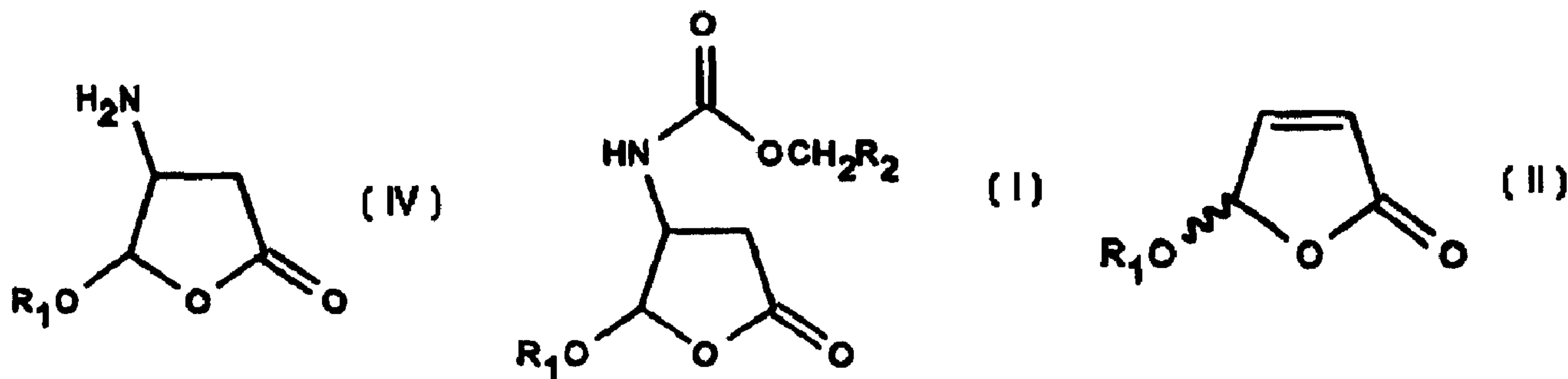




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 1998/07/09
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 1999/01/28
 (45) Date de délivrance/Issue Date: 2009/12/08
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2000/01/13
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 1998/001480
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 1999/003852
 (30) Priorité/Priority: 1997/07/15 (FR97/08932)

(51) Cl.Int./Int.Cl. *C07D 307/33* (2006.01),
A61K 31/34 (2006.01), *A61K 38/07* (2006.01),
C07K 5/10 (2006.01), *C07K 5/117* (2006.01)
 (72) Inventeurs/Inventors:
 BOUCHET, RAPHAEL, FR;
 BRION, FRANCIS, FR;
 COLLADANT, COLETTE, FR;
 LAGOUARDAT, JACQUES, FR
 (73) Propriétaire/Owner:
 AVENTIS PHARMA S.A., FR
 (74) Agent: ROBIC

(54) Titre : PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES AMINES D'ALKYLOXYFURANONE, COMPOSES ISSUS DE CE PROCÉDE ET UTILISATION DE CES COMPOSES
 (54) Title: METHOD FOR PREPARING ALKYLOXY FURANONE DERIVATIVES, COMPOUNDS OBTAINED BY SAID METHOD AND USE OF SAID COMPOUNDS



(57) Abrégé/Abstract:

L'invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de composés de formule (IV) ou (I) à partir d'alkyloxyfuranone racémique de formule (II), R₁ et R₂ étant tels que définis dans la description, les composés nouveaux de formule (IV) ainsi que les composés intermédiaires de ce procédé, et l'utilisation des composés de formule (IV) ou (I) dans le procédé de synthèse de composés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'interleukine-1 bêta.

PCT

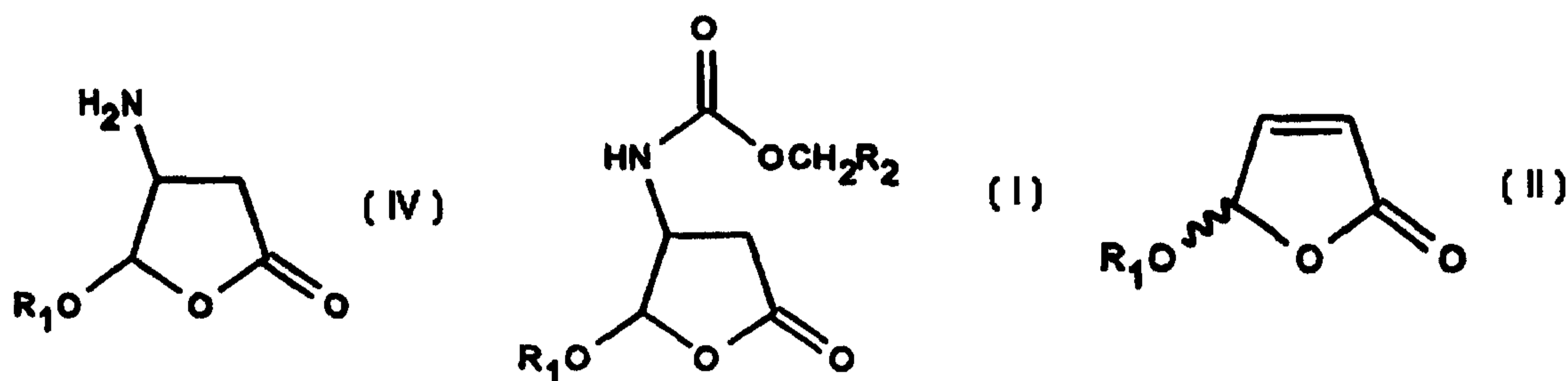
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07D 307/33, C07K 5/10, A61K 38/07, 31/34	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/03852 (43) Date de publication internationale: 28 janvier 1999 (28.01.99)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR98/01480</p> <p>(22) Date de dépôt international: 9 juillet 1998 (09.07.98)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 97/08932 15 juillet 1997 (15.07.97) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BOUCHET, Raphaël [FR/FR]; 7, rue des Berges, F-93500 Pantin (FR). BRION, Francis [FR/FR]; 4, impasse de Duroux, F-31500 Toulouse (FR). COLLADANT, Colette [FR/FR]; 26, rue Richard Gardebled, F-93110 Rosny-sous-Bois (FR). LAGOUARDAT, Jacques [FR/FR]; 21, clos des Cascades, F-93160 Noisy-le-Grand (FR).</p> <p>(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean-Claude; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si des modifications sont reçues.</p>	

(54) Title: METHOD FOR PREPARING ALKYOXY FURANONE DERIVATIVES, COMPOUNDS OBTAINED BY SAID METHOD AND USE OF SAID COMPOUNDS

(54) Titre: PROCÉDE DE PREPARATION DE DERIVES AMINES D'ALKYOXYFURANONE, COMPOSES ISSUS DE CE PROCÉDE ET UTILISATION DE CES COMPOSES



(57) Abstract

The invention concerns a novel method for preparing compounds of formula (IV) or (I) from racemic alkoxyfuranone of formula (II) in which R₁ and R₂ are as defined in the description, the said novel compounds of formula (IV) and the intermediate compounds of said method, and the use of compounds of formula (IV) or (I) in the synthesis process of compounds inhibitors of interleukin-1beta converting enzyme.

(57) Abrégé

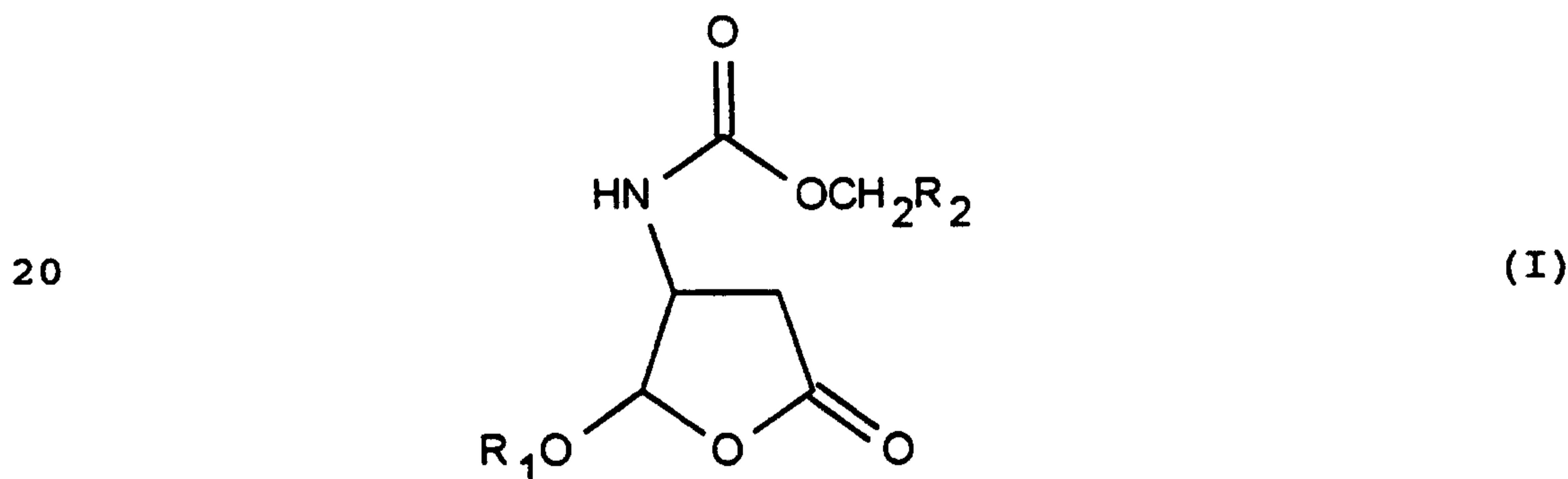
L'invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de composés de formule (IV) ou (I) à partir d'alkoxyfuranone racémique de formule (II), R₁ et R₂ étant tels que définis dans la description, les composés nouveaux de formule (IV) ainsi que les composés intermédiaires de ce procédé, et l'utilisation des composés de formule (IV) ou (I) dans le procédé de synthèse de composés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'interleukine-1bêta.

PROCEDE DE PREPARATION DE DERIVES AMINES D'ALKYLOXYFURANONE, COMPOSES ISSUS DE CE PROCEDE ET UTILISATION DE CES COMPOSES

5 La présente invention a pour objet un nouveau procédé de préparation de dérivés aminés d'alkyloxyfuranone, les composés issus de ce procédé et l'utilisation de ces composés dans la synthèse d'inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'interleukine-1bêta.

10 Les demandes de brevets WO9535308, WO9722619, WO9722618, EP519748, WO9633209 décrivent des composés inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'interleukine-1bêta.

Le procédé de préparation de certains des composés décrits dans les demandes de brevets citées plus haut met en 15 oeuvre les composés de formule (I) suivants :



25 dans laquelle R₁ représente un radical éthyle et R₂ représente un radical -CH=CH₂.

Les composés de formule (I) sont préparés à partir d'acide L-aspartique protégé et nécessitent 4 étapes de synthèse : 1) acylation, 2) réduction, 3) oxydation, 4) 30 cyclisation, (Chapman K.T. et al Bioorg. Med. Chem. Lett. 2(6), 613-8 (1992)).

Ce procédé présente des inconvénients importants, notamment dans le cas où l'on désire obtenir des composés de formule (I) chiraux. Il faut en effet mettre en oeuvre un 35 réactif chiral de départ coûteux : l'acide L-aspartique β-tert-butylester, et surtout utiliser des méthodes chromatographiques pour isoler et/ou purifier les différents diastéréoisomères.

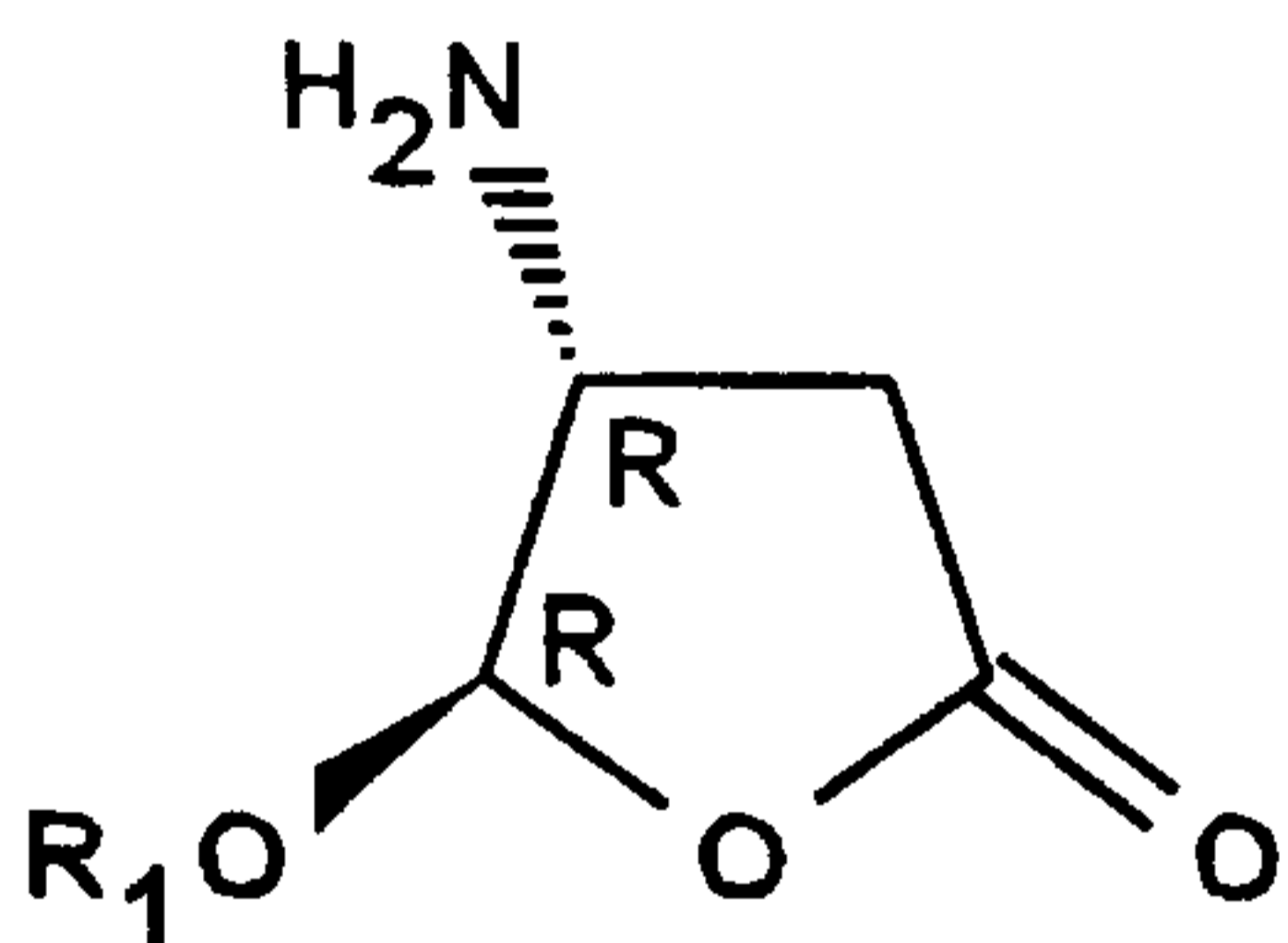
La présente invention a donc pour objet de trouver une autre voie de synthèse des composés de formule (I), qui évite de partir de ce produit de départ et qui ne nécessite pas de séparations par chromatographie.

5 La demanderesse propose donc une nouvelle voie de synthèse, à partir d'alkyloxyfuranone de formule (II), sous forme racémique, permettant d'avoir accès aux composés nouveaux de formules (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) telles que définies plus bas, salifiés ou non salifiés, qui sont par la
10 suite, le cas échéant protégés, afin d'obtenir notamment les composés de formule (I).

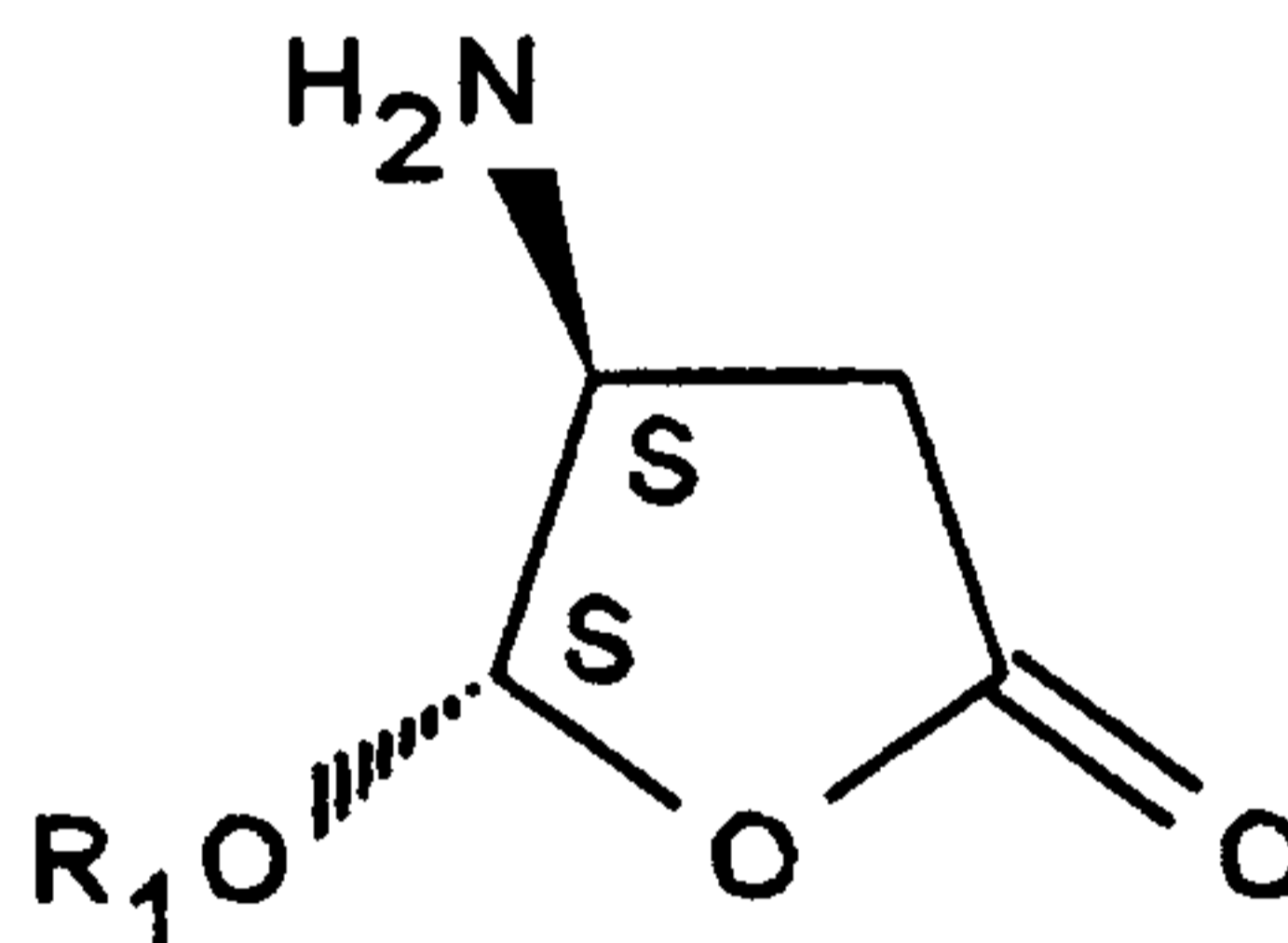
Ce procédé présente l'avantage de pouvoir être mis en oeuvre à grande échelle, à partir d'un composé de formule (II), aisément accessible et peu coûteux, avec les étapes de
15 séparation et/ou de purification s'effectuant par cristallisation et non par chromatographie. Chaque diastéréoisomère de formule (III), (IV) ou (I) peut ainsi être isolé.

La présente invention a donc d'une part pour objet des composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) suivants :

20

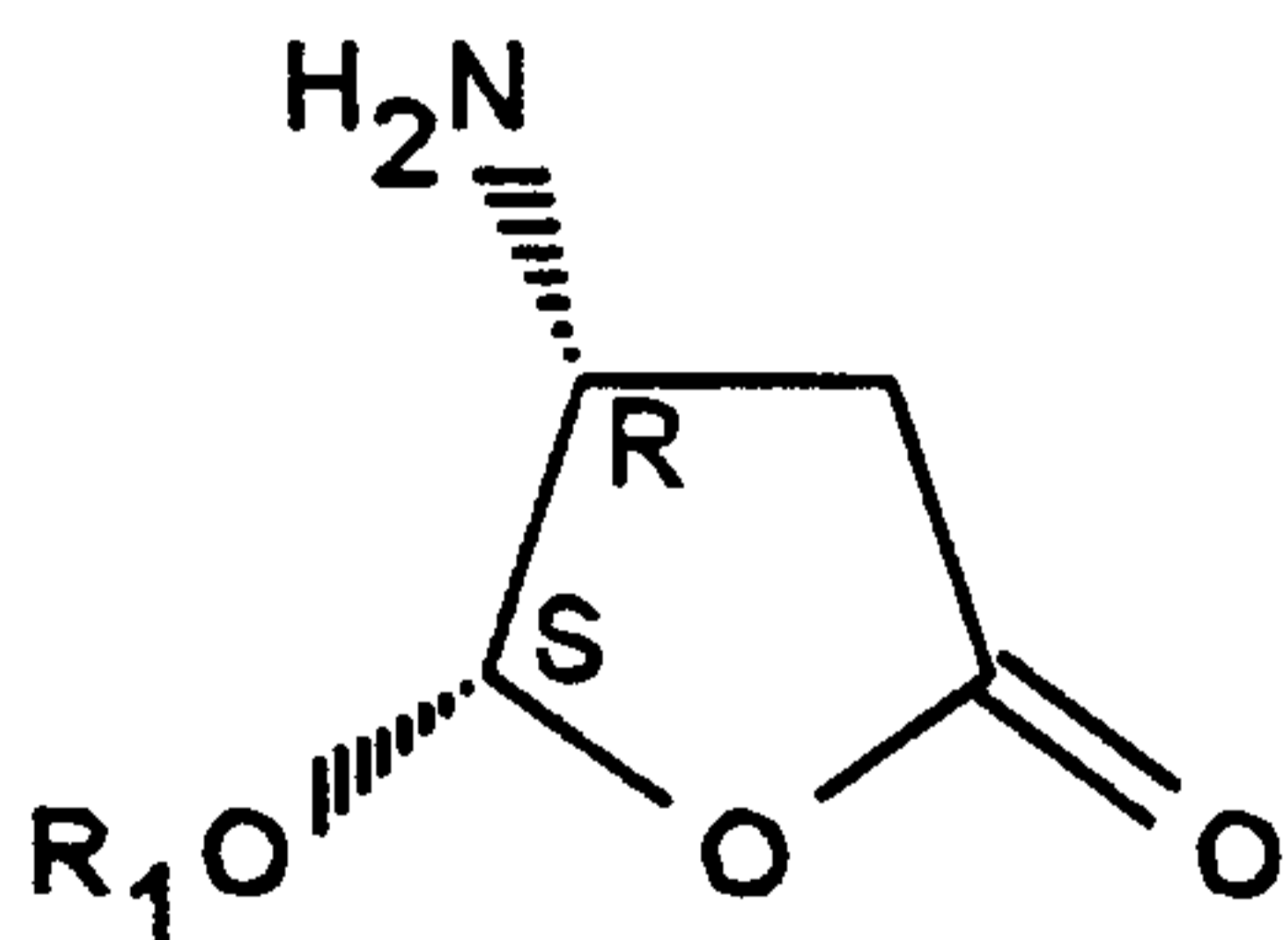


(IVa)

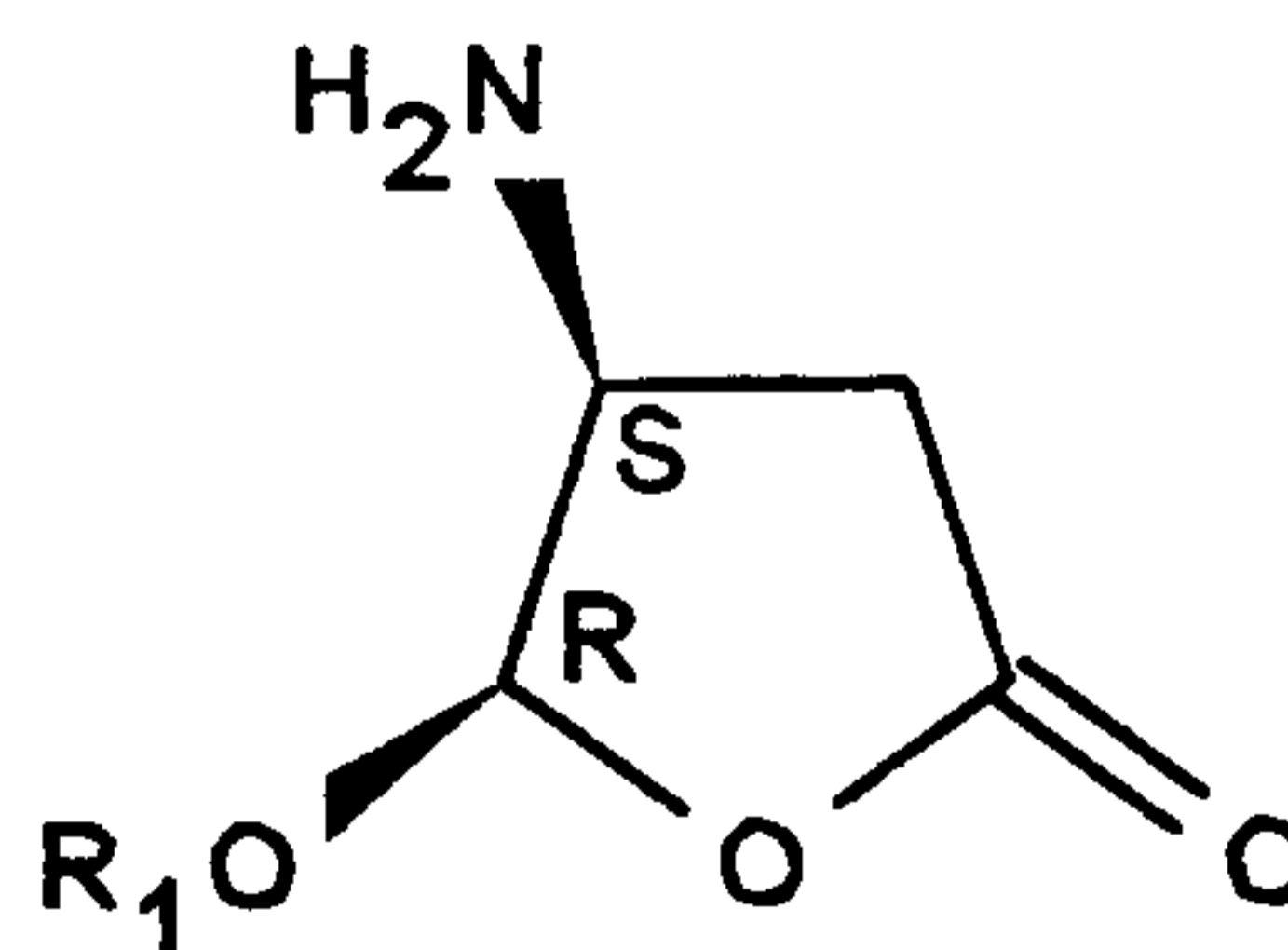


(IVb)

25



(IVc)



(IVd)

30

35

dans lesquelles R_1 est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupement phénylalkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, ainsi que leurs sels d'addition

avec les acides.

