



MINISTRE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1008622A3

NUMERO DE DEPOT : 09401109

Classif. Internat. : C07D A61K

Date de délivrance le : 04 Juin 1996

**Le Ministre des Affaires Economiques,**

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 06 Décembre 1994 à 24H00 à l'Office de la Propriété Industrielle

**ARRETE :**

ARTICLE 1.- Il est délivré à : EGIS GYOGYSZERGYAR RT  
30-38 Kereszturi ut, H-1106 BUDAPEST(HONGRIE)

représenté(e)(s) par : VAN MALDEREN MICHEL, OFFICE VAN MALDEREN, BD. DE LA SAUVENIERE 85/042 - B 4000 LIEGE.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : DERIVES DE L'EPI-EPIBATIDINE.

INVENTEUR(S) : Szantay Csaba, 8 Zsombolyai u., H-1113 Budapest (HU); Balogh Zsuzsanna, 7/b Galgoczy köz, H-1125 Budapest (HU); Moldvai Istvan, 107 Kussuth L. u., H-1212 Budapest (HU); Temesvari Eszter, 52 Ratz L. u., H-1116 Budapest (HU); Szantay Csaba jr., 8 Zsombolyai u., H-1113 Budapest (HU); Mandi Attila, 12 Riado u., H-1026 Budapest (HU); Blasko Gabor, 21 Molnar E. u., H-1113 Budapest (HU); Simig Gyula, 25 Hollosy S. u., H-1126 Budapest (HU); Lax Györgyi, 110 Mogyoródi u., H-1141 Budapest (HU); Drabant Sandor, 27 Körömvirag u., H-1171 Budapest (HU); Csorgo Margit, 9 Bulyovszky u., H-1174 Budapest (HU); Somogyi Maria, 5 Nyugati-ter, H-1132 Budapest (HU); Lady Blanka, 6 Dagaly u., H-1138 Budapest (HU); Fekete Marton, 49 F&S u., H-1027 Budapest (HU); Szemerédi Katalin, 3 Vörösvári u., H-1035 Budapest (HU); Gyertyán, 33 Koronafürt u., H-1165 Budapest (HU); Gígler Gabor, 41 Terezh krt., H-1067 Budapest (HU); Szallasi Tamás, 44 Margit krt., H-1027 Budapest (HU)

PRIORITE(S) 09.12.93 HU HUA 9303506 06.10.94 HU HUA 9303506 09.12.93 HU HUA 9303507

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 04 Juin 1996  
PAR DELEGATION SPECIALE :

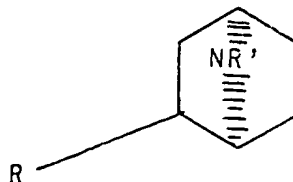
**L. WUYTS  
CONSEILLER**

DERIVES DE L'EPI-EPIBATIDINE

La présente invention se rapporte à des dérivés de l'épi-épibatidine, à leur procédé de préparation et aux compositions pharmaceutiques les renfermant.

Plus particulièrement, la présente invention se rapporte à des composés de formule générale XVII:

10



XVII

dans laquelle:

15 R représente un groupe alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, arylalkyle inférieur ou hétéroarylalkyle inférieur, et où lesdits groupes peuvent être éventuellement substitués par

20 un ou plusieurs alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, arylalkyle inférieur, hétéroarylalkyle inférieur, hydroxy,

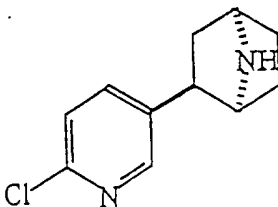
alcoxy inférieur, phénoxy, halogène, halogénoalkyle inférieur, amino-, amino- mono- ou di-substitué, amido et/ou sulfonamido; et

5 R' représente l'hydrogène ou des radicaux alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle inférieur, cycloalkényle inférieur, cycloalkynyle inférieur, arylalkyle inférieure, aryle, hétéroaryle, halogénoalkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou acyle;

10 ainsi qu'à leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables; elle se rapporte également à leur procédé de préparation et aux compositions pharmaceutiques renfermant ces composés ou sels.

