hydroxy-7 méthyl-6 furo-
[3,4-c] pyridine, dans un rapport identique au produit de
départ le (+) triméthyl-2,2,8 (chloro-4 α -hydroxybenzyl)-5
pyrido [4,3-e] dioxane-1,3.

Les composés dérivés de la furo- [3,4-c] pyridine obtenus selon l'invention, sont employés pour diverses applications pharmacologiques telles que définies dans les brevets belges N° 891 797, 899 222, 900 780, 900 942, 901 545 et 5 903 438. Par conséquent, cette invention concerne aussi une composition thérapeutique dont un des ingrédients actifs est un énantiomère ou un mélange d'énantiomères dans lequel un est prédominant.

Les modes d'administration appropriés sont décrits dans les 10 brevets mentionnés ci-dessus, mais le dosage exigé est plus faible grâce à l'activité accrue de l'énantiomère sélectionné ou du mélange d'énantiomères dans lequel le dit énantiomère est prédominant.

PRESENTATION

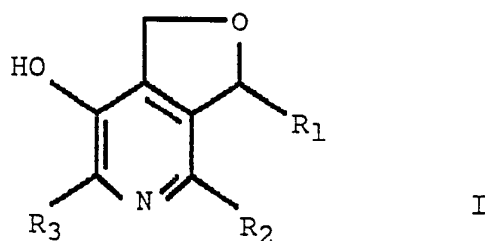
15 Les formes d'administration les plus appropriées sont de préférence des comprimés ou des gélules. Pour les comprimés, l'unité de dosage est, selon les composés, de 5 à 100 mg, et de préférence de 10 à 25 mg du principe actif associé à un support inerte tel que l'amidon.

20 POSOLOGIE

En thérapeutique humaine, la posologie usuelle est 50 à 150 mg pour au moins une semaine, et de préférence pour une période de temps plus longue.

REVENDICATIONS

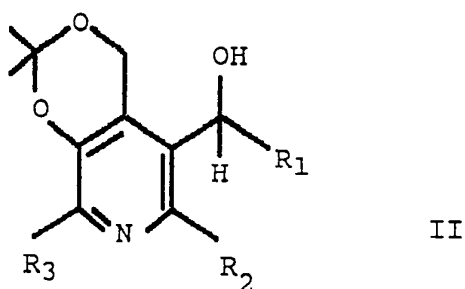
1.- Méthode de préparation d'un composé de formule générale I:



sous une forme non-racémique dans laquelle

- 5 - R_1 représente un groupe hydrocarboné en chaîne droite saturé ou non saturé comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe hétérocyclique comprenant, au maximum, 6 atomes dans le cycle, un groupe cycloalcoyle, un groupe phényle, un groupe phényl alcoyle ou phényl alcoylène, chacun de ces groupements pouvant être
10 substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, groupe trifluorométhyle, groupe alcoyle comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, groupe alcoxy comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, groupe alcoylthio comprenant de 1 à 5 atomes de carbone, groupe dialcoylamino dans lequel
15 chacun des radicaux alcoyle peut comprendre de 1 à 5 atomes de carbone, groupe dialcoylamino alcoxy dans lequel chacun des radicaux alcoyle et alcoxy peuvent comprendre de 1 à 5 atomes de carbone, ou un groupe α ou β -alcoxy-N-pyrrolidinyle dans lequel le radical alcoxy
20 peut comprendre de 1 à 5 atomes de carbone;
- R_2 représente l'hydrogène ou un atome d'halogène et
- R_3 représente un groupe alcoyle ou alcoylène, en chaîne droite ou ramifiée, comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitué par un radical
25 hydroxy, cyano, amino, amino substitué ou par un radical alcoyle ou alcoylène comprenant de 1 à 4 atomes de carbone;

cette méthode consistant à ajouter un acide fort concentré à une solution du composé non-racémique de formule générale II



5 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis précédemment, en quantité suffisante pour catalyser une réaction de déprotection/déshydratation/cyclisation.

2.- Une méthode selon la revendication 1, dans laquelle la solution du composé II est une solution dans un solvant qui forme un azéotrope avec l'eau.

10 3.- Une méthode selon la revendication 2, dans laquelle le solvant est le benzène, le toluène, l'acétate d'éthyle ou le chloroforme.

15 4.- Une méthode selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle l'acide fort est l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide perchlorique ou l'acide trifluoroacétique.

20 5.- Une méthode selon l'une des revendications précédentes, dans laquelle le composé II est purifié par cristallisation en milieu alcoolique ou avec l'acétate d'éthyle, avant d'être dissous.

6.- Une méthode selon l'une des revendications précédentes, comprenant la récupération du composé I à partir du mélange réactionnel.

7.- Une méthode selon la revendication 6, dans laquelle le composé I obtenu à partir du résidu produit lors de la réaction de déshydratation/cyclisation et recueilli par décantation de la solution en excès, le résidu étant
5 ensuite dissous dans un alcool afin d'obtenir un mélange, puis on définit quelle partie du mélange correspond au composé de formule générale I, afin d'isoler ce dernier du mélange alcoolique.

8.- Une méthode selon les revendications précédentes, dans
10 laquelle la solution du composé non-racémique II est préparée par

dissolution de la forme racémique du composé II dans un solvant organique pour obtenir une solution;

15 l'addition, goutte à goutte dans la dite solution, d'un agent oxydant en quantité suffisante pour que tous les racémates de formule II réagissent;

stopper la réaction de l'agent oxydant en excès, avec de l'alcool;

20 refroidir le liquide afin de provoquer la précipitation d'un composé solide

dissoudre le composé solide dans du tétrahydrofurane pour former un mélange;

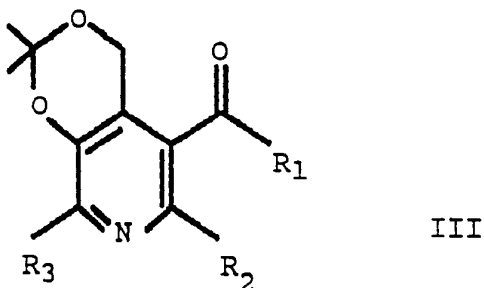
25 ajouter, au mélange obtenu, un agent réducteur chiral pour réduire le composé solide en composé non-racémique souhaité II; et

isoler ce composé non-racémique II et le dissoudre dans un solvant.

9.- Une méthode selon les revendications 8, dans laquelle le solvant organique est l'acétone, l'agent d'oxydation est
30 le réactif de Jones, l'alcool est l'isopropanol et l'agent réducteur est l'hybrido-lithium (avec l'éther de 9-BBN-nopolbenzyl comme produit d'addition).

10.- Une méthode selon les revendications 1 à 7, dans laquelle la solution du composé non-racémique II, est préparé par

la dissolution du composé de formule générale III



5 dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 sont tels que définis dans la revendication 1, dans une pâte en train de fermenter et vigoureusement agitée, comprenant de la levure, de l'eau et un carbohydrate;

10 l'addition d'un carbohydrate supplémentaire et de la levure pour fournir une fermentation vigoureuse continue afin de former le composé non-racémique désiré II;

la continuation de la dite fermentation jusqu'à l'arrêt de la formation du composé non-racémique II; et

l'isolement du composé de formule générale II.

15 11.- Une composition pharmaceutique comprenant un composé non-racémique de formule générale I, préparé selon les revendications précédentes, en addition avec un diluent ou vecteur pharmaceutiquement acceptable.