L'invention s'étend naturellement aux sels des composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd), comme par exemple les sels formés avec des acides minéraux ou organiques sur l'amine. Il peut alors s'agir des acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

Il peut également s'agir des acides chloroacétique ou trichloroacétique. Il s'agit tout particulièrement des sels formés avec l'acide chlorhydrique.

Lorsque R_1 est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, il s'agit notamment de méthyle, éthyle, butyle ou propyle, et tout particulièrement d'éthyle.

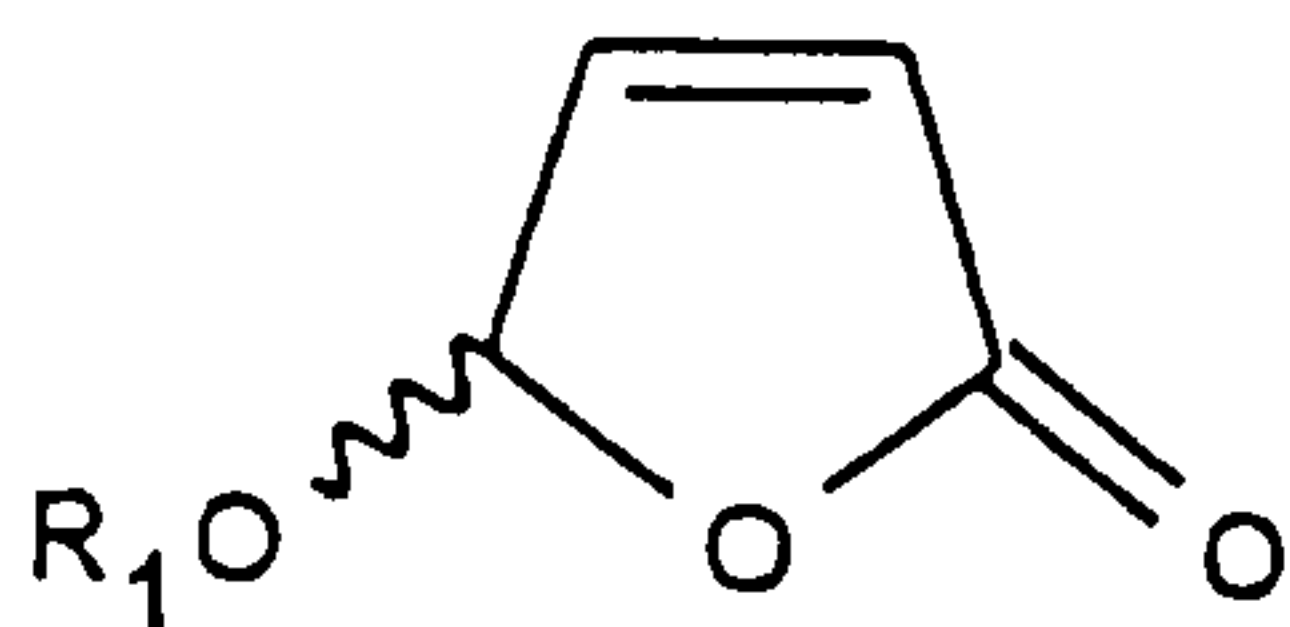
Par phénylalkyle, on entend de préférence le groupement benzyle.

L'invention a plus particulièrement pour objet le composé de formule (IVd) tel que défini précédemment, ainsi que ses sels d'addition avec les acides.

L'invention a tout particulièrement pour objet le composé de formule (IVd) dans laquelle R_1 est un groupement éthyle, ainsi que ses sels d'addition avec les acides.

La présente invention a d'autre part pour objet un procédé de préparation de composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) tels que décrits plus haut, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes:

a) action d'une arylamine de formule $R_3R_4\text{CHNH}_2$ dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone et R_4 est un aryle substitué, sur l'alkyloxyfuranone racémique de formule (II):

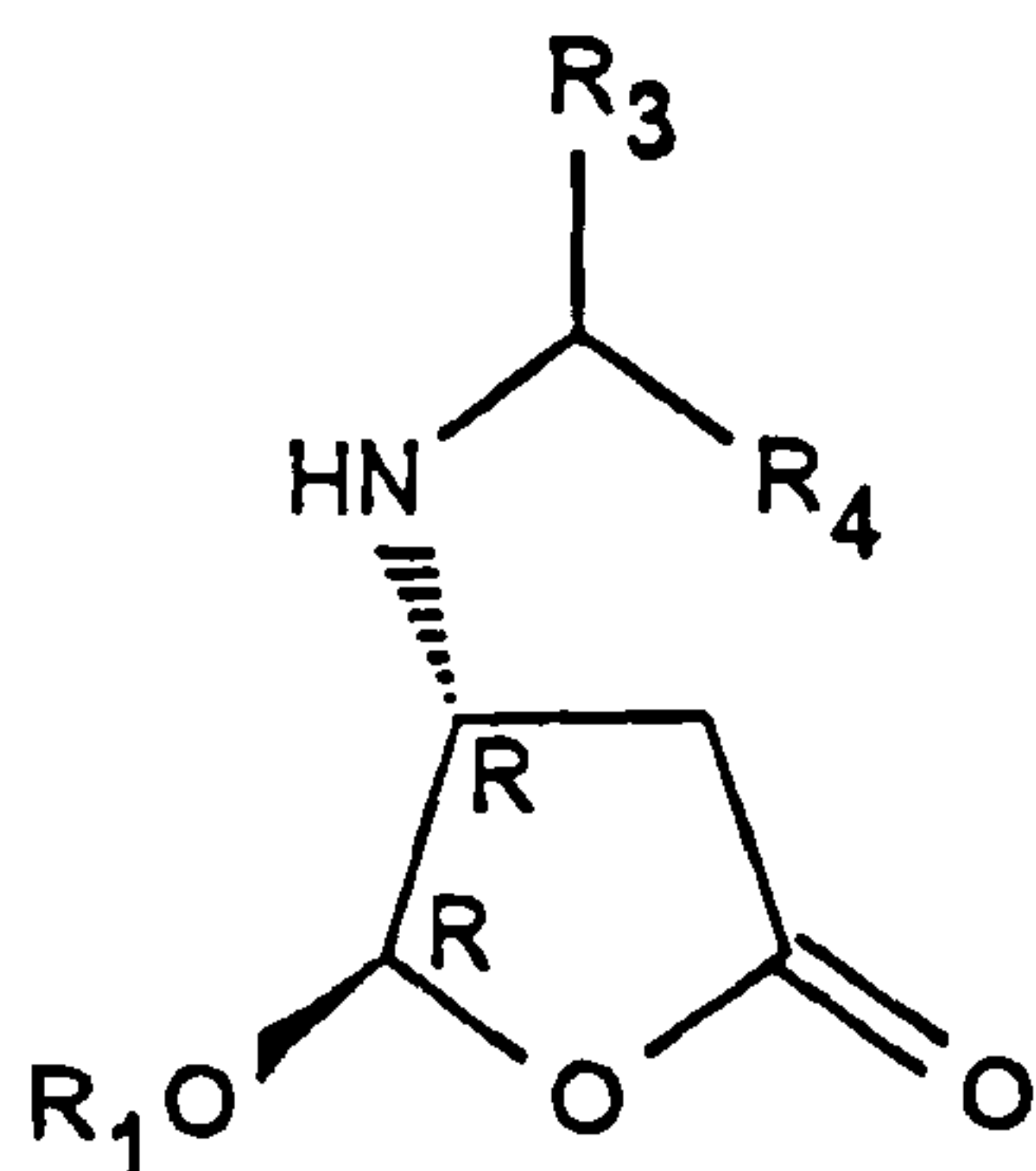


(II)

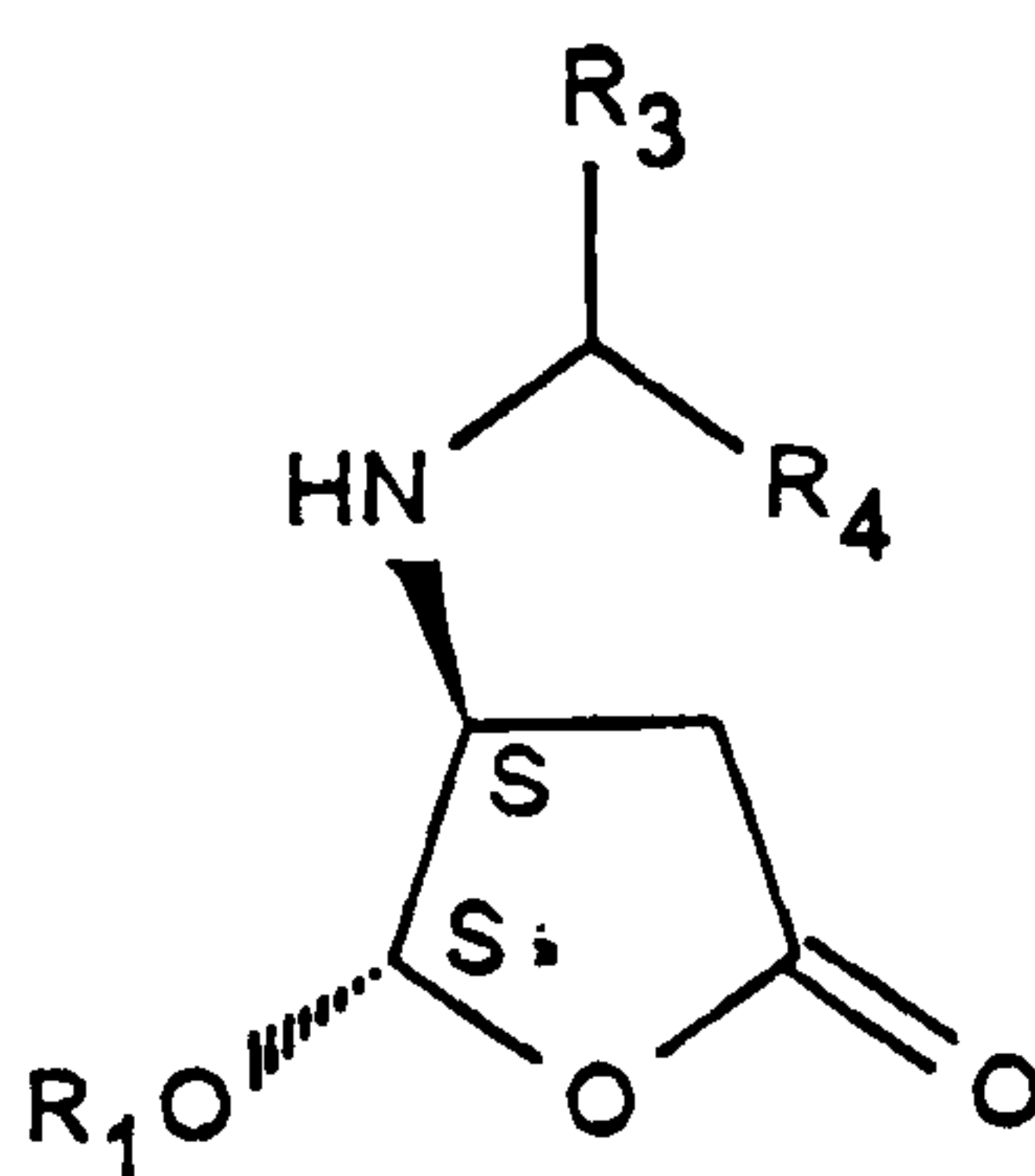
4

dans laquelle R_1 est un groupement alkyl renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, ou phénylalkyle de 7 à 11 atomes de carbone, pour obtenir des composés isomères trans (4R, 5R) respectivement de formules (IIIa) et (IIIb) :

5



(IIIa)



(IIIb)

10

15

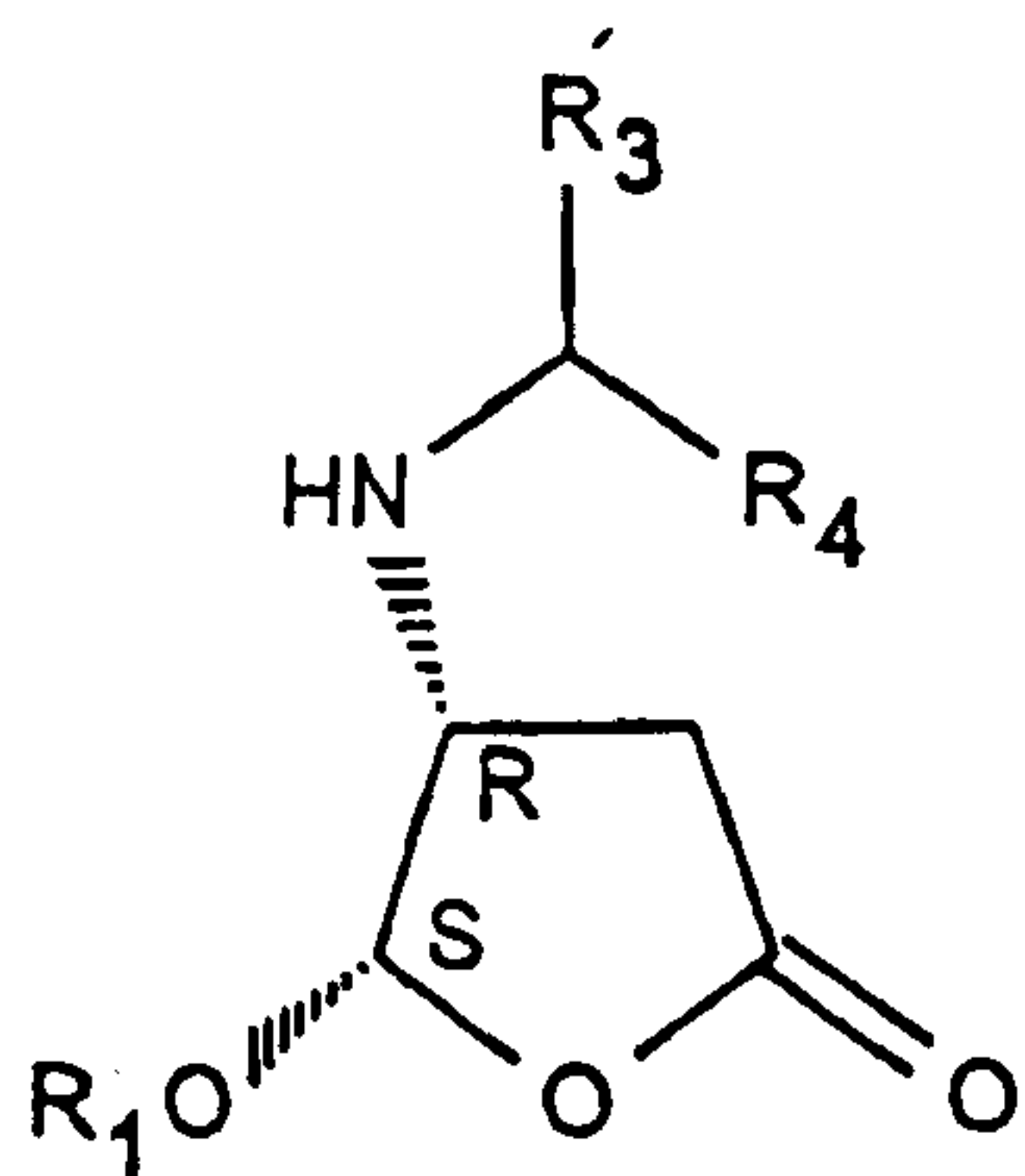
qui ensuite

- sont séparés par cristallisation en effectuant le cas échéant une ou plusieurs réactions de salification, ou, lorsque R_3 est un atome d'hydrogène, sont dédoublés par action d'un acide optiquement actif,

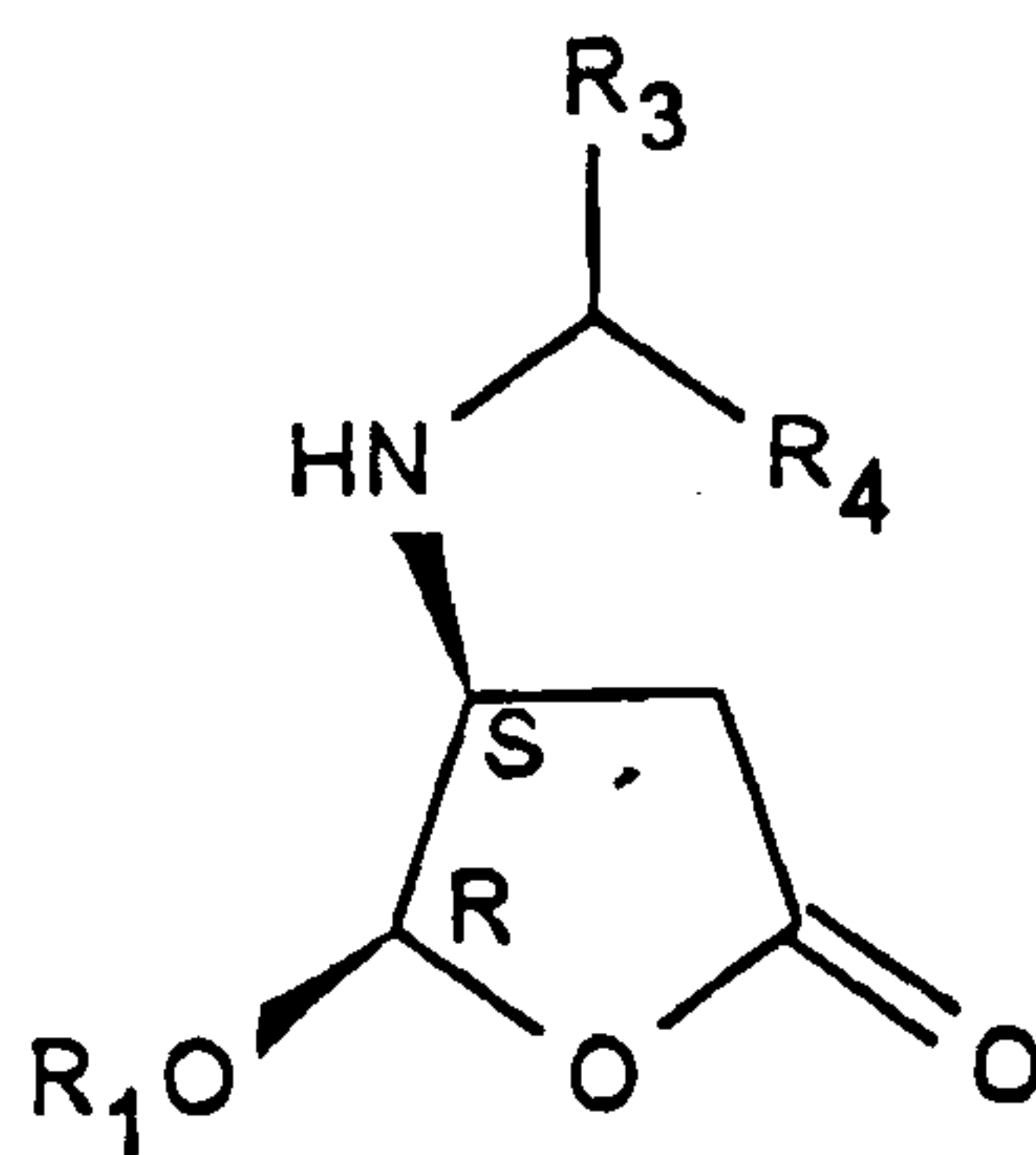
20

b) le cas échéant, réaction d'épimérisation du composé de formule (IIIa) ou (IIIb), salifié ou non salifié, en présence d'un acide, afin d'obtenir les composés isomères cis (4R,5S) ou (4S,5R) de formule (IIIc) ou (IIId), qui sont le cas échéant salifiés,

25



(IIIc)



(IIId)

30

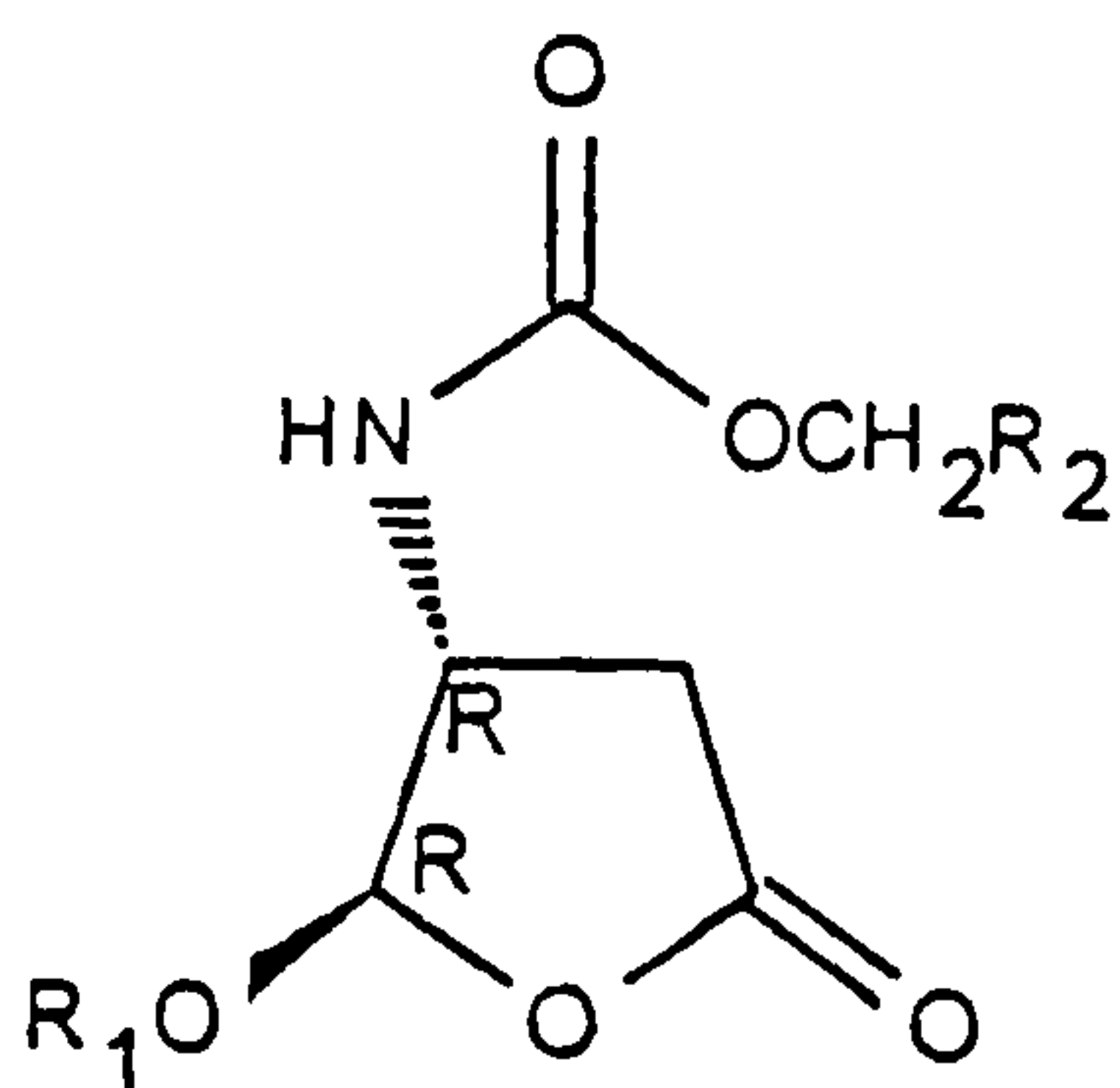
c) réaction d'hydrogénolyse,

- soit sur l'isomère trans (4R,5R) ou (4S,5S) de formule

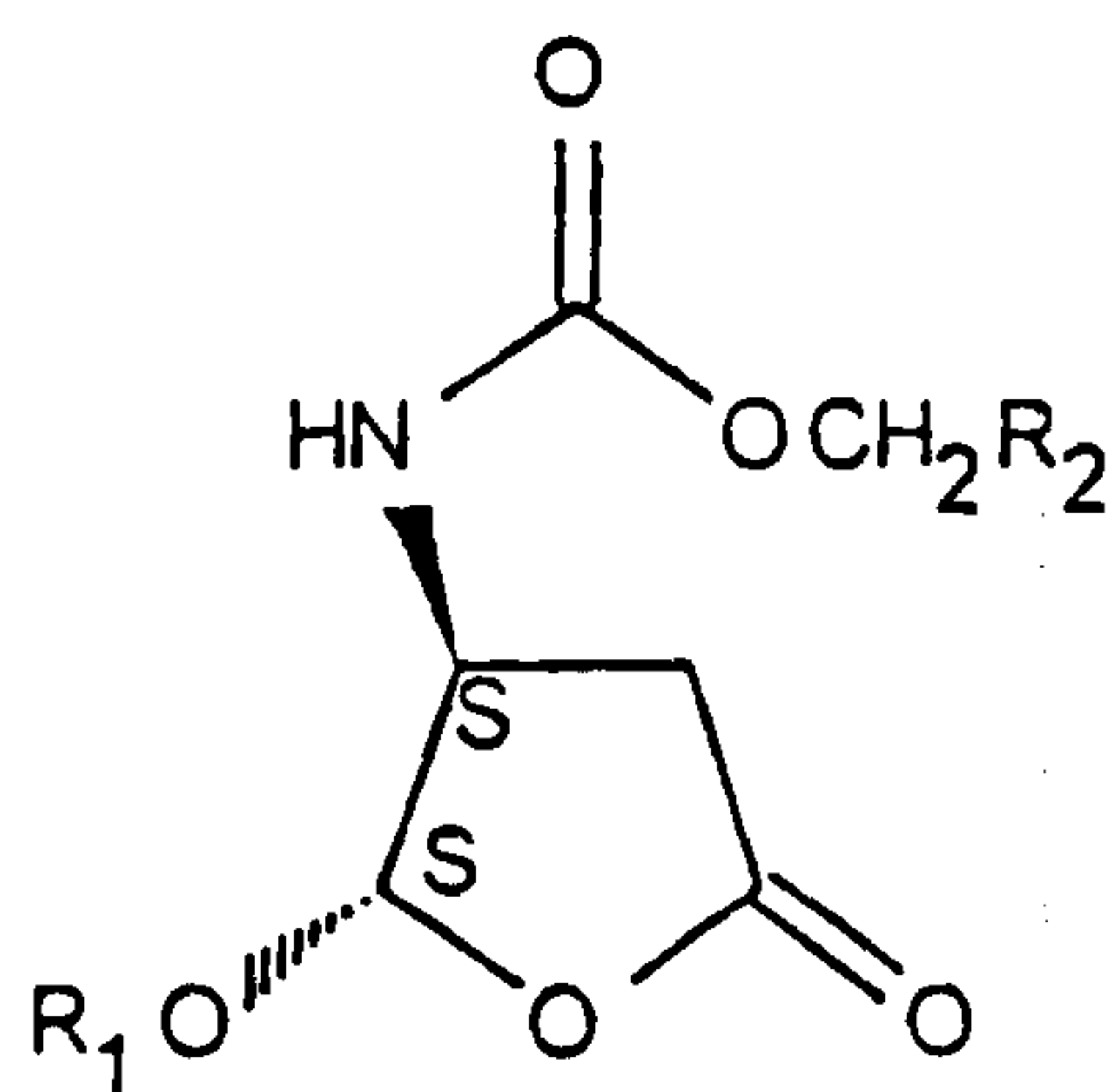
(IIIa) ou (IIIb), salifié ou non salifié, afin d'obtenir le composé de formule (IVa) ou (IVb) sous la forme de l'isomère trans (4R,5R) ou (4S,5S) tel que défini précédemment, qui est le cas échéant salifié et/ou protégé,

- soit sur l'isomère cis (4R,5S) ou (4S,5R) de formule (IIIc) ou (IIId), salifié ou non salifié, afin d'obtenir le composé de formule (IVc) ou (IVd) sous la forme de l'isomère cis (4R,5S) ou (4S,5R), tel que défini précédemment, qui est le cas échéant salifié, et/ou protégé.

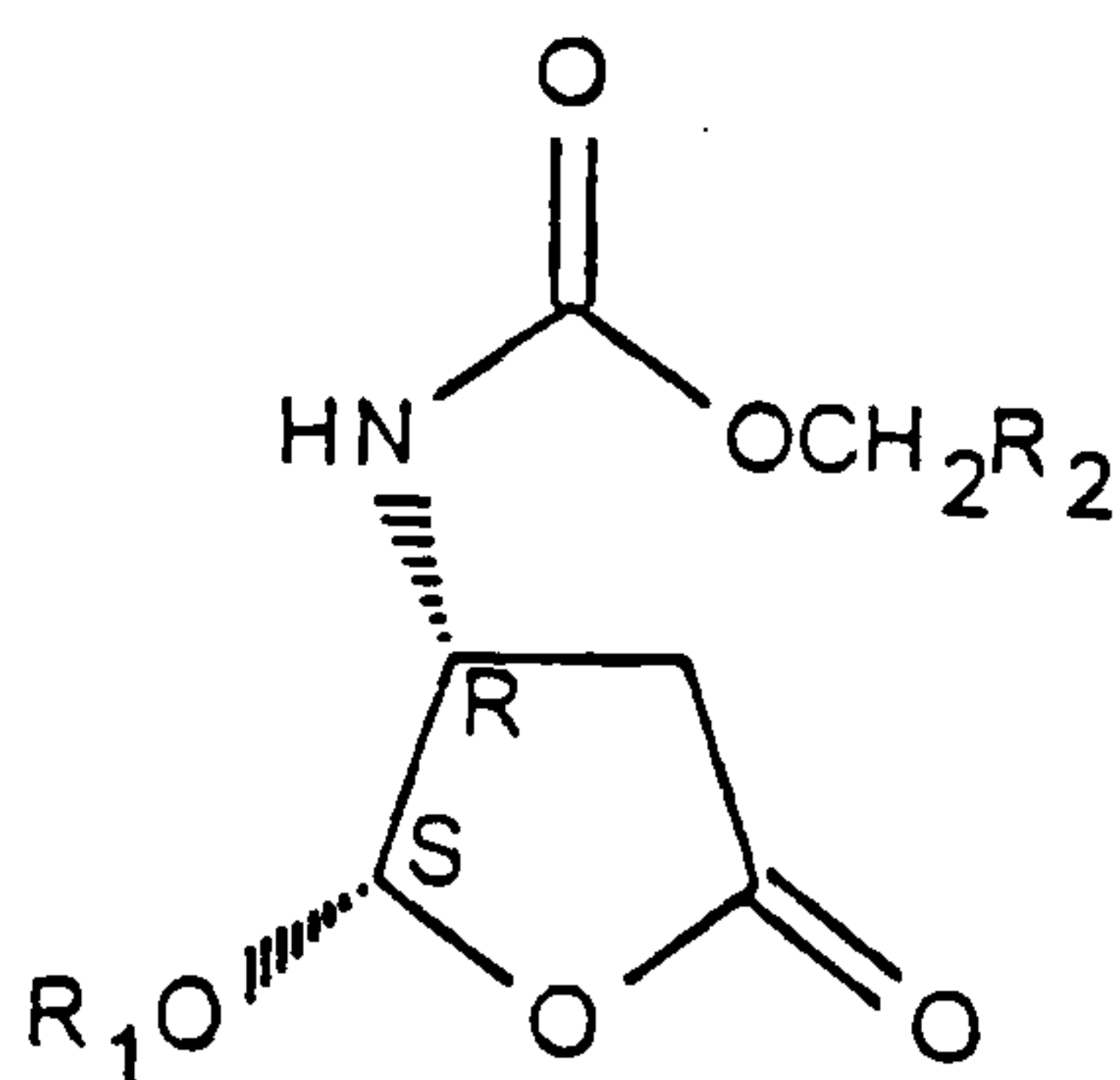
En particulier la réaction de protection des amines de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd), salifiées ou non salifiées s'effectue par action du chloroformiate de formule $\text{Cl-CO-O-CH}_2\text{-R}_2$, R_2 représentant un radical t-terbutyl, $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ -alkényle, $(\text{C}_2\text{-C}_4)$ -alkynyle ou phényle, afin d'obtenir les composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id), respectivement sous la forme des diastéréoisomères trans (4R,5R), (4S,5S) ou cis (4R,5S), (4S,5R), qui le cas échéant sont salifiés.



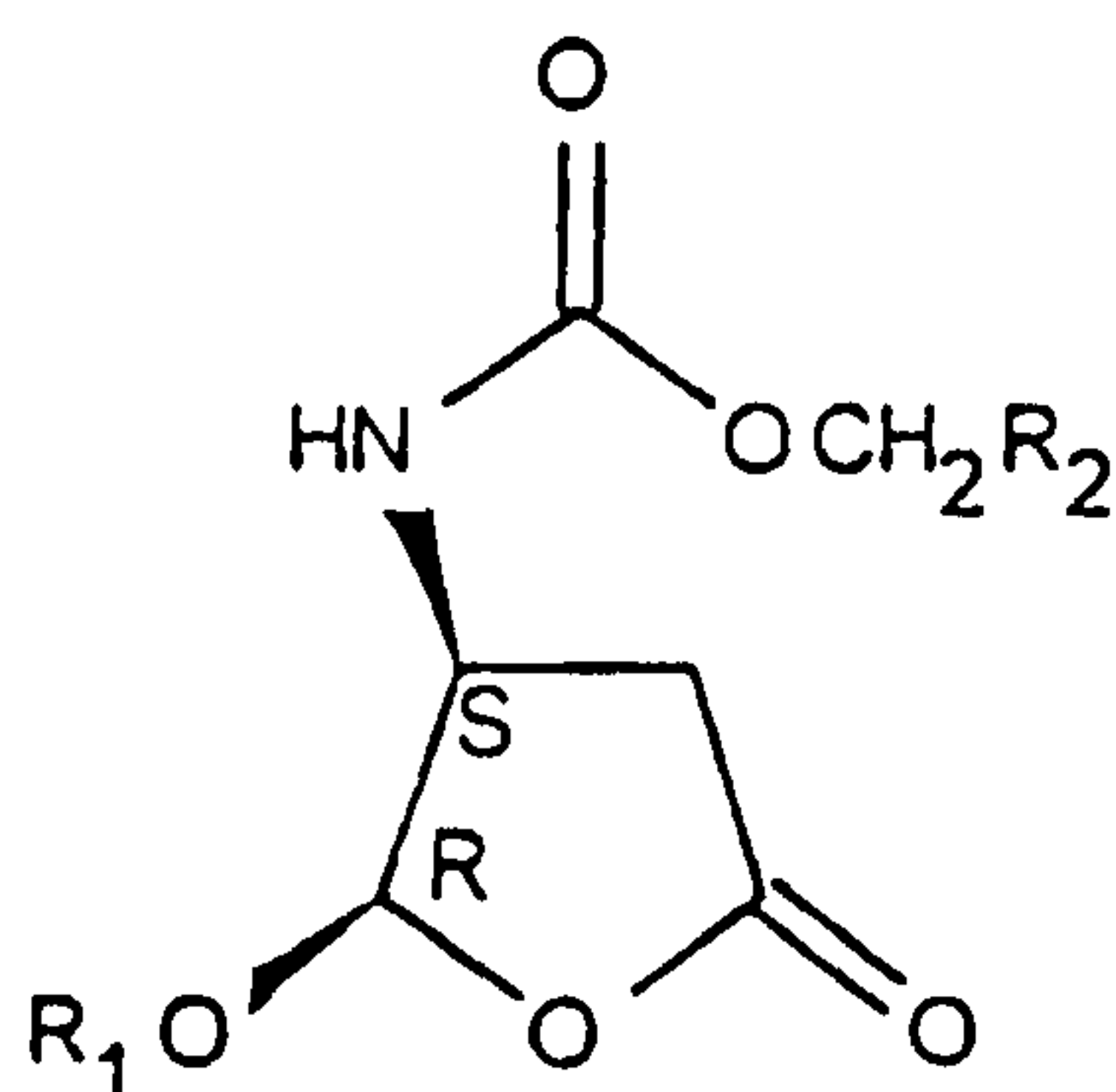
(Ia)



(Ib)



(Ic)



(Id)

L'action de l'arylamine de formule $R_3R_4CHNH_2$ sur l'alkyloxyfuranone racémique de formule (II) s'effectue selon les méthodes classiques requises par la réaction de Michael, à savoir notamment dans un solvant aprotique dipolaire tel que le diméthylformamide à température ambiante. On peut opérer aussi avec la phényléthylamine R ou S ou dans de l'isopropanol aqueux.

La séparation des deux isomères trans (4R,5R) et (4S,5S), à savoir respectivement les composés de formules (IIIa) et (IIIb) par cristallisation s'effectue selon les méthodes connues de l'homme du métier concernant les séparations des isomères. A titre d'exemple préféré la séparation s'effectue par action d'acide trichloroacétique dans un solvant tel que le tertbutylméthyléther ou l'isopropanol aqueux. L'isomère trans (4R,5R) (IIIa) est cristallisé sous forme de sel de l'acide trichloroacétique, alors que l'isomère trans (4S,5S) (IIIb) est récupéré sous forme de sel d'acide monochloroacétique par traitement des liqueurs mères en présence d'acide monochloroacétique.

Lorsque R_3 est un atome d'hydrogène (amine non chirale) la séparation (dédoublage) s'effectue alors au moyen d'un acide chiral tel que l'acide tartrique, camphosulfonique, salicylique, dibenzoiltartrique, R^+ 2,4-hydroxyphénoxypropionique.

La réaction d'épimérisation sur l'un des isomères (4R,5R) ou (4S,5S) de formule (IIIa) ou (IIIb) s'effectue en présence d'un acide de Lewis tel que le chlorure ferrique, le tétrachlorure de titane éventuellement complexé avec du tétrahydrofurane, le trichlorure de bore, l'éthérate de trifluorure de bore et le tétrachlorure d'étain ou d'un acide organique tel que l'acide méthane sulfonique, l'acide trifluoroacétique et l'acide paratoluènesulfonique. Il s'agit de préférence de tétrachlorure d'étain, en présence d'un solvant peu polaire tel que le dichlorométhane, ou de l'acide méthanesulfonique dans un solvant tel que le toluène.

La réaction d'hydrogénolyse sur les diastéréoisomères cis ou trans de formule (IIIa), (IIIb), (IIIc) ou (IIId), s'effectue selon les méthodes classiques connues de l'homme

du métier, par exemple par action d'hydrogène en présence de palladium sur charbon à 10 % dans le tétrahydrofurane.

La réaction d'acylation avec le chloroformiate s'effectue de préférence en présence d'une base telle que la
5 pyridine, dans un solvant peu polaire tel que le dichlorométhane.

La formation de la base à partir du sel correspondant, c'est-à-dire le retour à l'amine libre, ainsi que les méthodes de salification avec les acides tels que définis
10 précédemment s'effectuent selon les méthodes connues de l'homme du métier.

En ce qui concerne les composés de formule (III) lorsque R_3 est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, il s'agit de préférence de méthyle ou d'éthyle et
15 lorsque R_4 est un groupement aryle, il s'agit de préférence de phényle ou naphthyle.

En ce qui concerne les composés de formule (I), lorsque R_2 est un groupement (C_2-C_4) alkényle ou (C_2-C_4) alkynyle, il s'agit de préférence de $-CH=CH_2$, $-C\equiv CH$, $-CH=CH_2-CH_3$,
20 $-C\equiv C-CH_3$.

Les réactions de protection des composés de formule (I) s'effectuent selon les méthodes connues par l'homme du métier et notamment par référence à l'ouvrage de Philip J. Kociensky Protecting Groups Ed. Georg. Thieme Verlag Stuttgart New-York
25 1994.

La présente invention a plus particulièrement pour objet le procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que la séparation par cristallisation des composés de formules (IIIa) et (IIIb) s'effectue :

30 a) par action d'acide trichloroacétique, afin d'obtenir le sel correspondant de formule (IIIa) ou (IIIb),

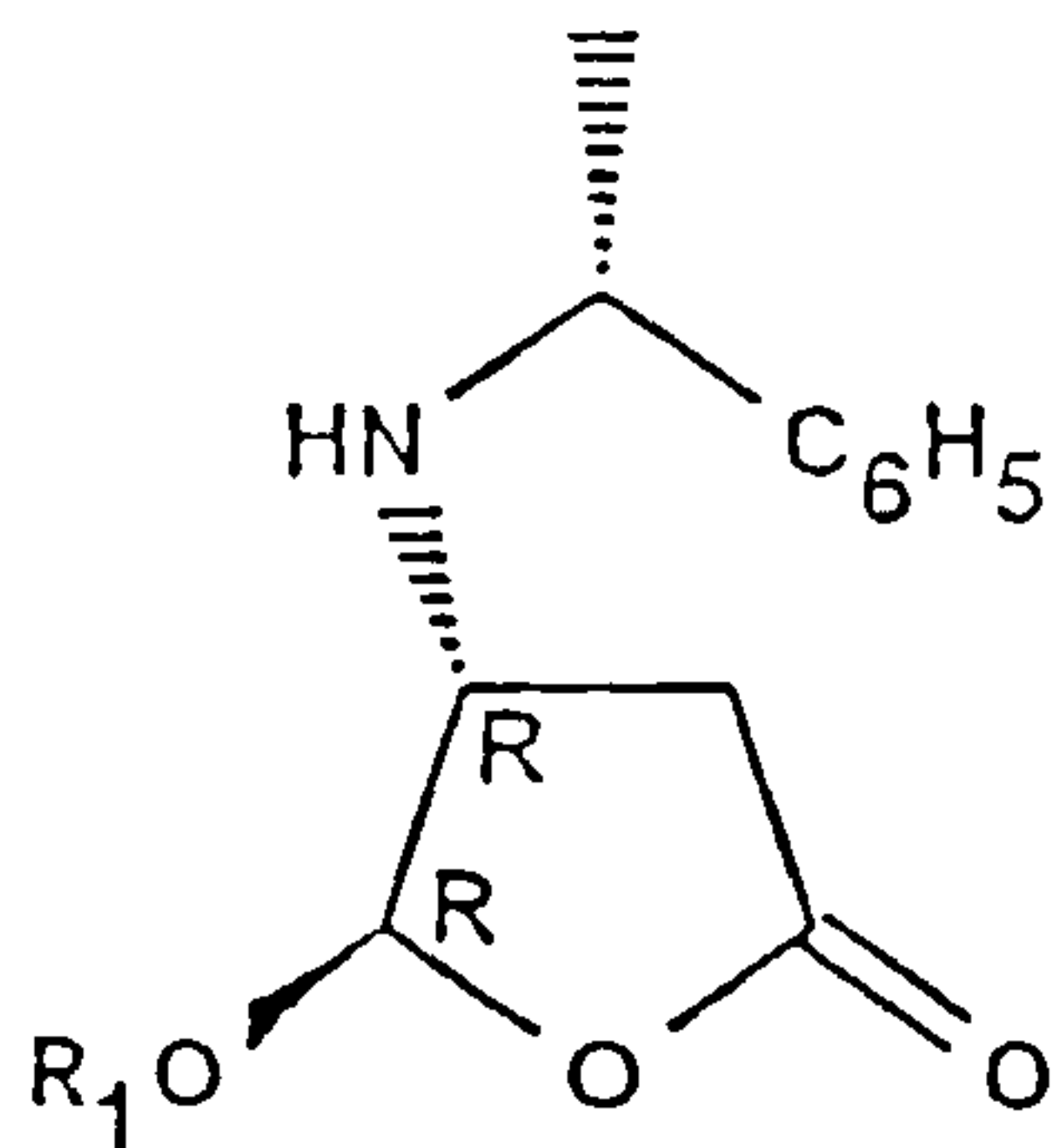
b) puis par action de l'acide monochloroacétique, sur les liqueurs mères afin d'obtenir le sel correspondant à l'autre diastéréoisomère de formule (IIIa) ou (IIIb).

35 La présente invention a tout particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que décrit précédemment des composés de formule (IVd) ou (Id) tels que définis précédemment, caractérisé en ce qu'il comporte l'une au moins des

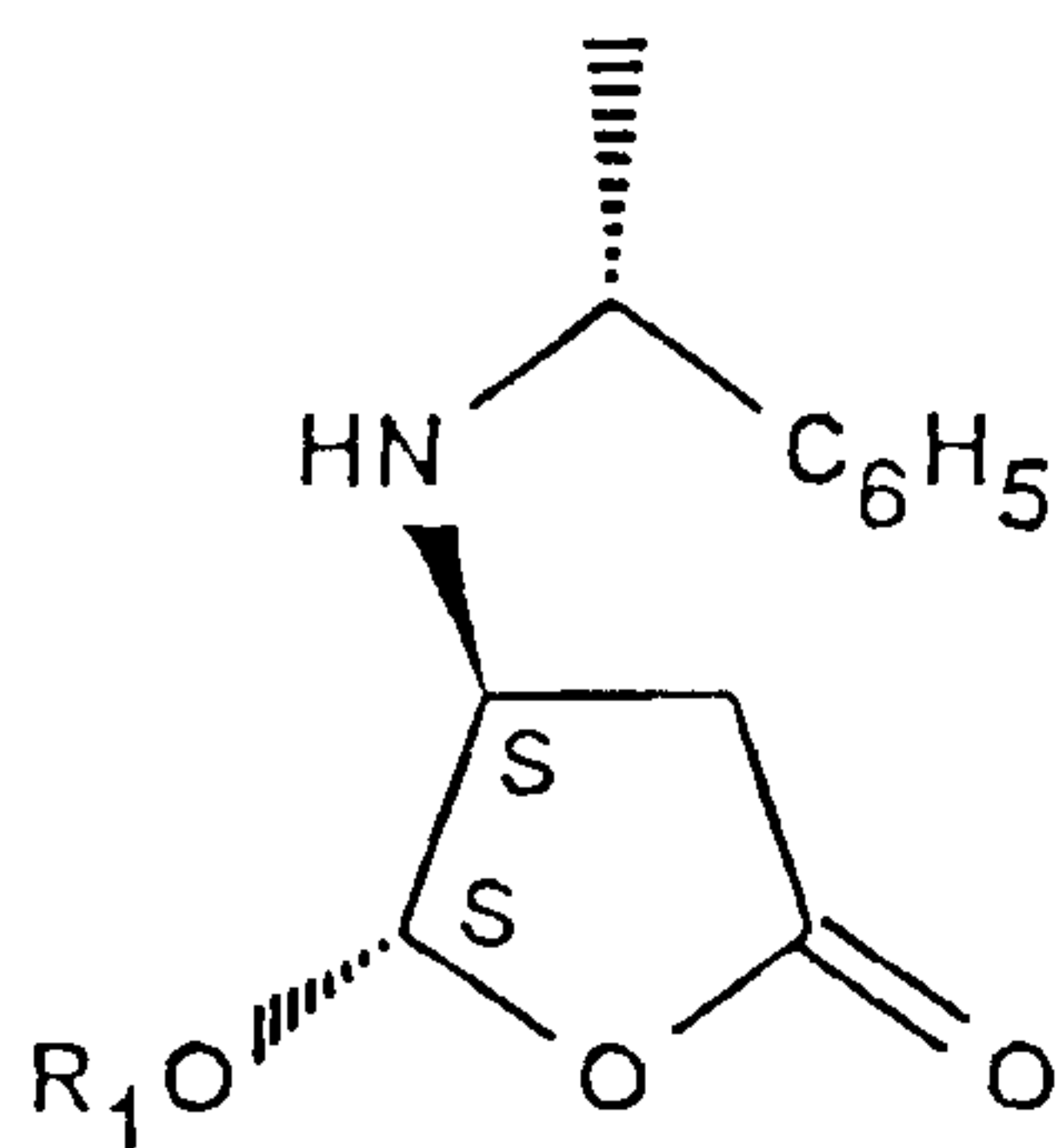
étapes suivantes :

a) action de la phényléthylamine R sur le composé de formule (II), afin d'obtenir les composés de formules (III'a) et (III'b) suivants :

5



(III'a)



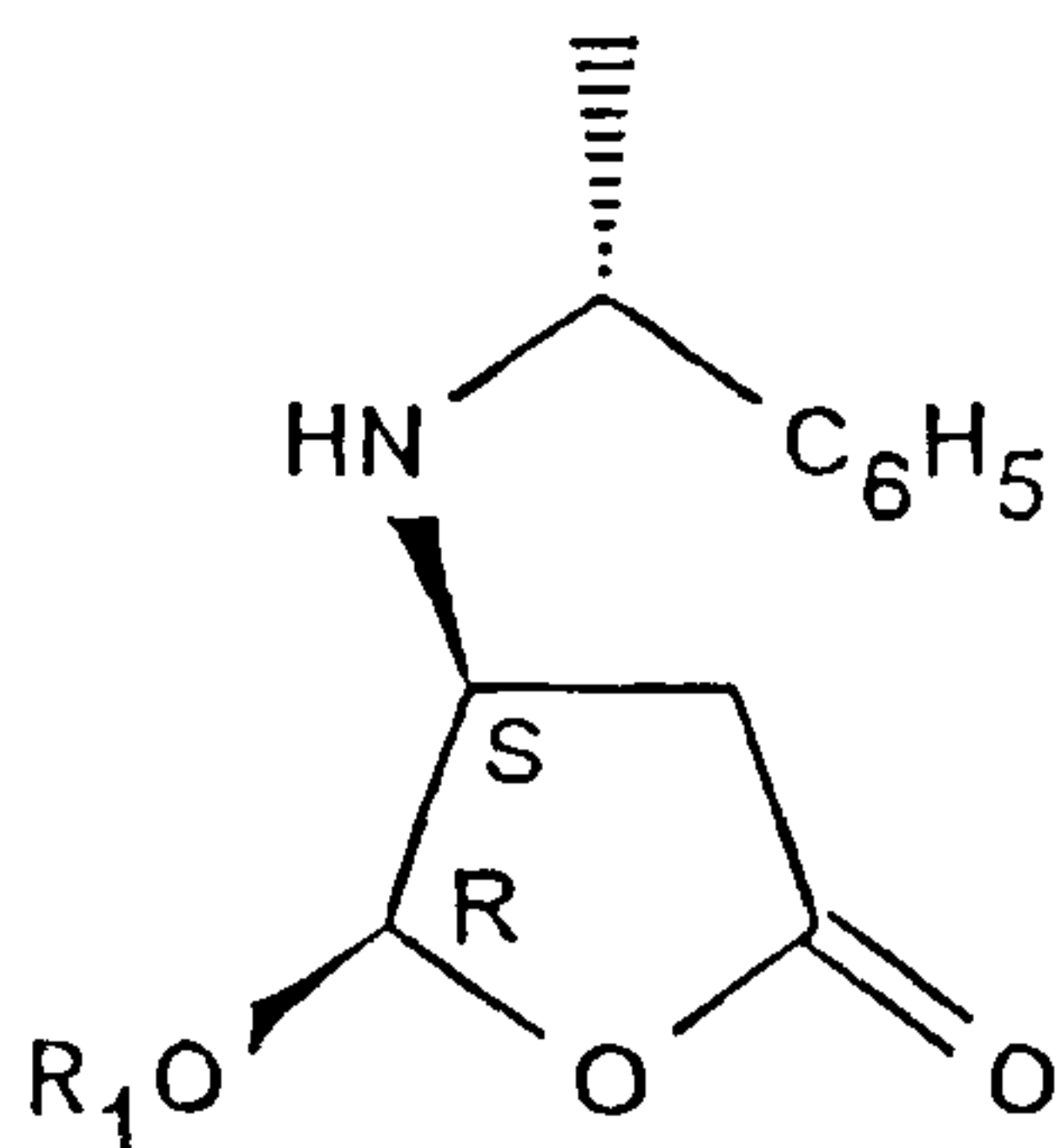
(III'b)

b) séparation des stéréoisomères trans de formules (III'a) et (III'b) par action d'acide trichloroacétique afin d'obtenir le stéréoisomère (III'b) (4S,5S) sous forme de sel d'acide trichloroacétique puis par action d'acide monochloroacétique, afin d'obtenir le stéréoisomère (III'a) (4S,5S) sous forme de sel d'acide monochloroacétique,

c) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,

d) réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III'b) en présence d'un acide afin d'obtenir un stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd) :

25



(III'd)

30

e) le cas échéant cristallisation après salification par action d'un acide tel que l'acide monochloroacétique ou dichloroacétique,

f) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,

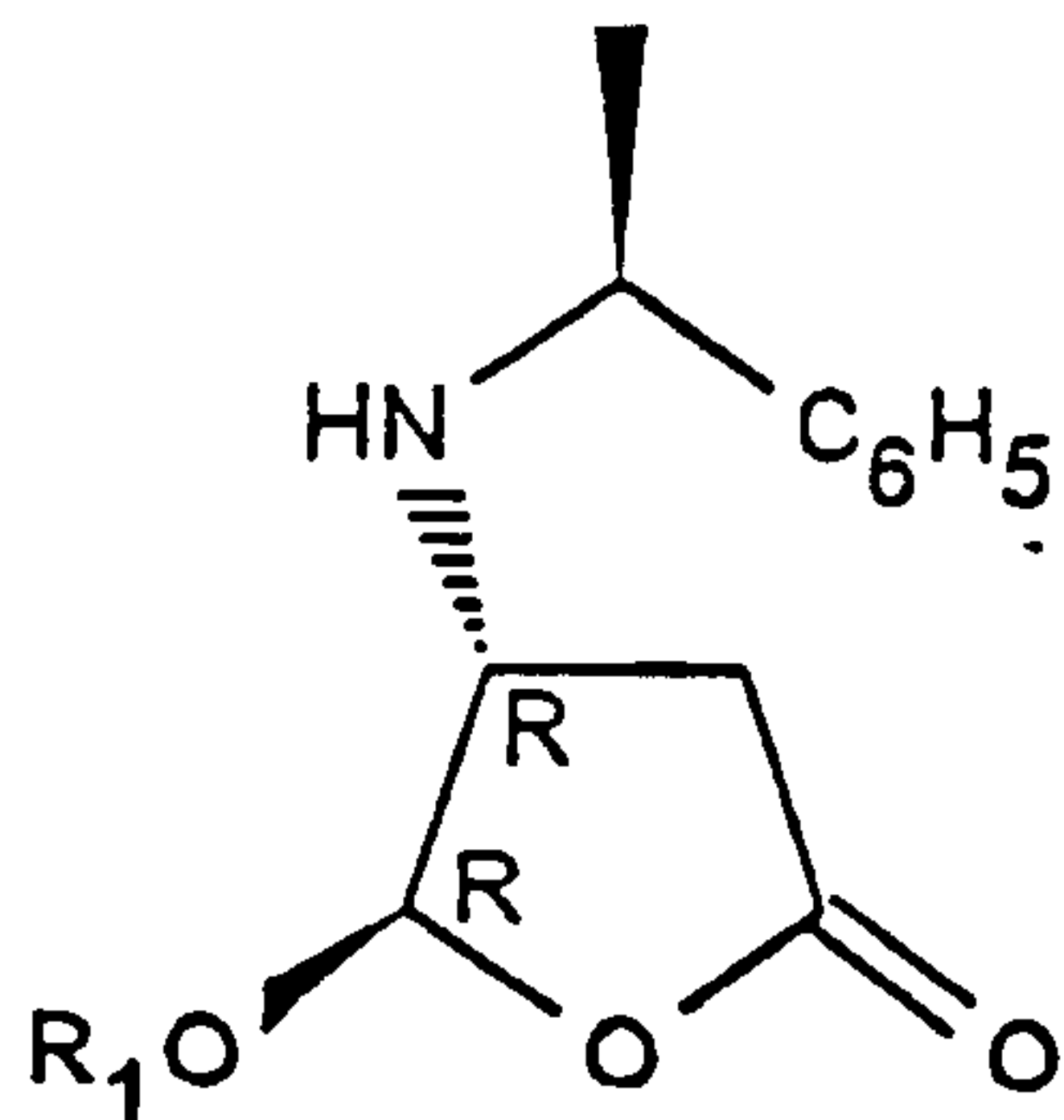
g) le cas échéant recristallisation après salification notamment sous forme de chlorhydrate,

h) hydrogénéolyse du stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd), afin d'obtenir le composé de formule (IVd) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R)

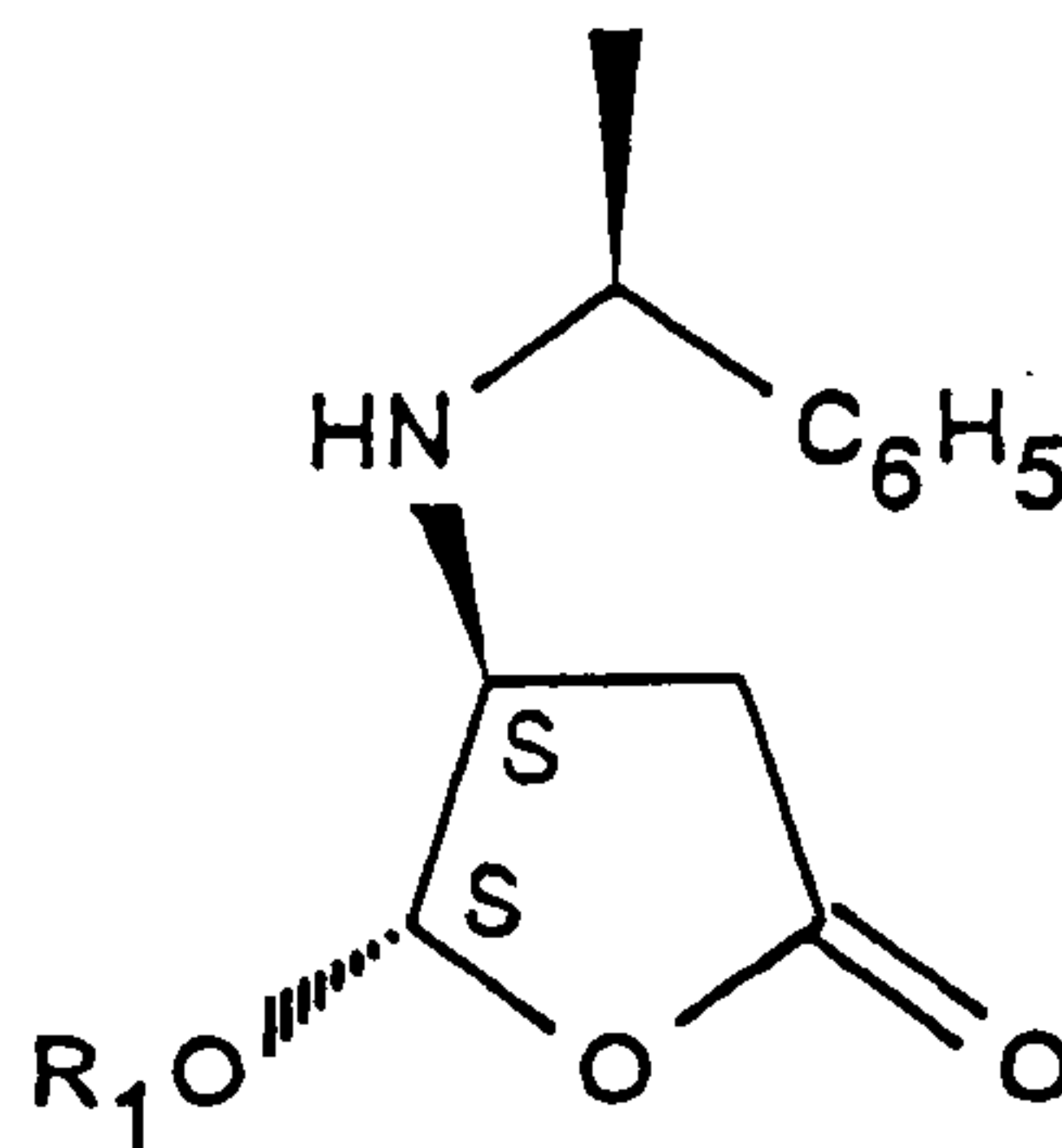
i) le cas échéant action du chloroformiate d'allyle sur le composé de formule (IVd) afin d'obtenir le composé de formule (Id) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R), avec R₁ représentant -CH=CH₂.

La présente invention a également tout particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que décrit précédemment des composés de formule (IVd) ou (Id) tels que définis précédemment, caractérisé en ce qu'il comporte l'une au moins des étapes suivantes :

a) action de la phényléthylamine S sur le composé de formule (II), afin d'obtenir les composés de formules (III"a) et (III"b) suivants :



(III"a)

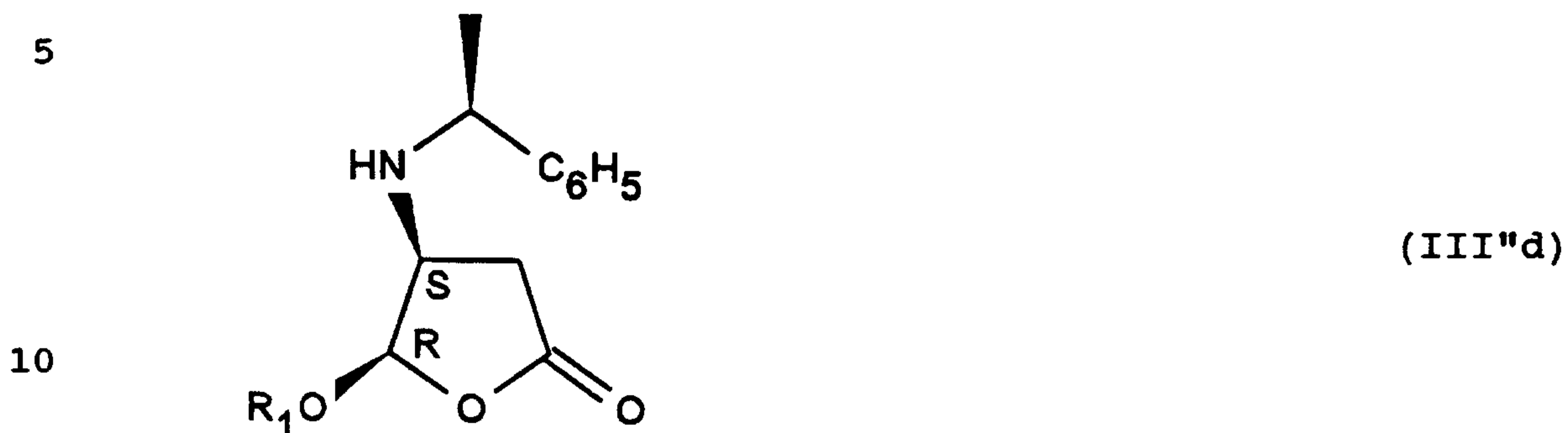


(III"b)

b) dédoublement des stéréoisomères trans de formules (III"a) et (III"b) par action d'acide trichloroacétique afin d'obtenir le stéréoisomère (III"a) (4R,5R) sous forme de sel d'acide trichloroacétique puis par action d'acide monochloroacétique afin d'obtenir le stéréoisomère (III"b) (4S,5S) sous forme de sel d'acide monochloroacétique,

c) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,

d) réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III"b) en présence d'un acide afin d'obtenir un diastéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III"d) :



e) le cas échéant cristallisation après salification par
15 action d'un acide tel que l'acide monochloroacétique ou
dichloroacétique,

f) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une
base,

g) le cas échéant recristallisation après salification
20 notamment sous forme de chlorhydrate,

h) hydrogénolyse du stéréoisomère cis (4S,5R) de formule
(III"d), afin d'obtenir le composé de formule (IVd) sous la
forme du diastéréoisomère cis (4S,5R)

i) le cas échéant action du chloroformiate d'allyle sur le
25 composé de formule (IVd) afin d'obtenir le composé de formule
(Id) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R).

L'invention a tout particulièrement pour objet le
procédé tel que défini précédemment caractérisé en ce que
l'addition de l'amine sur le composé de formule (II)
30 s'effectue dans le diméthylformamide ou dans l'isopropanol
aqueux.

L'invention a tout particulièrement pour objet le
procédé tel que défini précédemment caractérisé en ce que la
réaction d'épimérisation s'effectue avec le tétrachlorure
35 d'étain ou l'acide méthane sulfonique.

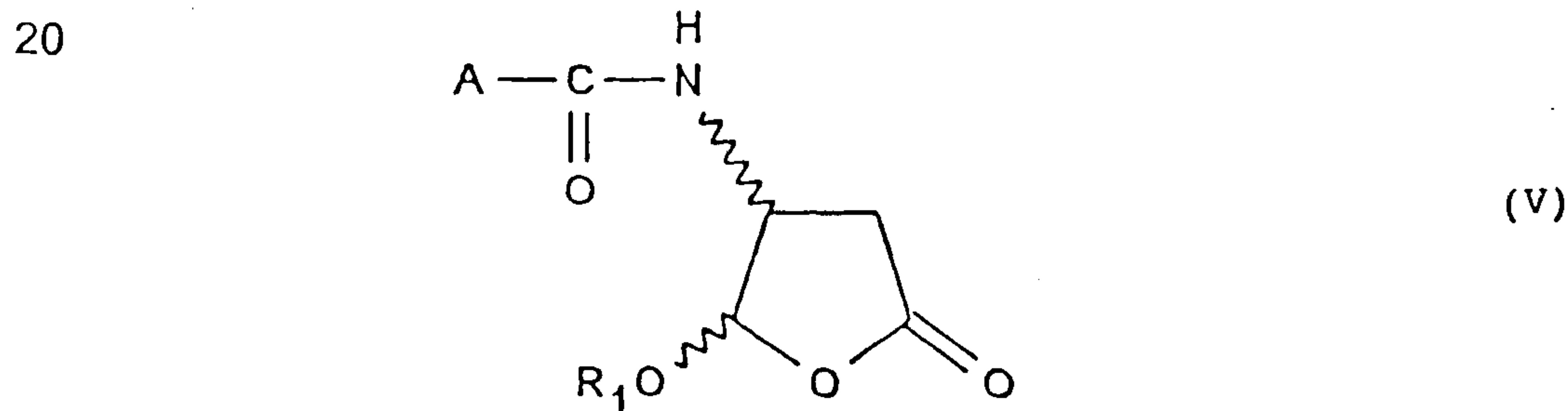
L'invention a tout particulièrement pour objet le
procédé tel que défini précédemment caractérisé en ce que R₁
est un radical éthyle.

L'invention a tout particulièrement pour objet le procédé tel que défini précédemment caractérisé en ce que la séparation des stéréoisomères trans avec l'acide trichloroacétique (étape b) s'effectue dans l'isopropanol aqueux.

5 L'invention a tout particulièrement pour objet le procédé mettant en oeuvre la phényléthylamine (R) caractérisé en ce que la réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III"b) (étape d) s'effectue en présence d'acide méthane sulfonique dans le toluène.

10 L'invention a tout particulièrement pour objet le procédé mettant en oeuvre la phényléthylamine (R) caractérisé en ce que la cristallisation (étape e) s'effectue par action d'acide dichloroacétique dans le toluène.

L'invention a également pour objet l'utilisation :
 soit des composés de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) tels que définis précédemment ou issus du procédé tel que décrit précédemment,
 15 soit des composés de formule (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id) issus du procédé tel que décrit précédemment dans des réactions d'amidification à partir d'acide de formule A-COOH pour obtenir un composé de formule (V) suivant :



A représentant un radical organique.

L'invention a également pour objet l'utilisation :
 soit des composés de formule (IVb) ou (IVd) tels que définis précédemment ou issus du procédé tel que décrit précédemment,
 30 soit des composés de formule (Ib) ou (Id) issus du procédé tel que défini précédemment dans la synthèse des composés de formule (V) ayant une activité inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'interleukine.

Ces composés de formule (V) sont notamment décrits dans

les demandes de brevets WO9535308, WO9722619, EP0519748 et WO9633209.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation :

5 soit du composé de formule (IVd) avec R_1 = éthyle tel que défini précédemment ou issu du procédé tel que décrit précédemment,

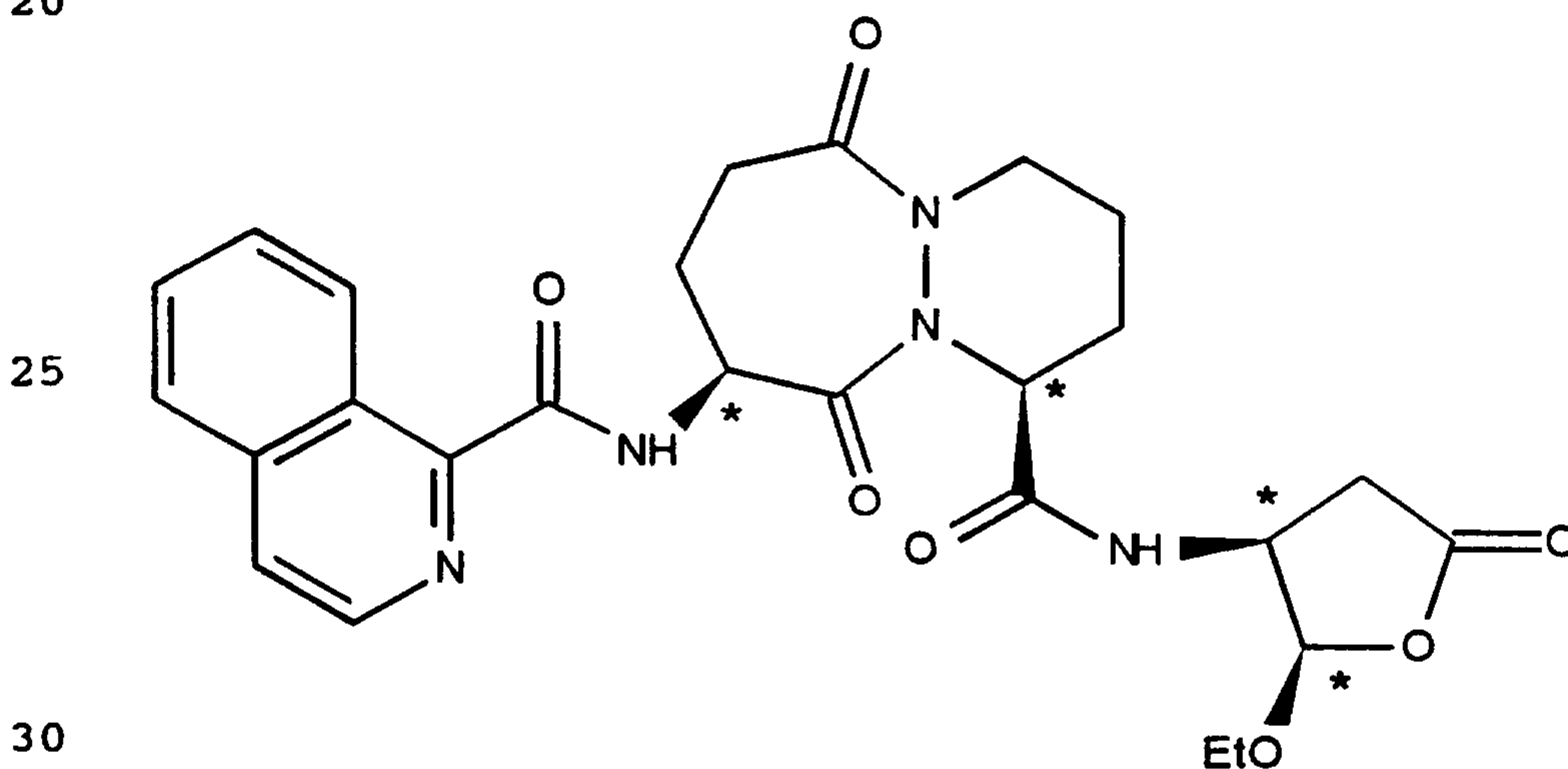
soit du composé de formule (Id) avec R_1 = éthyle issu du procédé tel que décrit précédemment dans la préparation d'un
10 composé de formule (V) ayant une activité inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'interleukine.

L'invention a tout particulièrement pour objet l'utilisation :

soit du composé de formule (IVd) avec R_1 = éthyle tel que
15 défini précédemment ou issu du procédé tel que décrit précédemment,

soit du composé de formule (Id) avec R_1 = éthyle issu du procédé tel que décrit précédemment dans la préparation du composé de formule (V) ayant la structure suivante :

20



Ce composé étant décrit dans la demande de brevet WO9722619 (Pdt 412e).

L'invention a également pour objet les composés de
35 formules (IIIa), (IIIb), (IIIc), (IIId), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides tels que décrits plus haut, à titre de composés intermédiaires nouveaux, à l'exception des composés de formules (III'a) et (III'b) avec R_1 = méthyle.

Les composés de formule (II) sont connus ou aisément accessibles à partir du méthoxyfuranone par action d'APTS (acide paratoluène sulfonique), en présence d'eau puis d'un réactif de formule $(R_1O)_3CH$ en présence d'une catalyse acide.

5 Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

EXEMPLE 1 : (2R-cis) (2-éthoxy-tétrahydro-5-oxo-3-furanyl)-carbamate de 2-propényl

Stade 1 : Addition de Michael

10 4(R*) dihydro-5-éthoxy-4[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute en 30 minutes entre 23 et 25°C, sous atmosphère inerte, 15 ml de R(+)phényléthylamine à 98 % à 15 g d'éthoxyfuranone racémique dans 75 ml de diméthylformamide, agite 24 heures la solution obtenue puis verse dans le mélange 15 eau/glace. On ajoute de l'éther isopropylique, extrait, lave et sèche, et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 27 g d'une huile correspondant au mélange des isomères trans 50/50 attendu.

RMN (CDCl₃ ; 250 HZ)

20	1,12 ; 1,22 (t)	CH ₂ CH ₃
	1,37 (dd)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	2,13 (dd, J=3,5 et 17,5) ;	
	2,35 (dd, J=3 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone.
	2,70 (dd, J= 7,5 et 17,5) ;	
25	2,80 (dd, J = 7 et 17,5)	
	3,26 (m)	CH en 4 de la furanone
	3,30 à 3,90 (m)	CH ₂ CH ₃
	3,82 (m)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	5,00 (d, J=1,5) et 5,32 (d, J=1,5)	CH en 5 de la furanone
30	7,2 à 7,4 (m)	5H aromatique

Stade 2 : Dédoublément des deux diastéréoisomères trans

A) obtention du diastéréoisomère trans (4S,5S)

trichloroacétate de 4(S)[4α(S*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

35 On ajoute en 20 mn une solution de 10,6 g d'acide trichloroacétique (99,5 %) dans 50 ml de méthylterbutyléther à 27 g du mélange de diastéréoisomères obtenus au stade précédent dans 164 ml de méthylterbutyléther. La solution

obtenue est agitée 2 heures à 20-25°C puis 2 heures à 0-5°C. On obtient 12 g de l'isomère (4S,5S) sous forme de sel de l'acide trichloroacétique.

$[\alpha_D] = + 71^\circ$ (c = 1 % CH₃OH)

5	<u>RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)</u>		
	1,15	(t)	CH ₂ CH ₃
	1,75	(d, J=7)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	2,78	(dd, J=8,5 et 18,5) ;	
	3,05	(dd, J=4 et 18,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone.
10	3,43	(ddd, J=2-4 et 8,5)	CH en 4 de la furanone
	3,59	(dq 1H) 3,79 (dq 1H)	CH ₂ CH ₃
	4,29	(q, J=7)	(-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	5,77	(d, J=1,5)	CH en 5 de la furanone
	7,42 à 7,57		5H aromatique
15	9,80	(large)	H mobile

B) Obtention du diastéréoisomère trans (4R,5R)

chloroacétate de 4(R)[4α(R*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

Les liqueurs mères du stade précédent sont lavées avec
 20 une solution saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau,
 puis reextraite une fois avec de l'éther isopropylique. Après
 séchage on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de
 15,45 g du produit attendu sous forme d'huile. On ajoute 5 g
 d'acide monochloroacétique aux 15,45 g de produit dans 130 ml
 25 d'isopropanol, et chauffe à 40°C. On observe une dissolution
 puis une cristallisation, puis agite 1 heure à température
 ambiante puis 2 heures à 0-5°C. On obtient 11,98 g de l'iso-
 mère (4R,5R attendu) sous la forme du sel de l'acide
 monochloroacétique.

30 Stade 3 : obtention du composé (4S,5S) désalifié

**4(S)[4α(S*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-
 2(3H)-furanone**

On mélange à température ambiante 11,8 g du sel obtenu
 au stade 2A et 120 ml de dichlorométhane puis on ajoute
 35 100 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après
 10 mn d'agitation, on extrait, lave, sèche et évapore sous
 pression réduite jusqu'à obtention de 7,1 g du produit désa-
 lifié.

$[\alpha_D] = +114^\circ$ (c = 1 % CH₃OH)

Stade 4 : épimérisation : obtention du diastéréoisomère (4S,5R)

**4(S) [4α(S*), 5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-
5 2(3H)-furanone**

On ajoute sous atmosphère inerte en 1 heure à 4 ± 1°C, 28,6 ml de tétrachlorure d'étain 1M dans le dichlorométhane à 6,8 g du composé (4S,5S) désalifié obtenu au stade 3 dans 135 ml de dichlorométhane et agite 40 minutes à cette température. On ajoute ensuite 11 ml d'acide acétique, agite 30 minutes à 5°C, verse dans le mélange eau/glace, lave, ajoute du cyclohexane, amène à pH 7-8 par addition de bicarbonate de sodium, extrait au cyclohexane, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 4,39 g du produit attendu sous forme d'une huile correspondant au rapport cis/trans 90/10).

$[\alpha_D] = -1^\circ 5$ (c = 1 % CH₃OH)

RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

	1,23	(t)	CH ₂ CH ₃
20	1,40	(d, J=6,5)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	2,39	(dd, J=11 et 17) ;	
	2,61	(dd, J=8 et 17) ;	CH ₂ en 3 de la furanone.
	3,32	(m)	CH en 4 de la furanone
	3,77	(m)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
25	4,96	(d, J=5)	CH en 5 de la furanone
	7,20 à 7,40	(m)	5H aromatique

Stade 5 : formation du sel de l'acide monochloroacétique du diastéréoisomère cis (4S,5R)

**chloroacétate de 4(S) [4α(S*), 5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-
30 phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone**

On ajoute 1,82 g d'acide monochloroacétique (96 %), sous atmosphère inerte, à 20-25°C à 5 g du diastéréoisomère cis obtenu au stade précédent dans 50 ml de tertbutylméthyléther. On obtient une solution qui cristallise rapidement et on laisse 1 heure 30 à +5°C. On obtient 5,75 g du produit attendu.

F = 106-108°C

$[\alpha_D] = -11^\circ 5$ (c = 1 % CH₃OH)

Stade 6 : hydrogénolyse**a) désalification (retour à l'amine libre)****4(S) [4 α (S*), 5 α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone**

5 On mélange à 0-5°C, sous atmosphère inerte, 5,55 g de sel monochloroacétique obtenu au stade précédent, 60 ml de dichlorométhane et 55 ml de bicarbonate de sodium, agite 10 minutes, lave, extrait, sèche et évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 3,95 g de produit désalifié sous
10 la forme d'une huile.

b) Formation du chlorhydrate**chlorhydrate de 4(S) [4 α (S*), 5 α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone**

15 On ajoute, goutte à goutte, à 0-5°C, 6,6 ml d'acide chlorhydrique 2N dans l'éther isopropylique à 3,36 g du produit obtenu précédemment dans 66 ml d'éther isopropylique et maintient 1 heure à cette température. On observe la cristallisation. On obtient 3,77 g de chlorhydrate attendu.

c) Hydrogénolyse**20 chlorhydrate de (4(S)-cis)-4-amino-5-éthoxy-dihydro-2(3H)-furanone**

A une suspension de 4 g du chlorhydrate obtenu précédemment dans 60 ml de tétrahydrofurane on ajoute 1,8 ml d'eau pour obtenir une solution puis 400 mg de palladium sur
25 charbon à 10 %. On agite sous 1,5 bar d'hydrogène pendant 18 heures à 27-28°C. Après filtration et rinçage avec le mélange tétrahydrofurane/eau on évapore sous pression réduite. On obtient 2,54 g de produit attendu.

$[\alpha_D] = -96^\circ$ (c = 1 % CH₃OH)

30	1,22	(t)	CH ₂ CH ₃
	2,58	(dd, J=8 et 17,5) ;	
	2,70	(dd, J=8 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone.
	4,14	(dt, J=5,5 et 8)	CH en 4 de la furanone
	3,61 ; 3,90	(m)	CH ₂ CH ₃
35	5,71	(d, J=5,5)	CH en 5 de la furanone
	8,69	(sl)	3H mobiles

Stade 7 : Formation du carbamate d'allyle**(2R-cis) (2-éthoxy-tétrahydro-5-oxo-3-furanyl)-carbamate de**

2-propenyle

On ajoute à +5°C, sous atmosphère inerte 3 ml de pyridine au mélange constitué de 2,4 g du produit obtenu au stade précédent, 50 ml de dichlorométhane et 1,55 ml de chloroformiate d'allyle, agite une heure à cette température puis ajoute 0,56 ml de chloroformiate d'allyle et 1 ml de pyridine. On agite 6 heures à température ambiante verse dans l'eau, extrait avec du dichlorométhane, lave, sèche, évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 2,66 g de produit brut que l'on recristallise dans de l'éther isopropylique. On obtient 1,95 g de produit pur attendu.

$[\alpha_D] = -56^\circ$ (c = 1 % CH₂Cl₂)

	1,26	(t)	CH ₂ CH ₃
	2,47	(dd, J=10 et 17,5) ;	
15	2,84	(dd, J=8,5 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
	3,67	(dq) et 3,92 (dq)	CH ₂ CH ₃
	4,55	(m)	CH en 4 de la furanone
	4,59	(dl)	CH ₂ -CH=CH ₂
	5,45	(d, J=5,5)	CH en 5 de la furanone
20	5,25	(dq) et 5,33 (dq)	CH ₂ -CH=CH ₂
	5,30	masqué	N-H
	5,93	(m)	CH ₂ -CH=CH ₂

EXEMPLE 2 : (2R-cis) (2-éthoxy-tétrahydro-5-oxo-3-furanyl)-carbamate de 2-propenyl

25 Stade 1 : Addition de Michael

4(S*) dihydro-5-éthoxy-4[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute en 30 minutes entre 23 et 25°C, sous atmosphère inerte, 15 ml de S(-)phényléthylamine à 98 % à 15 g d'éthoxyfuranone racémique dans 75 ml de diméthylformamide, agite 24 heures la solution obtenue puis verse dans le mélange eau/glace. Après extraction avec du cyclohexane, lavage et séchage, on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 26,6 g d'une huile correspondant au mélange des isomères trans 45/55 attendu.

35 RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

	1,12 (t) ; 1,22 (t)	CH ₂ CH ₃
	1,37 (dd)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	2,13 (dd, J=3,5 et 17,5) ;	

18

2,35	(dd, J=3 et 127,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
2,70	(dd, J= 7,5 et 17,5) ;	
2,80	(dd, J = 7 et 17,5)	
3,26	(m)	CH en 4 de la furanone
5 3,30 à 3,90	(m)	CH ₂ CH ₃
3,82	(m)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
5,00 (d,J=1,5) et 5,32 (d,J=1,5)		CH en 5 de la furanone
7,2 à 7,4	(m)	5H aromatique

Stade 2 : Dédoublément des deux diastéréoisomères trans

10 a) obtention du diastéréoisomère trans (4R,5R)

trichloroacétate de 4(R)[4 α (S*),5 β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute en 30 mn une solution de 10,24 g d'acide trichloroacétique (99,5 %) dans 50 ml de terbutyléther à 26 g du mélange du stade précédent dans 155 ml de terbutyléther.

La solution obtenue est agitée 2 heures à 20-25°C puis 2 heures à 5°C. On obtient 12,63 g de l'isomère (4R,5R) sous forme de sel de l'acide trichloroacétique

$[\alpha_D] = -72^{\circ}5$ (c = 1 % CH₃OH)

20 RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

1,15	(t)	CH ₂ CH ₃
1,75	(d, J=7)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
2,78	(dd, J=8,5 et 18,5) ;	
3,05	(dd, J=4 et 18,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
25 3,43	(ddd, J=2-4 et 8,5)	CH en 4 de la furanone
3,59	(dq 1H) 3,79 (dq 1H)	CH ₂ CH ₃
4,29	(q, J=7)	(-NH-CH(CH ₃)(Ph))
5,77	(d, J=1,5)	CH en 5 de la furanone
7,42 à 7,57		5H aromatique
30 9,80	(m large)	H mobile

b) obtention du diastéréoisomère trans (4S,5S)

chloroacétate de 4(S)[4 α (R*),5 β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

Les liqueurs mères du stade précédent sont lavées avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis reextraites avec du terbutyléther. Après séchage on évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 17,43 g du produit attendu sous forme d'huile. On ajoute 130 ml d'isopropanol

puis 5 g d'acide monochloroacétique et chauffe à 40°C. On observe une dissolution puis une cristallisation, puis agite 1 heure à température ambiante puis 2 heures à 0-5°C. On obtient 12,48 g de l'isomère (4S,5S attendu) sous la forme du sel de l'acide monochloroacétique.

$[\alpha_D] = +1^\circ$ (c = 1 % CH₃OH)

RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

	1,12	(t, J=7,5)	CH ₂ CH ₃
	1,26	(d, J=6,5)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
10	2,18	(dd, J=2,5 et 17,5) ;	
	2,66	(dd, J=7,5 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
	2,95	(ddd, J=1-2,5 et 7,5)	CH en 4 de la furanone
	3,66	(m)	CH ₂ CH ₃
	3,87	(q, J=6,5)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
15	5,42	(d, J=1)	CH en 5 de la furanone
	7,24	(m) 1H, 7,33 (m) 4H	H aromatique
	4,26	(s)	X-CH ₂

Stade 3 : obtention du composé (4S,5S) désalifié

**4(S) [4α(R*), 5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-
20 2(3H)-furanone**

On mélange à 0-5°C 12,35 g du sel obtenu au stade 2B et 130 ml de dichlorométhane puis on ajoute 100 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après 10 mn d'agitation, on extrait, lave, sèche et évapore sous pression
25 réduite jusqu'à obtention de 8,9 g du produit désalifié.

$[\alpha_D] = -6,6^\circ$ (c = 1 % CH₃OH)

Stade 4 : épimérisation : obtention du diastéréoisomère

(4S,5R)

**4(S) [4α(R*), 5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-
30 2(3H)-furanone**

On ajoute sous atmosphère inerte en 45 minutes à 0-5°C, 37 ml de tétrachlorure d'étain 1M dans le dichlorométhane à 8,8 g du composé (4S,5S) désalifié obtenu au stade 3 dans 175 ml de dichlorométhane et agite 1 heure à cette tempé-
35 ture. On ajoute ensuite 14,1 ml d'acide acétique, agite 1 heure à 0-5°C, verse dans le mélange eau/glace, lave, ajoute du cyclohexane, amène à pH 7-8 par addition de bicarbonate de sodium, extrait au cyclohexane, sèche et évapore sous

pression réduite jusqu'à obtention de 3,96 g du produit attendu sous forme d'une huile correspondant au rapport cis/trans 90/10).

RMN (CDCl₃ ; 250 MHz)

5	1,29	(t)	CH ₂ CH ₃
	1,35	(d)	CH ₃ (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	2,28	(dd, J=11,5 et 17) ;	
	2,43	(dd, J=8 et 17) ;	CH ₂ en 3 de la furanone.
	3,36	(ddd, J=4,5/8/11,5)	CH en 4 de la furanone
10	3,67	(dq) ; 3,92 (dq)	CH ₂ CH ₃
	3,81	(q)	CH (-NH-CH(CH ₃)(Ph))
	5,79	(d, J=4,5)	CH en 5 de la furanone
	7,20 à 7,40	(m)	5H aromatique

Stade 5 : formation du sel de l'acide trichloroacétique du
15 diastéréoisomère cis (4S,5R)

Trichloroacétate de 4(S)[4α(R*),5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute 2,34 g d'acide trichloroacétique (99 %), sous
atmosphère inerte, à 20-25°C à 3,8 g du diastéréoisomère cis
20 obtenu au stade précédent dans 40 ml de tertbutylméthyléther.
On laisse 1 heure à 0-5°C et on obtient 5,58 g du produit
attendu.

$[\alpha_D] = -49^\circ$ (c = 0,9 % CH₃OH)

Stade 6 : hydrogénolyse

25 a) désalification (retour à l'amine libre)

4(S)[4α(R*),5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On mélange à 0-5°C, sous atmosphère inerte, 5,41 g de sel
trichloroacétique obtenu au stade précédent, 50 ml de cyclo-
30 hexane et 50 ml de solution saturée de bicarbonate de sodium,
agite jusqu'à dissolution, lave, extrait, sèche et évapore
sous pression réduite jusqu'à obtention de 3,18 g de produit
désalifié sous la forme d'une huile.

$[\alpha_D] = -93^\circ$ (c = 0,62 % CH₃OH)

35 On repurifie ce produit en mélangeant pendant 10 minutes
2,85 g de ce produit avec 30 ml de cyclohexane et 2,8 g de
silice. Après traitement on recueille 2,3 g d'huile incolore.

b) formation du chlorhydrate

chlorhydrate de 4(S)[4 α (R*),5 α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute, goutte à goutte, à 0-5°C, 4 ml d'acide chlorhydrique 2N dans l'éther isopropylique à 2 g du produit obtenu précédemment dans 40 ml d'éther isopropylique et maintient 15 minutes à cette température. On évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 2,29 g de chlorhydrate attendu.

c) hydrogénolyse

10 chlorhydrate de (4(S)-cis)-4-amino-5-éthoxy-dihydro-2(3H)-furanone

A une suspension de 2,29 g du chlorhydrate obtenu précédemment dans 40 ml de tétrahydrofurane on ajoute 1 ml d'eau puis 300 mg de palladium sur charbon à 10 %. On agite sous 15 1,5 bar d'hydrogène pendant 5 heures. Après filtration et rinçage avec le mélange tétrahydrofurane/eau on évapore sous pression réduite à 45°C. On obtient 1,40 g de produit attendu.

$[\alpha_D] = -87^{\circ}4$ (c=1 % CH₃OH)

1,22	(t)	CH ₂ CH ₃
20 2,58	(dd, J=8 et 17,5) ;	
2,70	(dd, J=8 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
4,14	(dt, J=5,5 et 8)	CH en 4 de la furanone
3,61 à 3,9	(m)	CH ₂ CH ₃
5,71	(d, J=5,5)	CH en 5 de la furanone
25 8,69	(sl)	3H mobiles

Stade 7 : Formation du carbamate d'allyle

(2R-cis) (2-éthoxy-tétrahydro-5-oxo-3-furanyl)-carbamate de 2-propenyl

On ajoute à +5°C, sous atmosphère inerte 1 ml de 30 chloroformiate d'allyle à 99 % puis 2 ml de pyridine à 1,3 g du produit obtenu au stade précédent dans 50 ml de dichlorométhane, agite une heure 40 à cette température puis ajoute 0,3 ml de chloroformiate d'allyle et 0,6 ml de pyridine. On agite 16 heures à température ambiante verse dans l'eau, 35 extrait avec du dichlorométhane, lave, sèche, évapore sous pression réduite jusqu'à obtention de 1,62 g de produit brut que l'on recristallise dans de l'éther isopropylique. On obtient 1,34 g de produit attendu.

$[\alpha_D] = -52,4^\circ$ (c=1% CH₂Cl₂)

	1,26	(t)	CH ₂ CH ₃
	2,47	(dd, J=10 et 17,5) ;	
	2,84	(dd, J=8,5 et 17,5) ;	CH ₂ en 3 de la furanone
5	3,67	(dq) et 3,92 (dq)	CH ₂ CH ₃
	4,55	(m)	CH en 4 de la furanone
	4,59	(dl)	CH ₂ -CH=CH ₂
	5,45	(d, J=5,5)	CH en 5 de la furanone
	5,25	(dq) et (5,33 (dq)	CH ₂ -CH=CH ₂
10	5,30	masqué	N-H
	5,93	(m)	CH ₂ -CH=CH ₂

EXEMPLE 3 : dichloroacétate de 4(S)[4α(S*),5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl) amino]-2(3H)-furanone

Stade 1 : Addition de Michael

15 4(R*) dihydro-5-éthoxy-4[(1-phényléthyl) amino]-2(3H)-furanone

On ajoute en 1 h 30 environ sous agitation et atmosphère d'azote en maintenant la température à 0±2°C, 20 ml de R(+)-1-phényléthylamine (19,06 g) à une solution de 20 g d'éthoxyfuranone racémique dans 156,8 ml d'isopropanol et
20 3,2 ml d'eau et agite 24 heures à cette température.

Stade 2 : Dédoublément des deux diastéréoisomères trans : obtention du diastéréoisomère trans (4S,5S)

trichloroacétate de 4(S)[4α(S*),5β]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl) amino]-2(3H)-furanone

25 On ajoute à la solution précédente (le produit n'est pas isolé) la solution constituée de 25,55 g d'acide trichloroacétique dans 39,2 ml d'isopropanol et 0,8 ml d'eau déminéralisée, laisse la température évoluer à 20-22°C, et observe la cristallisation du sel après la fin de l'introduction.

30 Cette suspension est maintenue pendant 24 heures à 20±2°C, puis le produit est essoré et lavé avec de l'isopropanol à 2 % d'eau. On obtient 18 g du produit attendu.

	1,15	(t)	O-CH ₂ -CH ₃
	1,75	(d, J=7)	Ph-CH(CH ₃)-N
35	2,78	(dd, J=8,5 et 18,5) ;	CH ₂ en 3
	3,05	(dd, J=4 et 18,5) ;	
	3,43	(ddd, J=2,4 et 8,5) ;	H ₄
	3,59 (dq) 1H,	3,79 (dq) 1H ;	O-CH ₂ -CH ₃

4,29	(q, J=7) ;	Ph-CH(CH ₃)-N
5,77	(d, J=1,5) ;	H ₅
7,42 à 7,57	(5H) ;	H aromatiques
9,80	large ;	H mobile.

5 **Stade 3** : épimérisation : obtention du diastéréoisomère (4S,5R)

4(S) [4α(S*), 5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

On ajoute sous azote, en maintenant la température à 20±2°C, 45 ml d'acide méthane sulfonique dans une suspension de 50 g du trichloroacétate (4S,5S) obtenu au stade précédent dans 150 ml de toluène, maintient pendant 2 heures à 20±2°C et après avoir abaissé la température à 0+5°C, ajoute 111 ml de triéthylamine en 1 h 30. Après une série de lavage, extraction et séchage, on obtient 400 ml d'une solution contenant un mélange 85/15 d'isomère cis/trans.

Stade 4 : formation du sel de l'acide dichloroacétique du diastéréoisomère cis (4S,5R)

dichloroacétate de 4(S) [4α(S*), 5α]-dihydro-5-éthoxy-4-[(1-phényléthyl)amino]-2(3H)-furanone

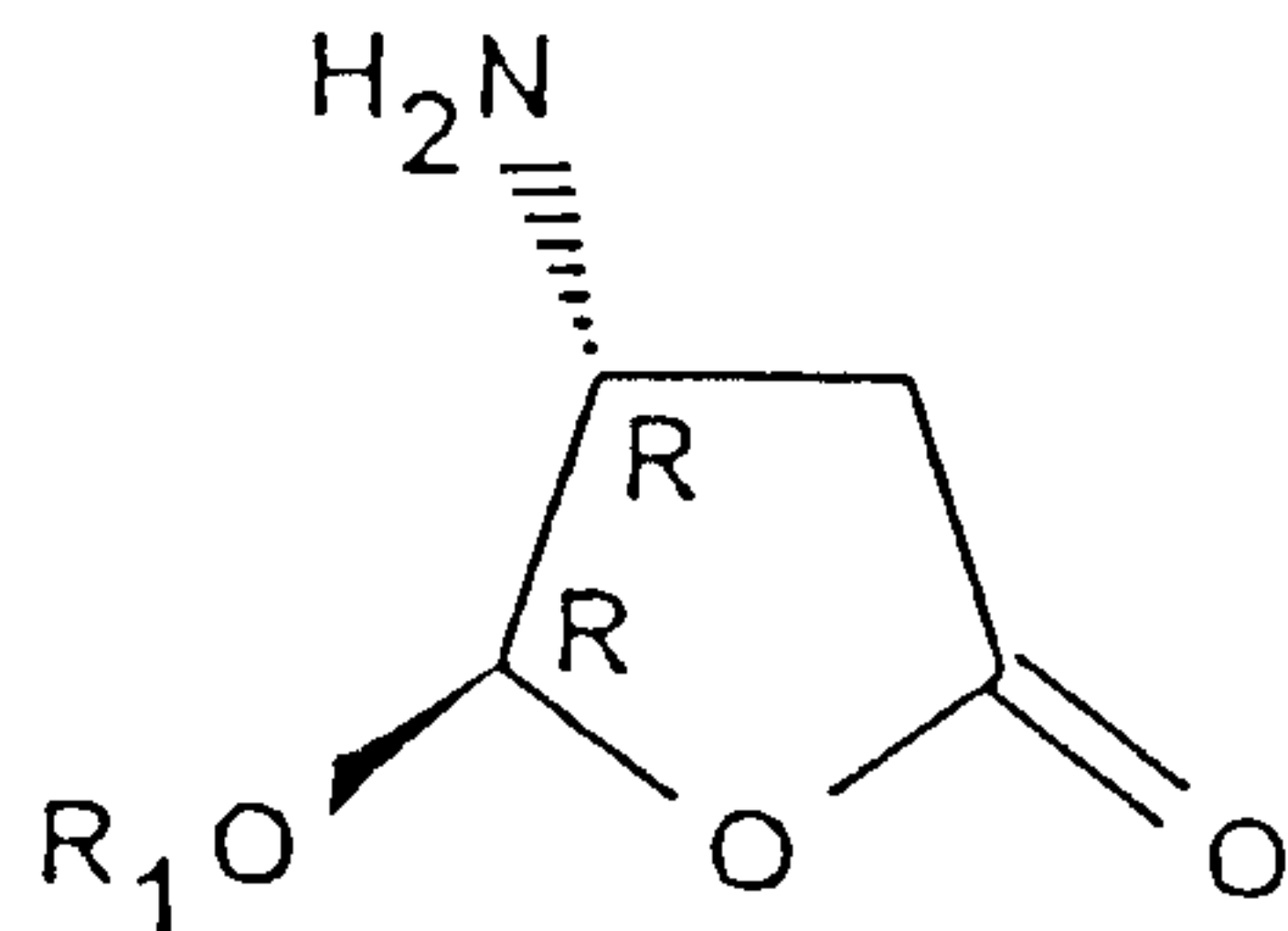
On ajoute 10 ml d'acide dichloroacétique à 400 ml de la solution précédente, concentre à 6 volumes, observe la cristallisation, et maintient sous agitation à 20±2°C pendant 2 heures sous azote. Après lavage avec du toluène, on obtient 32,8 g de produit attendu.

1,21	(t)	O-CH ₂ -CH ₃
1,72	(d, J=6,5)	Ph-CH(CH ₃)-N
2,77	(dd, J=8,5 et 17) ;	CH ₂ en 3
2,97	(dd, J=11 et 17) ;	
30 3,76	(m) ;	H ₄
3,34 (dq), 3,66 (dq) ;		O-CH ₂ -CH ₃
4,27	(q, J=6,5) ;	Ph-CH(CH ₃)-N
4,88	(d, J=5) ;	H ₅
5,95 (s) ;		CHCl ₂
35 7,42 (m) 3H, 7,51 (m) 2H ;		H aromatiques.
9,79 (sl)		2H mobiles.

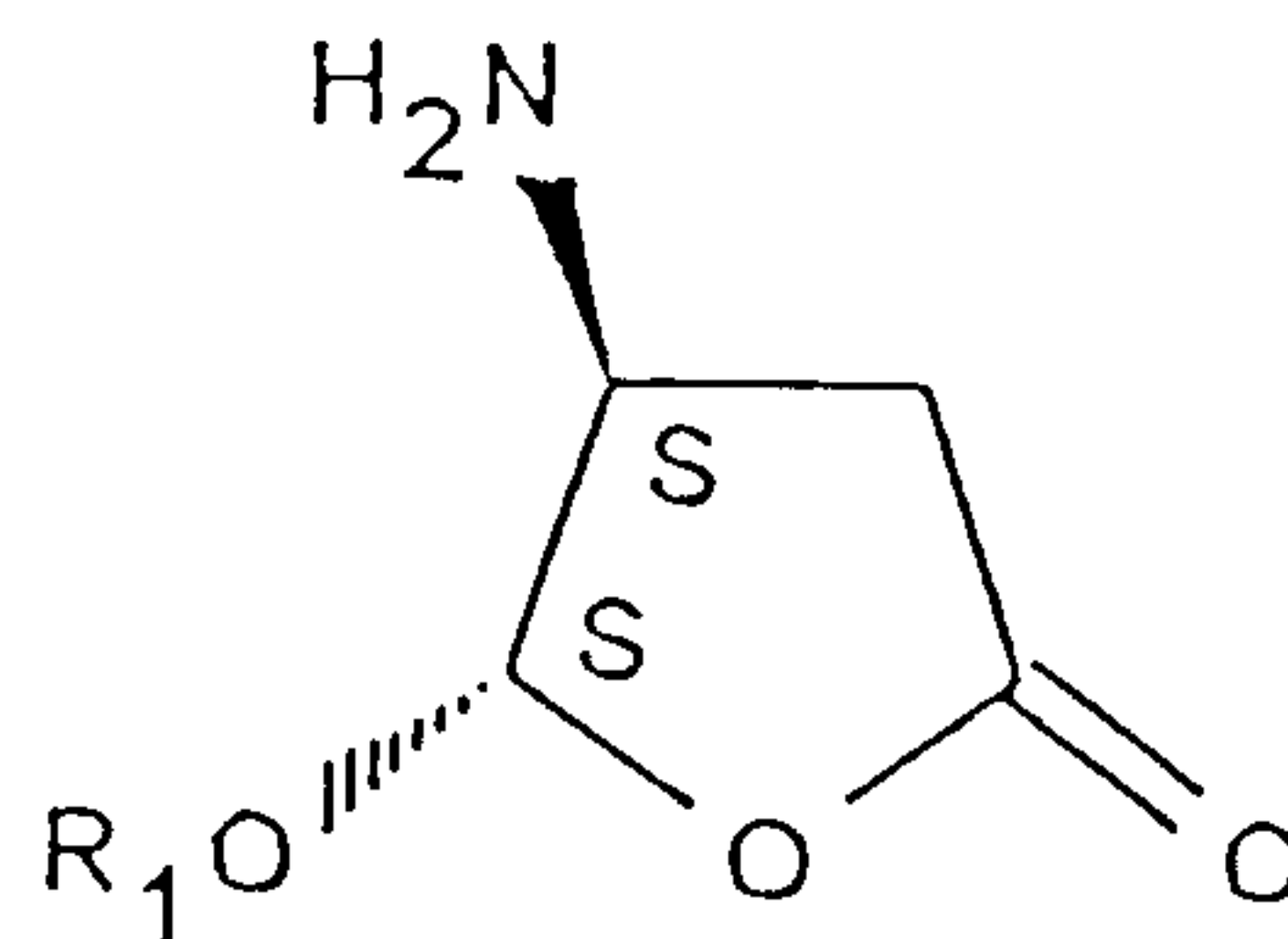
REVENDICATIONS

1) Un composé de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd)

5

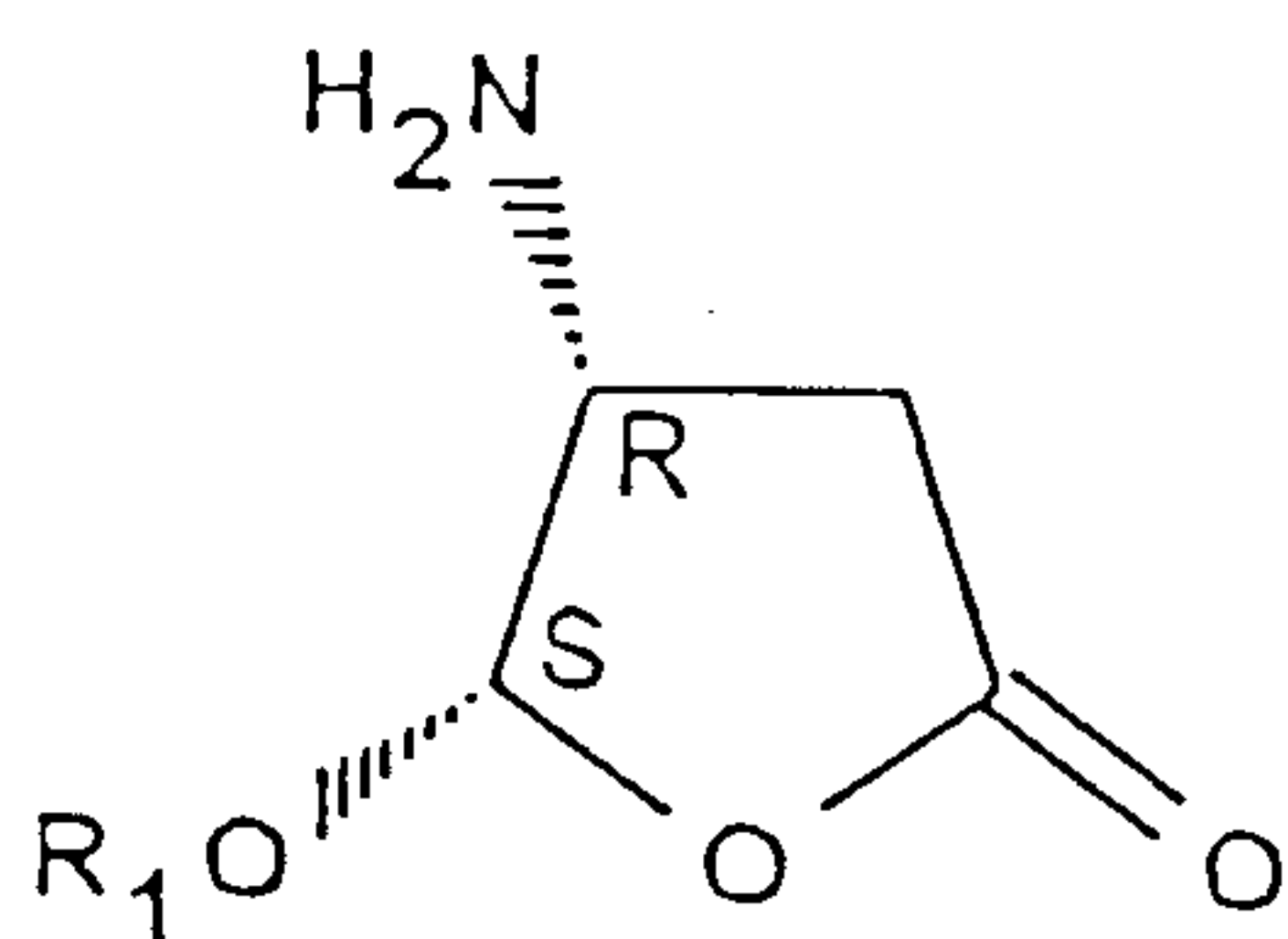


(IVa)

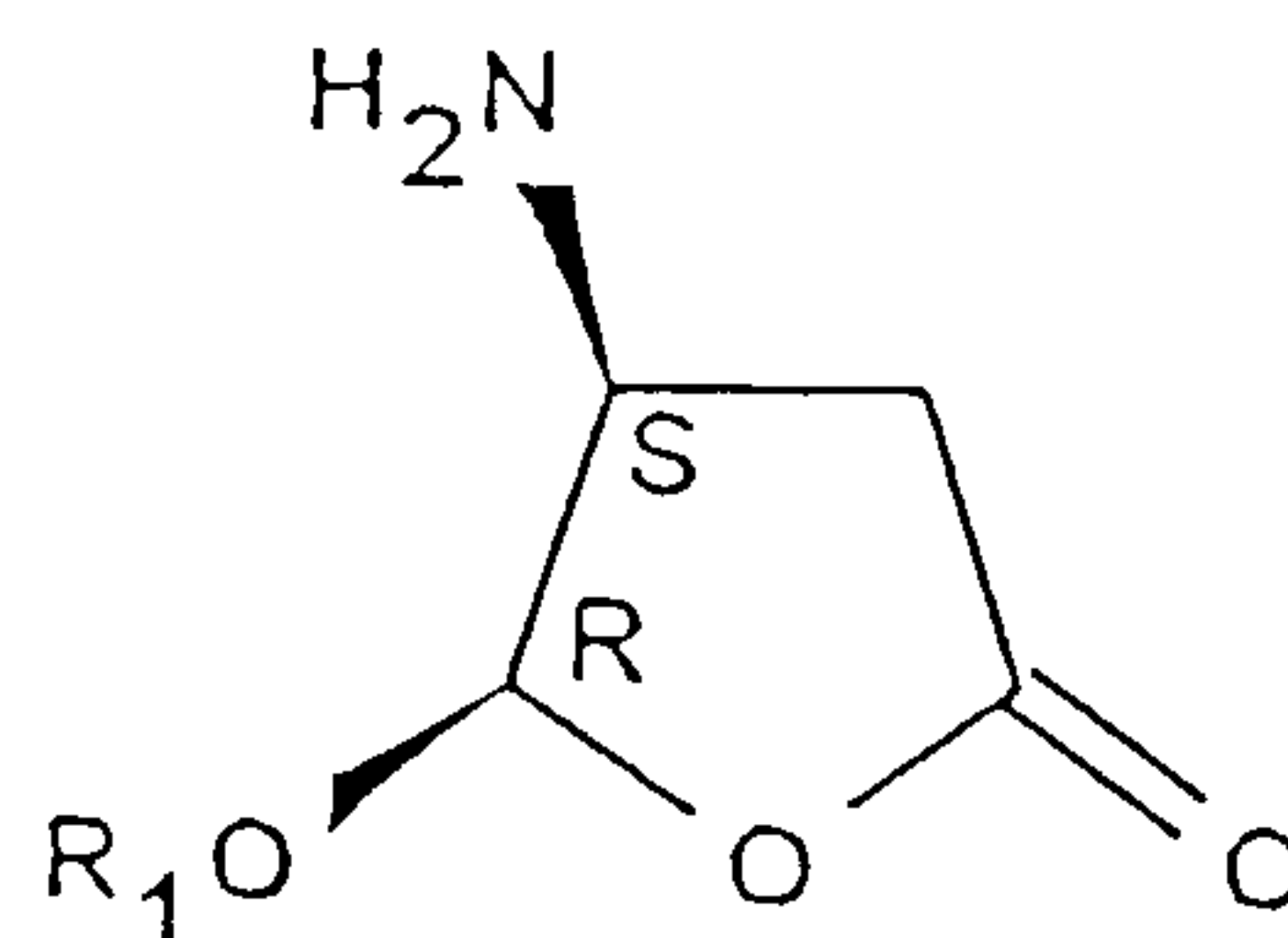


(IVb)

10



(IVc)



(IVd)

15

20

dans lequel R_1 est un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupement phénylalkyle renfermant de 7 à 11 atomes de carbone, ou un de ses sels d'addition avec des acides.

25

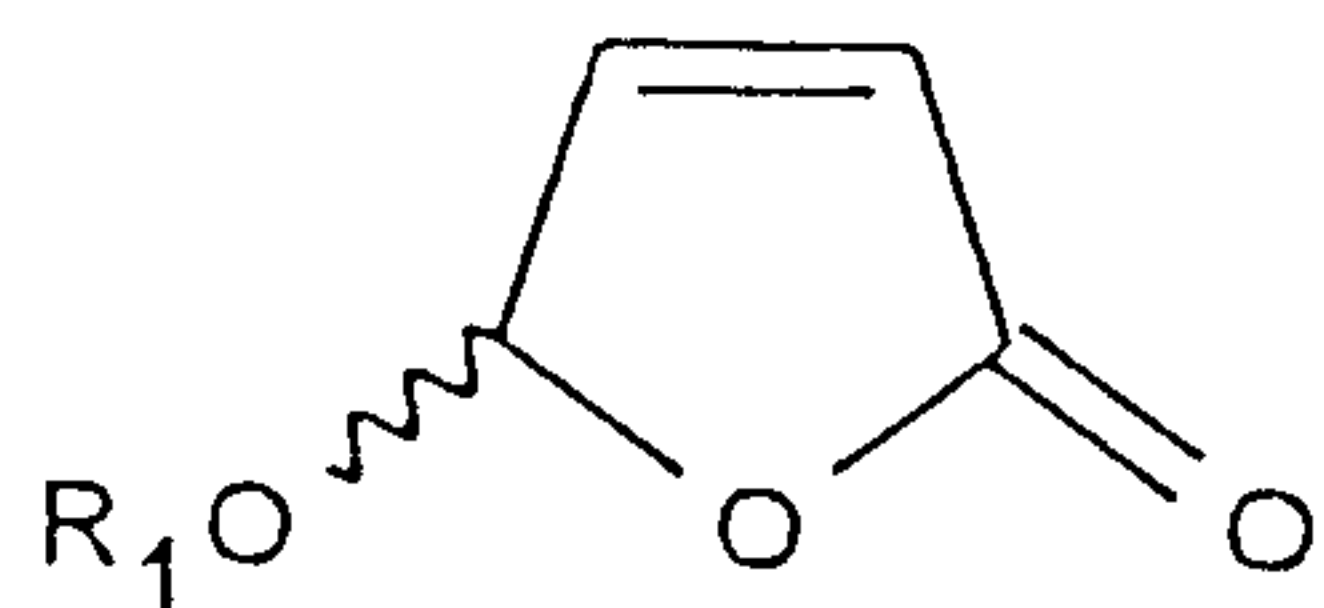
2) Composé de formule (IVd) telle que définie à la revendication 1, ou un de ses sels d'addition avec des acides.

3) Composé de formule (IVd) selon la revendication 2 dans laquelle R_1 est un groupement éthyle, ou un de ses sels d'addition avec des acides.

30

4) Procédé de préparation d'un composé de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) tel que défini à la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes:
 a) action d'une arylamine de formule $R_3R_4CHNH_2$ dans laquelle R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone et R_4 est un aryle sur l'alkyloxyfuranone racémique de formule (II) :

5

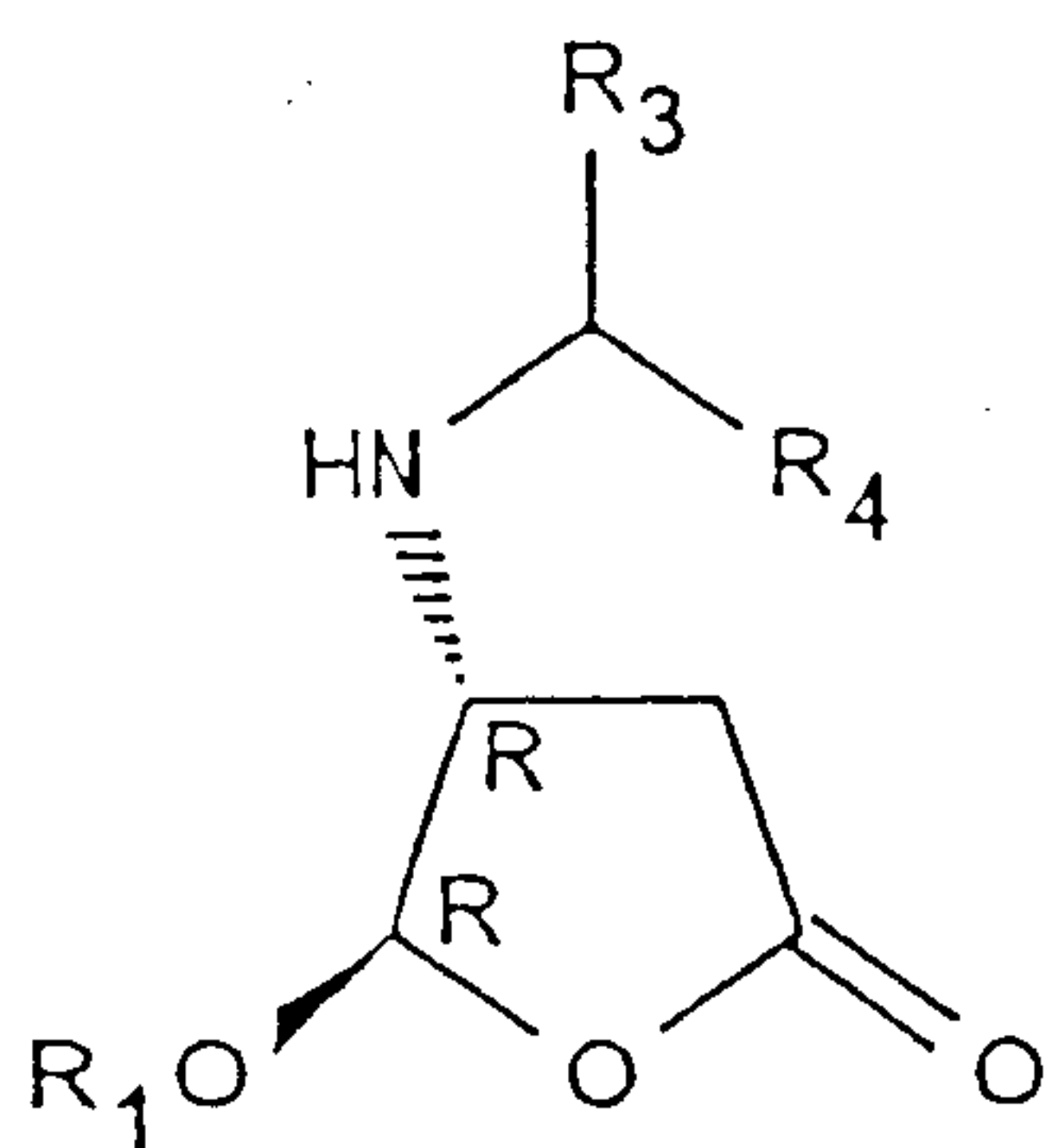


(II)

10

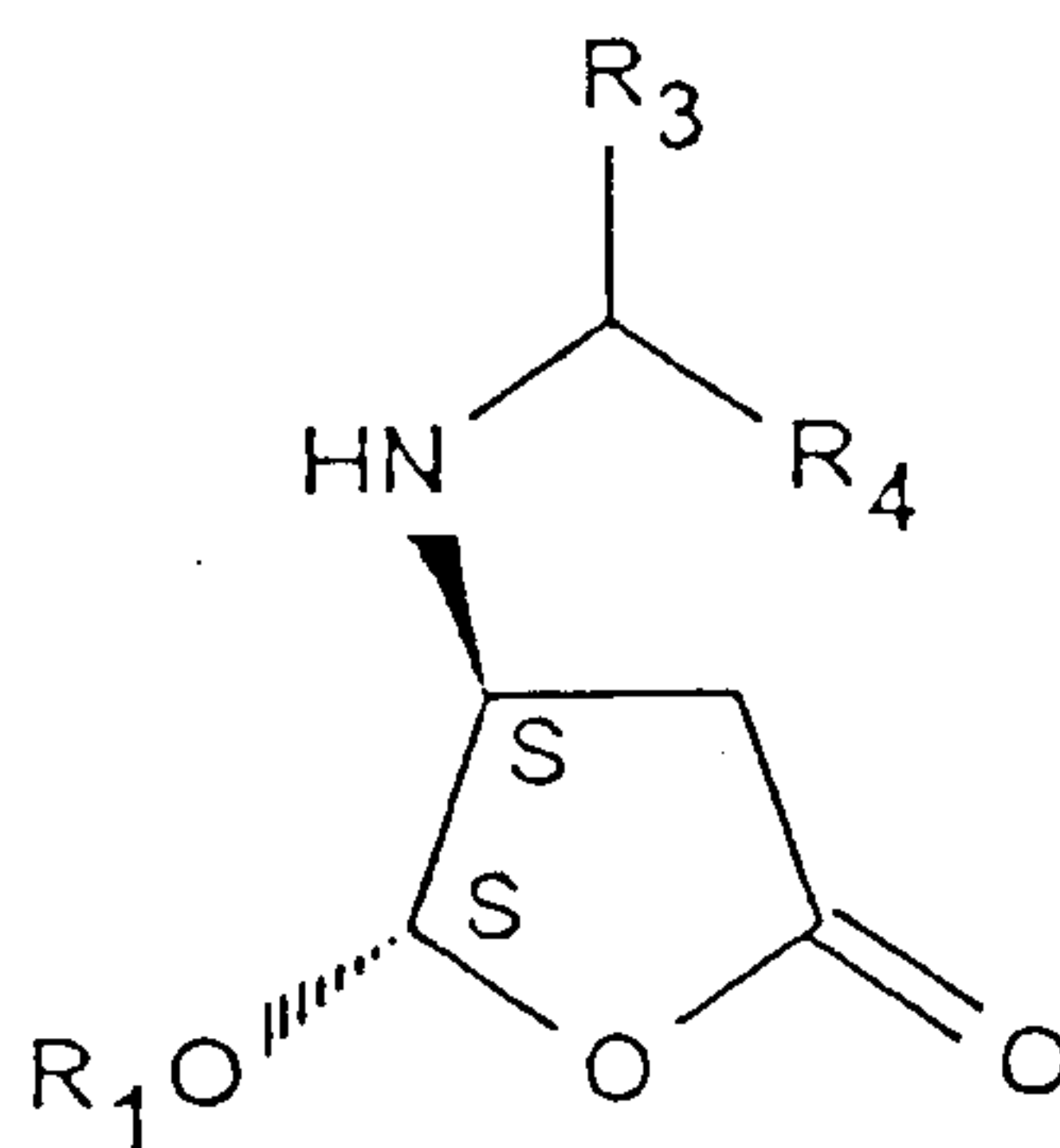
dans laquelle R_1 est un groupement alkyl renfermant de 1 à 4
 atomes de carbone, ou phénylalkyle renfermant de 7 à 11
 atomes de carbone, pour obtenir des composés isomères trans (4R, 5R) et (4S, 5S)
 respectivement de formules (IIIa) et (IIIb)

15



(IIIa)

20



(IIIb)

qui ensuite

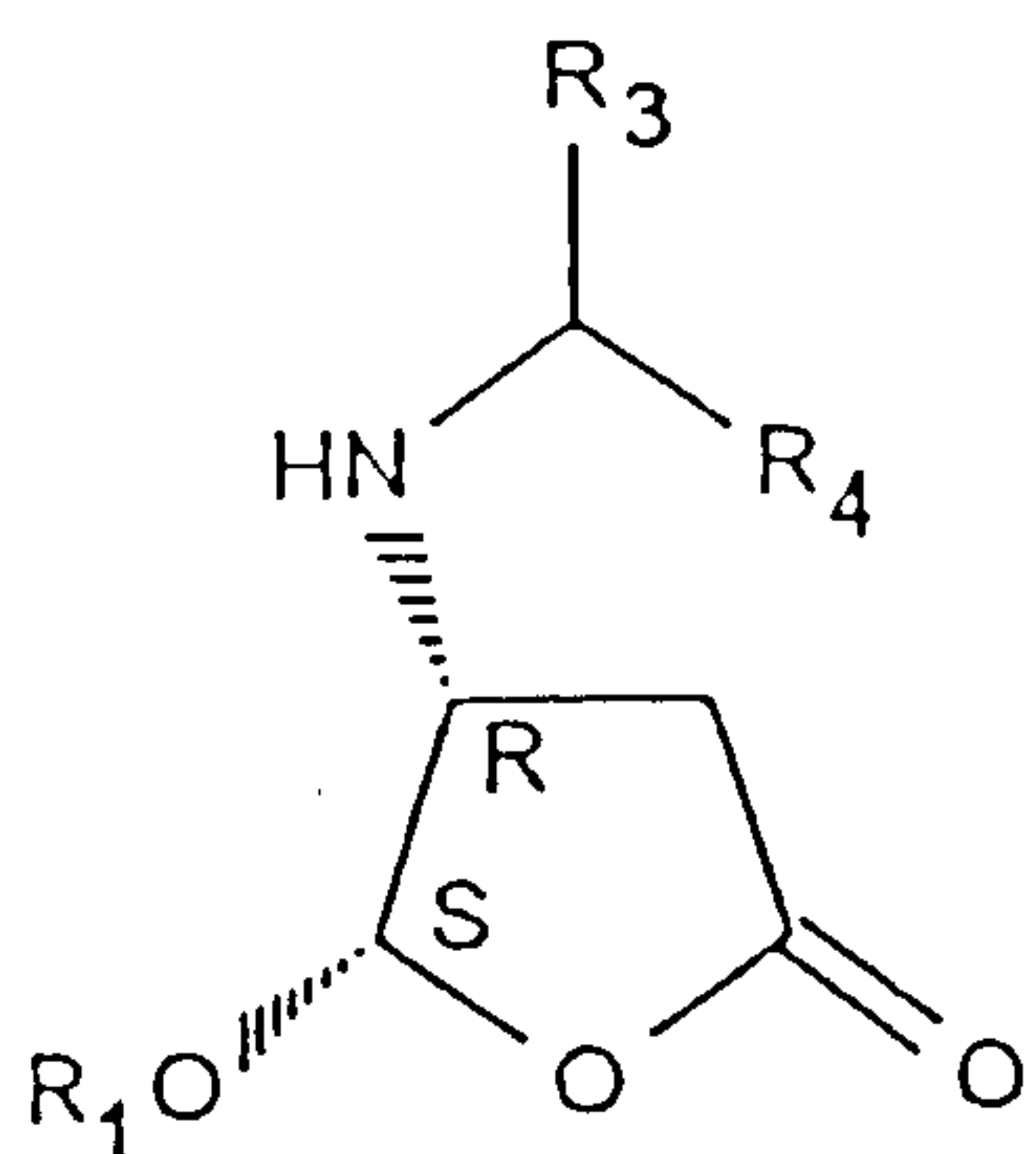
25

- sont séparés par cristallisation en effectuant, le cas
 échéant, une ou plusieurs réactions de salification,
 - ou, lorsque R_3 est un atome d'hydrogène, sont dédoublés par
 action d'un acide optiquement actif,

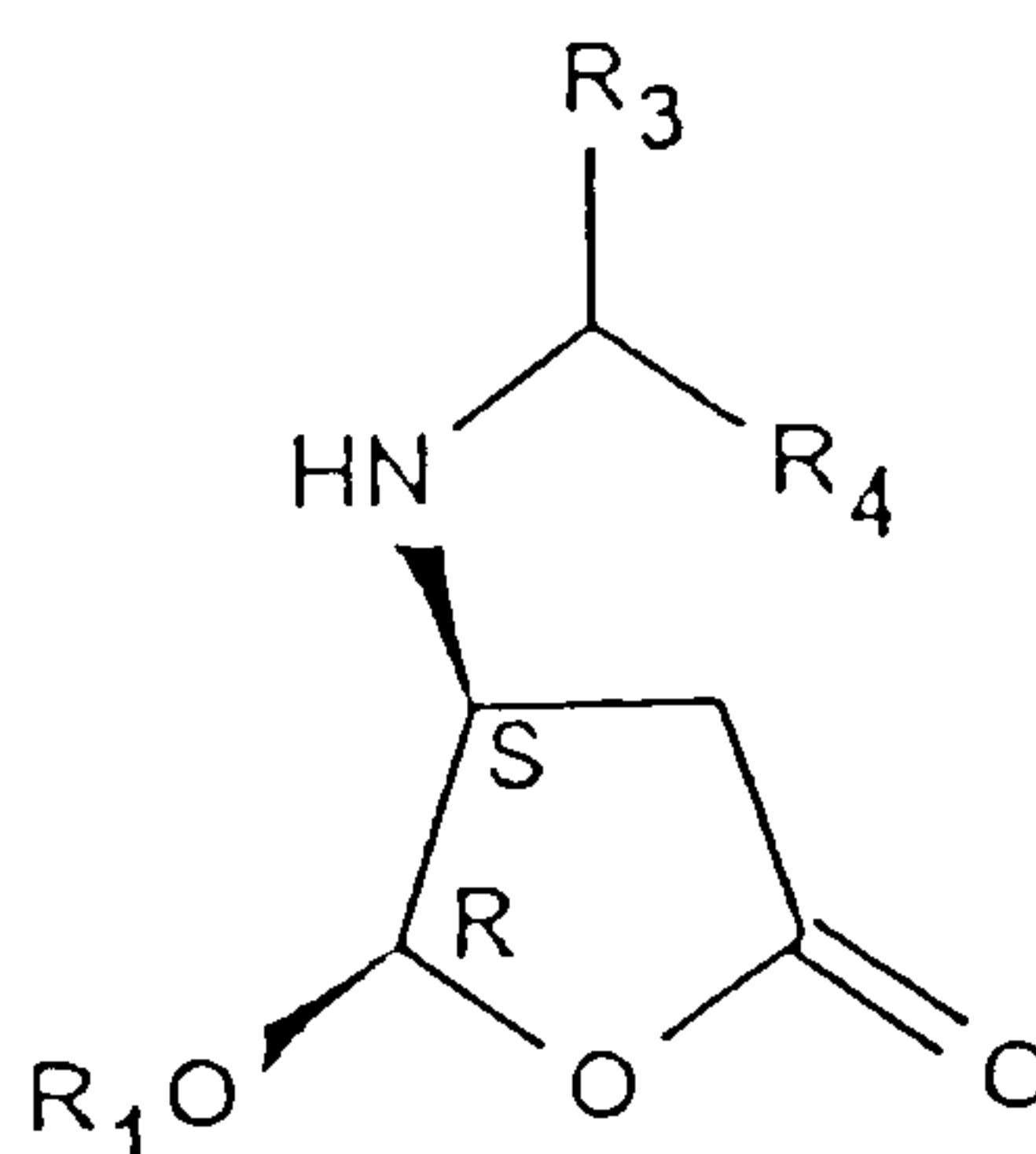
30

b) le cas échéant, réaction d'épimérisation du composé de
 formule (IIIa) ou (IIIb), salifié ou non salifié, en présence
 d'un acide, afin d'obtenir des composés isomères cis (4R,5S)
 ou (4S,5R) de formule (IIIc) ou (IIId), qui sont le cas
 échéant salifiés,

5



(IIIc)



(IIIId)

10

suivi par

15

c) réaction d'hydrogénolyse,
 - soit sur l'isomère trans (4R,5R) ou (4S,5S) de formule (IIIa) ou (IIIb), salifié ou non salifié, afin d'obtenir le composé de formule (IVa) ou (IVb) sous la forme de l'isomère trans (4R,5R) ou (4S,5S), qui est le cas échéant salifié,

20

- soit sur l'isomère cis (4R,5S) ou (4S,5R) de formule (IIIc) ou (IIIId), salifié ou non salifié, afin d'obtenir le composé de formule (IVc) ou (IVd) sous la forme de l'isomère cis (4R,5S) ou (4S,5R), qui est le cas échéant salifié.

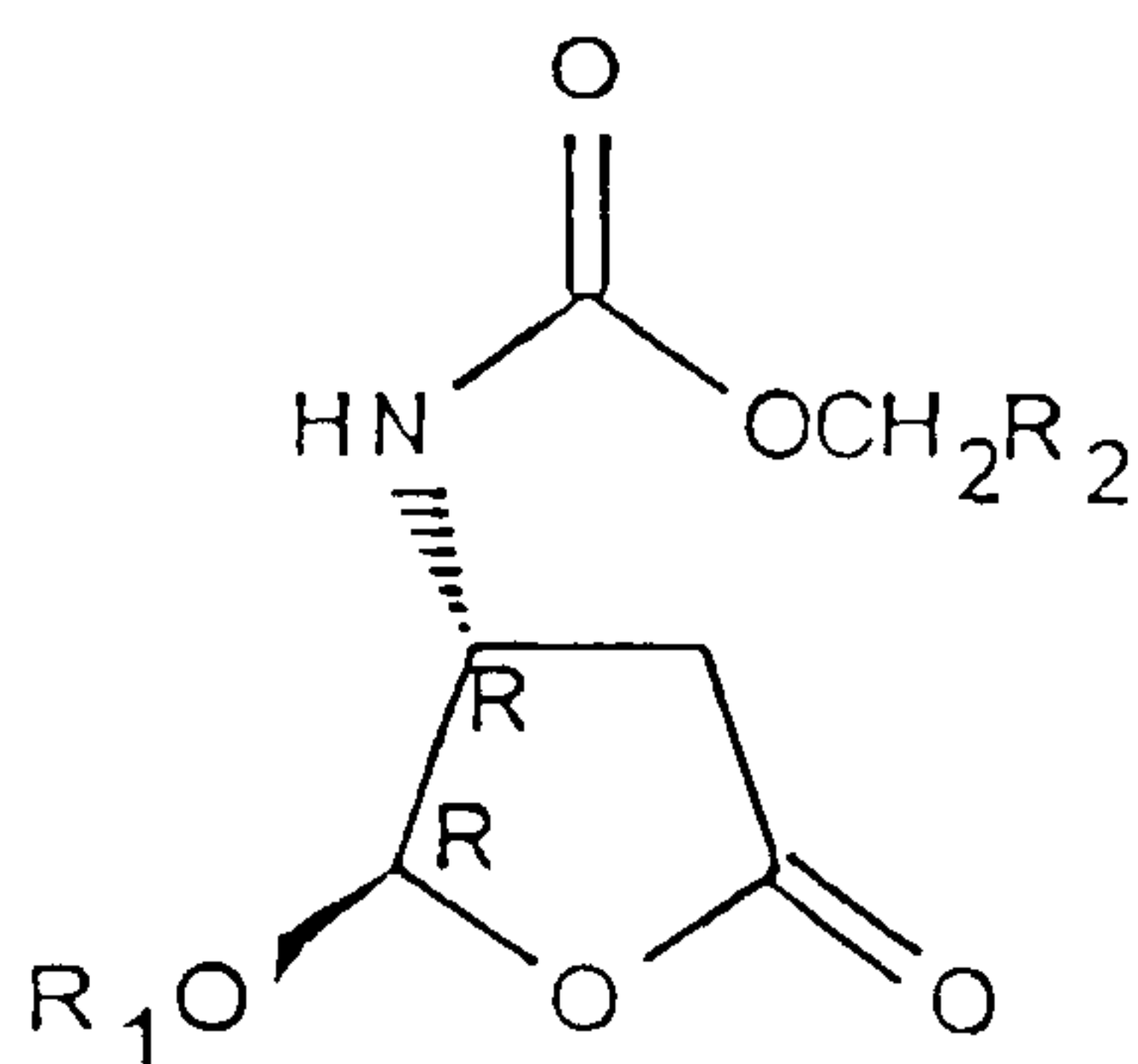
25

5) Procédé de préparation d'un composé de formule (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id) tel que défini ci-après, caractérisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule (IVa), (IVb), (IVc) ou (IVd) telle que définie dans la revendication 4, salifiée ou non salifiée avec du chloroformiate de formule $\text{Cl-CO-O-CH}_2\text{-R}_2$, R_2 représentant un radical t-butyl, (C₂-C₄)-alkényle, (C₂-C₄)-alkynyle ou phényle, afin d'obtenir le composé de formule (Ia), (Ib), (Ic) ou (Id), respectivement sous la forme des diastéréoisomères trans (4R, 5R), (4S, 5S) ou cis (4R, 5S), (4S, 5R), qui le cas échéant est salifié,

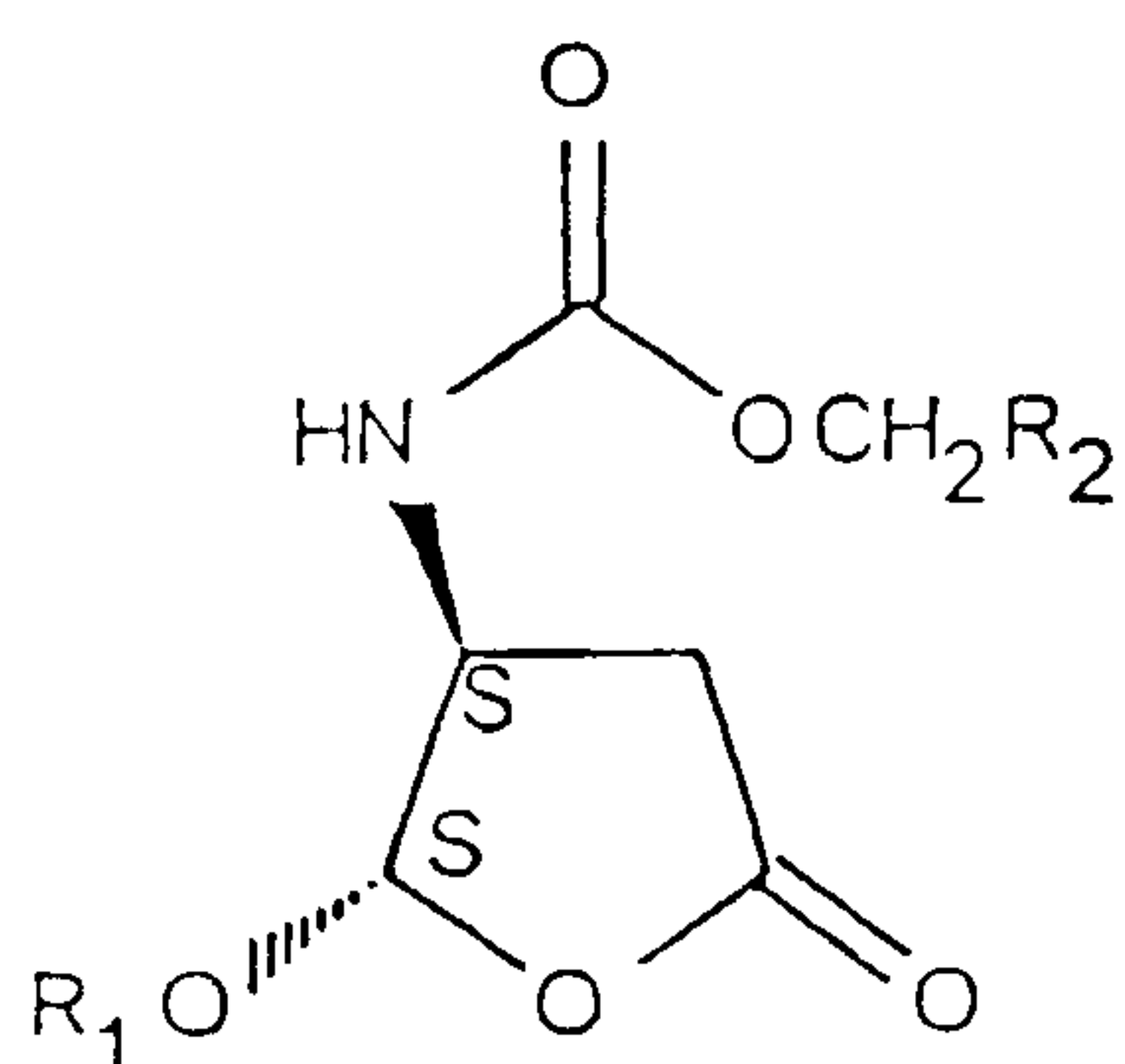
30

27

5

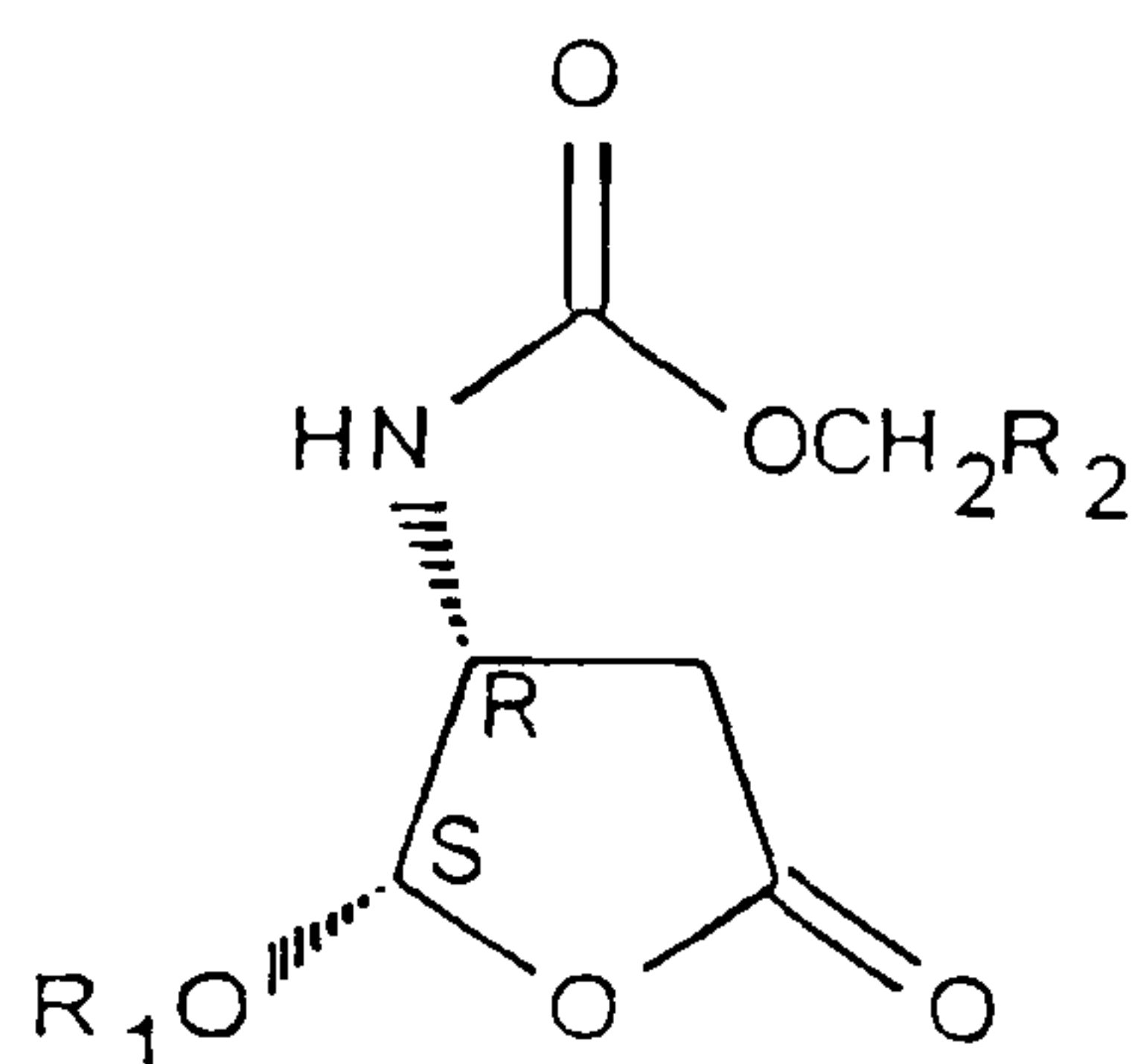


(Ia)

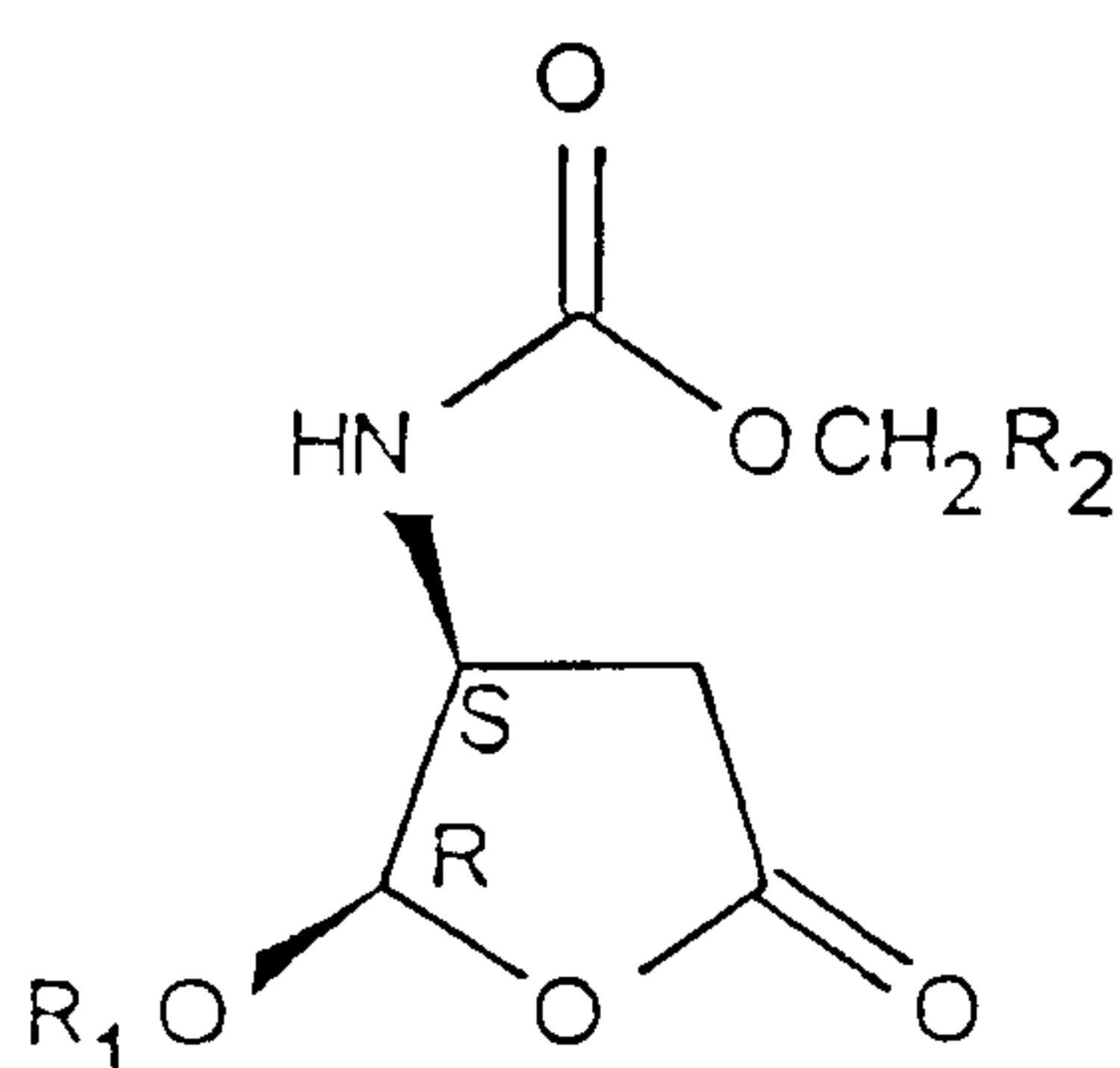


(Ib)

10



(Ic)



(Id)

15

20

6) Procédé selon la revendication 4 caractérisé en ce que la séparation par cristallisation des composés de formules (IIIa) et (IIIb) telles que définies à la revendication 4, s'effectue :

a) par action d'acide trichloroacétique, afin d'obtenir le sel correspondant de formule (IIIa) ou (IIIb),

25

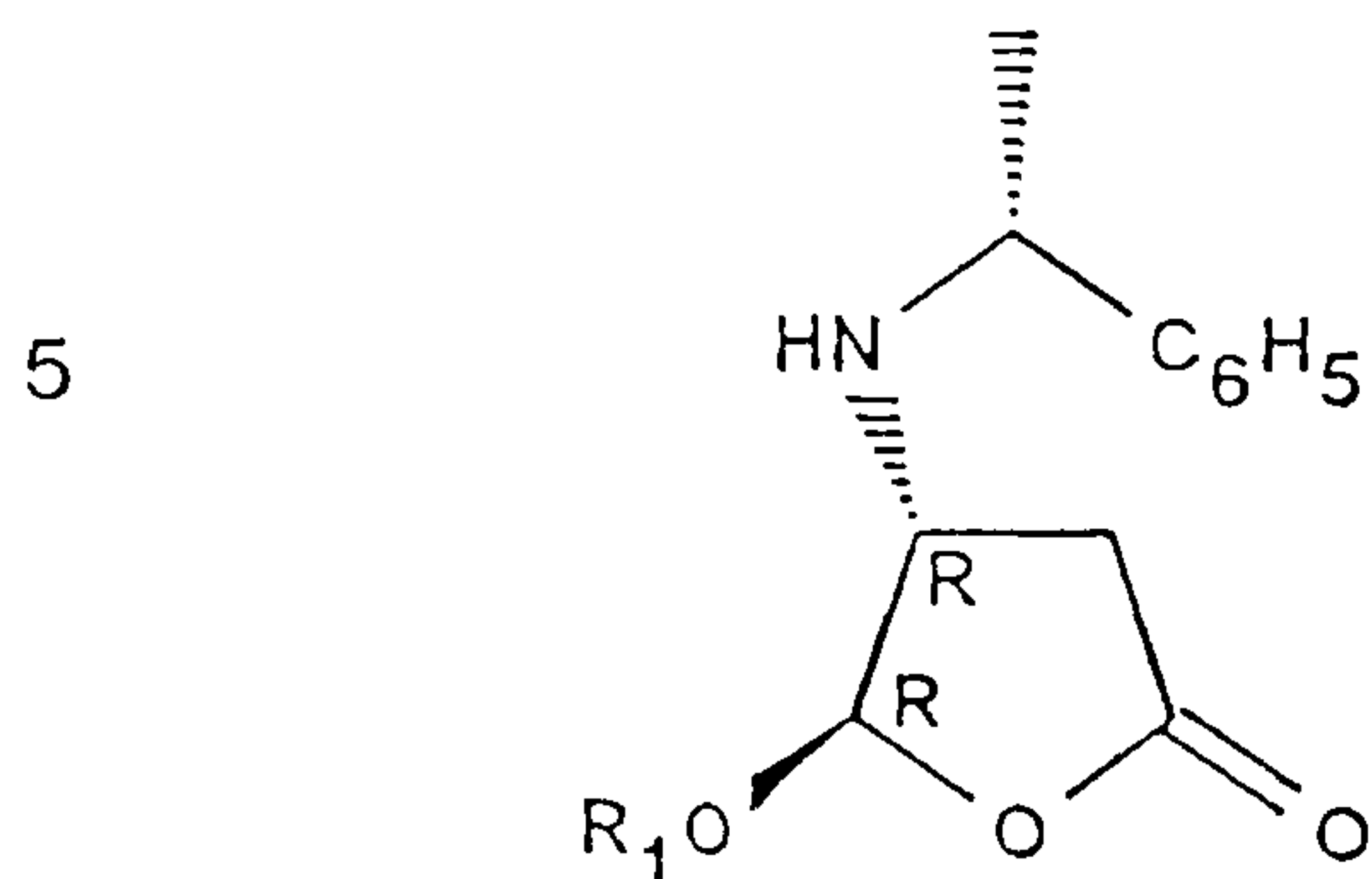
b) puis par action d'acide monochloroacétique sur les liqueurs mères afin d'obtenir le sel correspondant à l'autre diastéréoisomère de formule (IIIa) ou (IIIb).

30

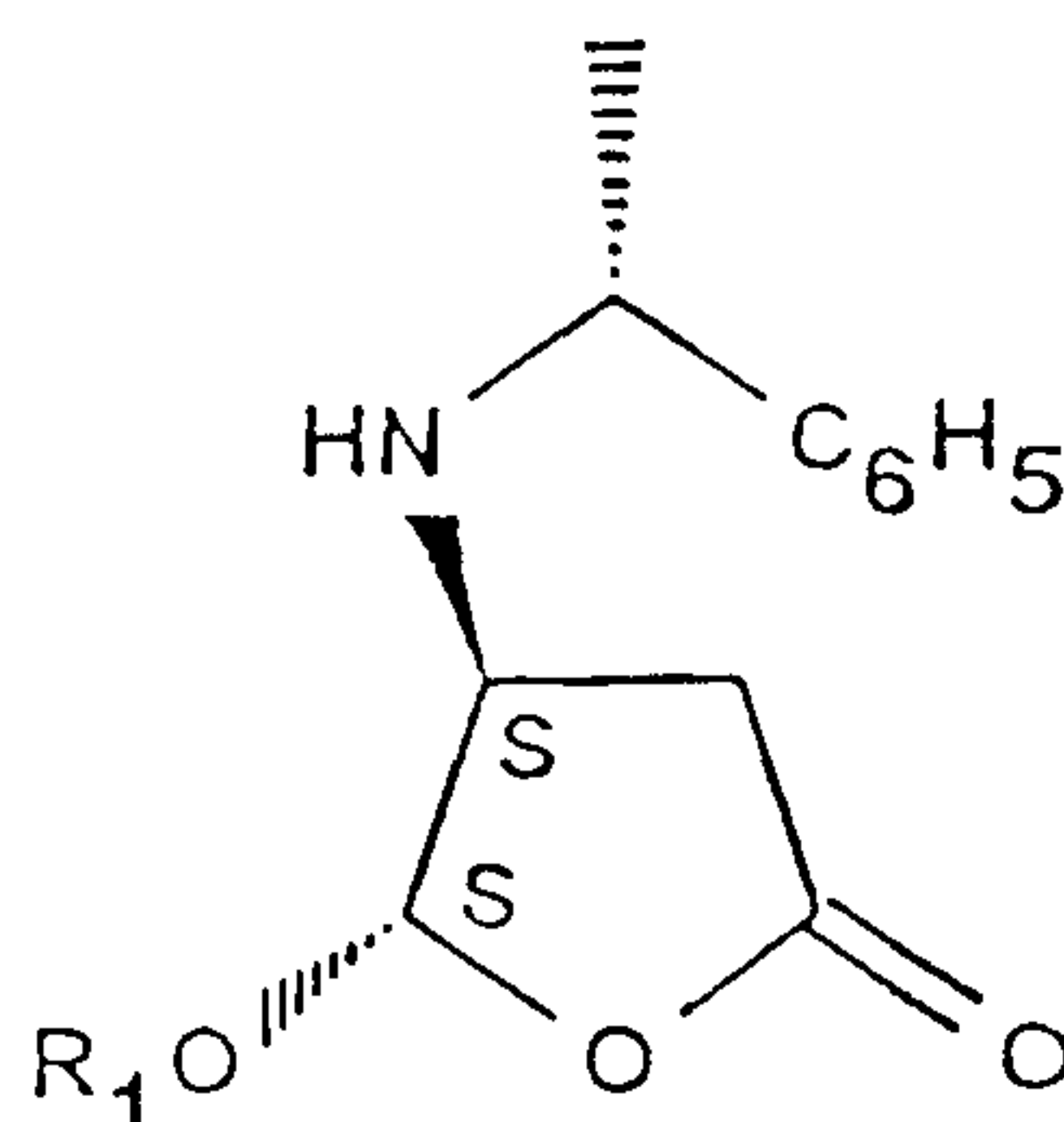
7) Procédé de préparation d'un composé de formule (IVd) tel que défini à la revendication 2 ou d'un composé de formule (Id) tel que défini à la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

a) action de la phényléthylamine R sur le composé de formule (II), tel que défini dans la revendication 4, afin d'obtenir les composés de formules (III'a) et

(III'b) suivants :



(III'a)



(III'b)

10

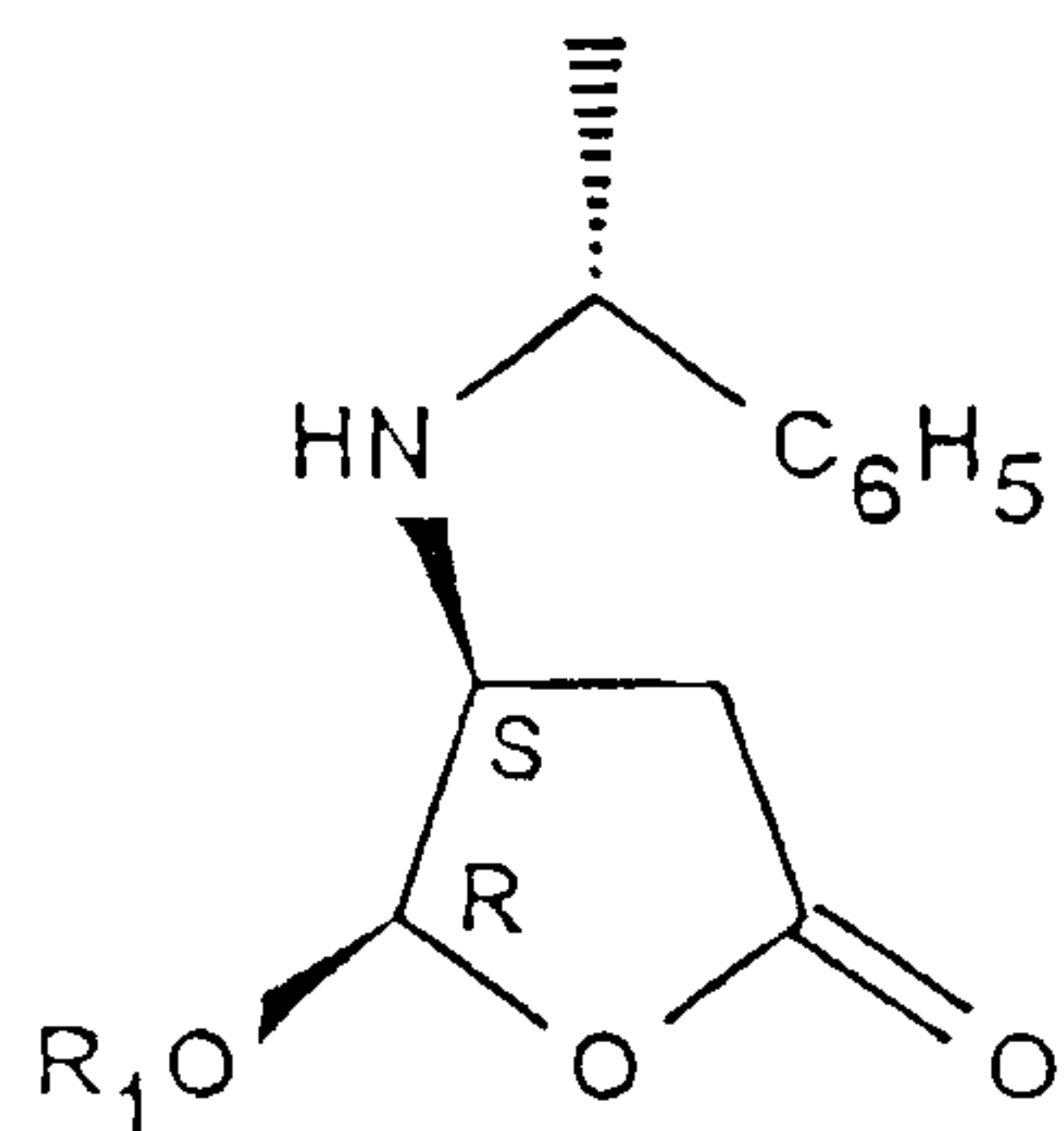
15

20

b) dédoublement des stéréoisomères trans de formules (III'a) et (III'b) par action d'acide trichloroacétique afin d'obtenir le stéréoisomère (III'b) (4S,5S) sous forme de sel d'acide trichloroacétique puis par action d'acide monochloroacétique, afin d'obtenir le stéréoisomère (III'a) (4R,5R) sous forme de sel d'acide monochloroacétique,

c) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,

d) réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III'b) en présence d'un acide afin d'obtenir un stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd) :



(III'd)

30

e) le cas échéant cristallisation après salification par action d'acide monochloroacétique ou dichloroacétique,
 f) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,
 g) le cas échéant recristallisation après salification,

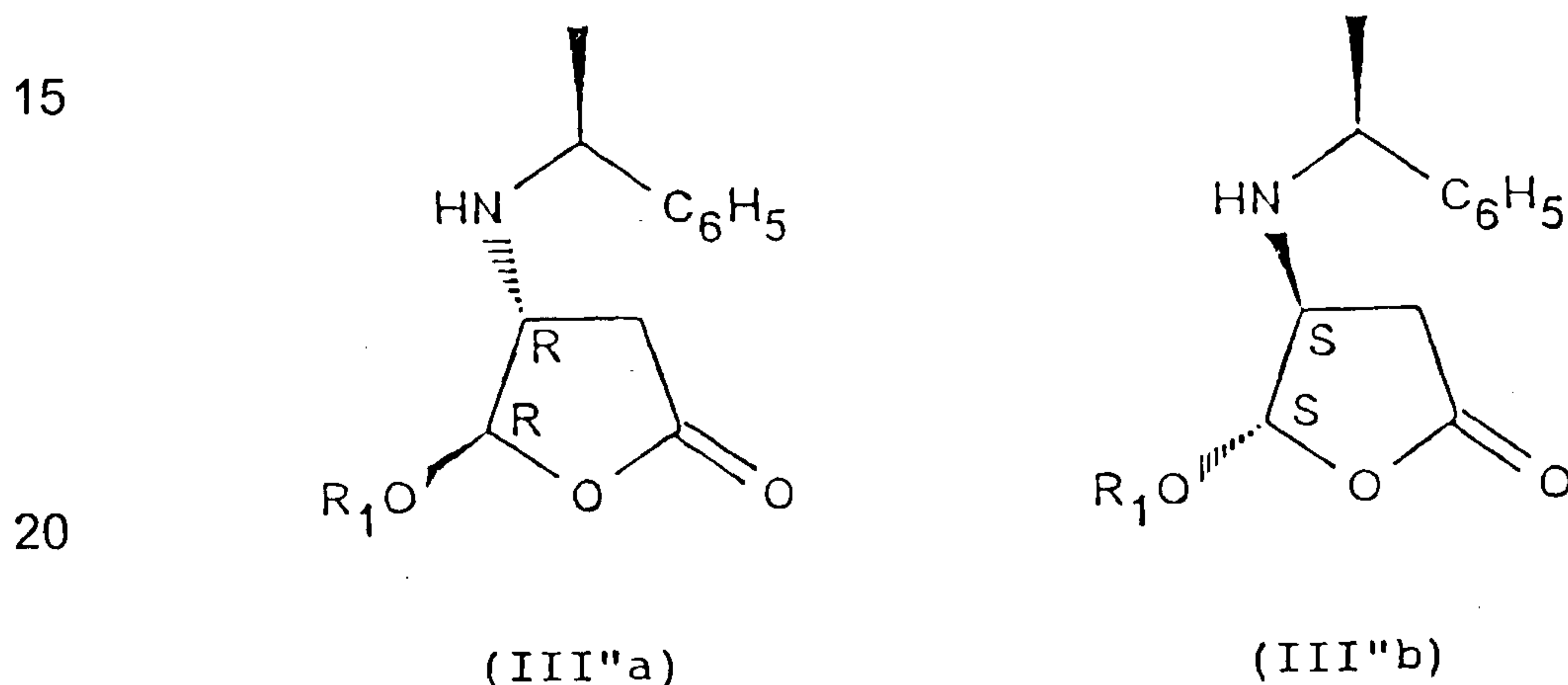
29

h) hydrogénolyse du stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd), afin d'obtenir le composé de formule (IVd) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R),

5 i) le cas échéant action du chloroformiate d'allyle sur le composé de formule (IVd) afin d'obtenir le composé de formule (Id) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R) avec R2 représentant $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

8) Procédé de préparation d'un composé de formule (IVd) tel que défini à la revendication 2 ou d'un composé de formule (Id) tel que défini à la revendication 5, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes suivantes :

10 a) action de la phényléthylamine S sur le composé de formule (II) tel que défini à la revendication 4, afin d'obtenir les composés de formules (III"a) et (III"b) suivants :

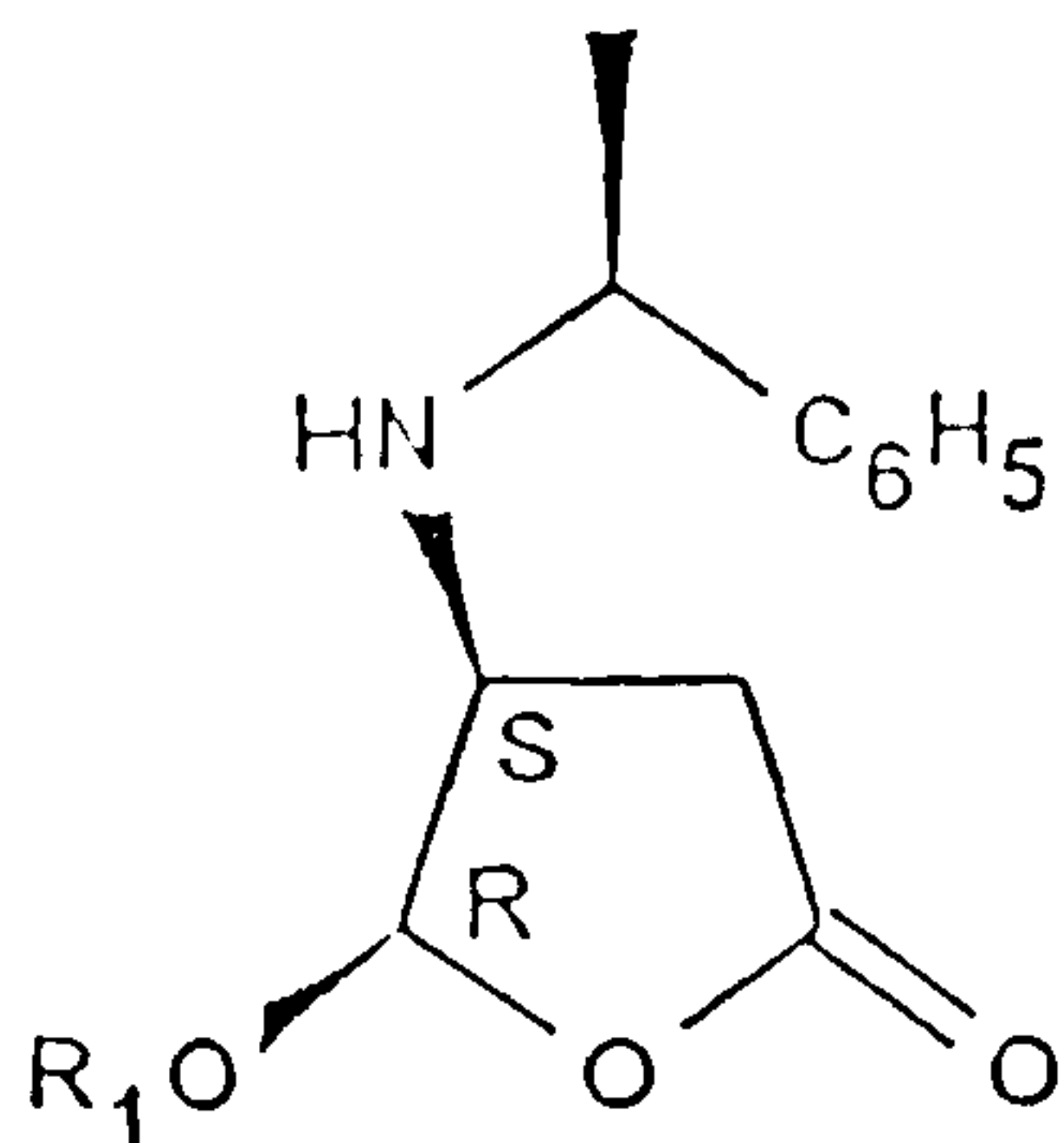


25 b) dédoublement des stéréoisomères trans de formules (III"a) et (III"b) par action d'acide trichloroacétique afin d'obtenir le stéréoisomère (III"a) (4R,5R) sous forme de sel d'acide trichloroacétique puis par action d'acide monochloroacétique, afin d'obtenir le stéréoisomère (III"b) (4S,5S) sous forme de sel d'acide monochloroacétique,

30 c) le cas échéant désalification par action d'une base,

d) réaction d'épimérisation du stéréoisomère (4S,5S) de formule (III"b) en présence d'un acide afin d'obtenir le stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III"d) :

5



(III'd)

- 10 e) le cas échéant cristallisation après salification par action d'un acide,
- f) le cas échéant retour à l'amine libre par action d'une base,
- g) le cas échéant recristallisation après salification,
- 15 h) hydrogénolyse du stéréoisomère cis (4S,5R) de formule (III'd), afin d'obtenir le composé de formule (IVd) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R)
- i) le cas échéant action du chloroformiate d'allyle sur le composé de formule (IVd) afin d'obtenir le composé de formule (Id) sous la forme du diastéréoisomère cis (4S,5R), R₂ représentant un radical -CH=CH₂.
- 20 9) Procédé tel que défini dans la revendication 8, caractérisé en ce que l'acide utilisé à l'étape e) est l'acide monochloroacétique ou dichloroacétique.
- 10) Procédé tel que défini à l'une quelconque des revendications 4 et 6 à 9, caractérisé en ce que l'addition de l'amine sur le composé de formule (II) tel que défini à la revendication 4, s'effectue dans le diméthylformamide ou l'isopropanol aqueux.
- 11) Procédé tel que défini à l'une quelconque des revendications 4 et 6 à 9, caractérisé en ce que la réaction d'épimérisation s'effectue avec la tétrachlorure d'étain ou l'acide méthane sulfonique.
- 30

12) Procédé tel que défini à l'une quelconque des revendications 4 et 6 à 9, caractérisé en ce que R_1 est un radical éthyle.

13) Procédé tel que défini à la revendication 8, caractérisé en ce que le 5 dédoublement des stéréoisomères trans avec l'acide trichloroacétique (étape b) s'effectue dans l'isopropanol aqueux.

14) Procédé tel que défini à la revendication 8, caractérisé en ce que la réaction 10 d'épimérisation du stéréoisomère (4S, 5S) de formule (III''b) à l'étape d) s'effectue en présence d'acide méthane sulfonique dans le toluène.

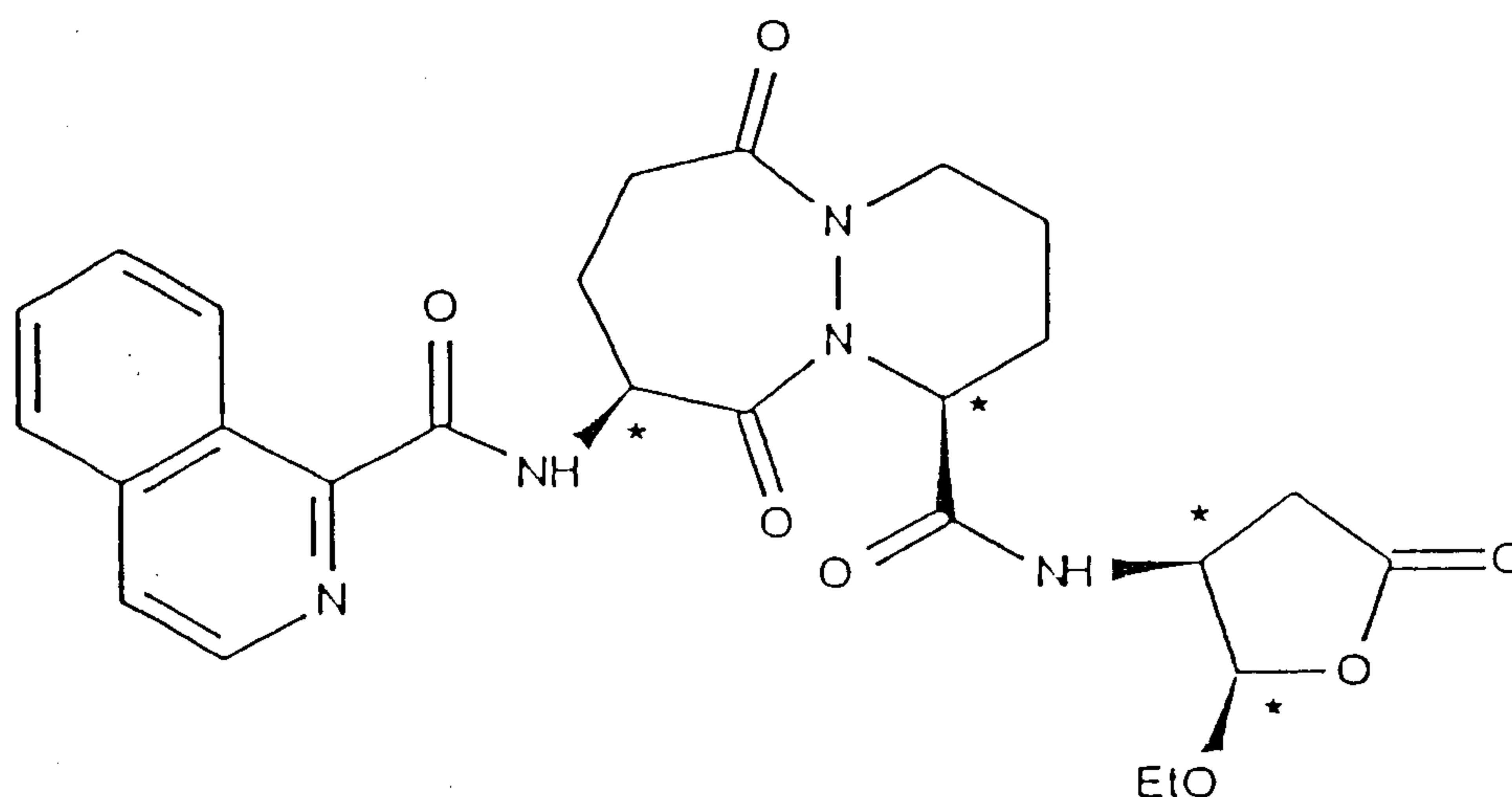
15) Procédé tel que défini à la revendication 8, caractérisé en ce que la cristallisation à l'étape e) s'effectue par action d'acide dichloroacétique dans le toluène.

15

16) Utilisation du composé de formule (IVd) avec R_1 = éthyle, tel que défini à la revendication 3 ou issu du procédé tel que défini à la revendication 7 ou 8, dans la préparation du composé de formule (V) ayant la structure suivante:

20

25



30 17) Un composé de formule (IIIa), (IIIb), (IIIc) ou (IIId) tel que défini dans la revendication 4, ou un de ses sels d'addition avec les acides, à l'exception des composés de formules (III''a) et (III''b) tels que définis à la revendication 8 avec R_1 = méthyle.