15 Tous les composés de formule générale XVII sont nouveaux, à l'exception du dérivé dans lequel E est un radical 6-chloro-3-pyridyle et R' est l'hydrogène. Ce composé connu est l'épi-épibatidine de formule XVIII:

20



25

XVIII

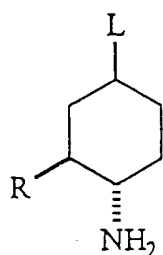
[D.F. Huang, T.Y. Shen: Tetrahedron Letters 34, 4477-4480 (1993)].

30 L'art antérieur n'indique aucune propriété pharmacodynamique de l'épi-épibatidine.

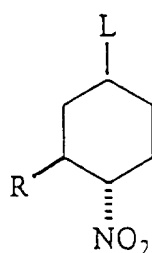
La présente invention comprend les aspects suivants:

35 - les composés nouveaux de formule générale XVII et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables;

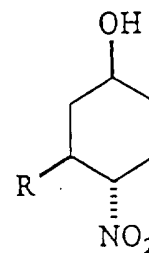
- 1246488
- le procédé de préparation des composés de formule XVII et de leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables;
  - les compositions pharmaceutiques renfermant, en tant qu'ingrédient actif, un composé de formule générale XVII ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables et le procédé de préparation de ces compositions pharmaceutiques;
  - l'emploi de ces compositions de formule générale XVII ou de leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables pour des traitements analgésiques des mammifères, y compris l'homme;
  - l'emploi de ces compositions de formule générale XVII et de leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques présentant des effets analgésiques; et
  - des intermédiaires de formule générale I à V servant à la préparation des composés de formule générale XVII:



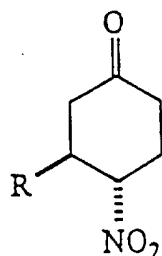
(I)



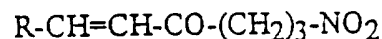
(II)



(III)



(IV)



(V)

(V)

L'expression "inférieur" sert à désigner les groupes comportant 1 à 4 atomes de carbone. Le terme "alkyle inférieur" désigne des groupes alkyles linéaires ou ramifiés comportant 1 à 4 atomes de carbone (par exemple méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, et de préférence méthyle). Le terme "alkényle inférieur" désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques insaturés à chaîne droite ou ramifiée comportant au moins une double liaison et comportant 2 à 4 atomes de carbone (par exemple vinyle, allyle, etc). Le terme "alkynyle inférieur" désigne des groupes hydrocarbonés aliphatiques insaturés à chaîne linéaire ou ramifiée comportant une triple liaison et comportant 2 à 4 atomes de carbone (par exemple propargyle). Le terme "cycloalkyle inférieur" désigne des groupes hydrocarbonés cycliques saturés comportant 3 à 5 atomes de carbone (par exemple cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle). Le terme "cycloalkényle" désigne des groupes hydrocarbonés cycliques comportant une double liaison et contenant 3 à 7 atomes de carbone (par exemple cyclohexényle). Le terme "cycloalkynyle" désigne des groupes hydrocarbonés cycliques comportant une triple liaison et contenant 3 à 7 atomes de carbone (par exemple cyclohexinyle). Le terme "aryle" désigne des groupements phényle et naphtyle éventuellement substitués. Le terme "arylalkyle inférieur" désigne des groupes dans lesquels la partie aryle et la partie alkyle répondent aux définitions ci-dessus (par exemple benzyle,  $\beta$ -phényléthyle). Le terme "hétéroaryle"

désigne des groupes mono- ou bicycliques hétéroaryliques comportant un ou plusieurs atomes d'oxygène, de soufre et/ou d'azote (par exemple pyridyle, pyrimidyle, pirazinyle, piridazinyle, 5 imidazolyle, thiazolyle, thiényle, furyle, quinonyle, isoquinonyle, etc). Le terme "alkoxy inférieur" désigne des groupes alcoxy à chaîne linéaire ou ramifiée comportant 1 à 4 atomes de carbone (par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy et de préférence 10 méthoxy). Les parties hétéroaryles et alkyles inférieures des groupes hétéroalkyles inférieurs répondent aux définitions ci-dessus. Les groupes "hydroxyalkyles inférieurs" peuvent être linéaires ou ramifiés (par exemple hydroxyméthyle ou 15 hydroxyéthyle). Le terme "halogène" désigne le fluor, le chlore, le brome et l'iode. Les groupes "halogénoalkyles inférieurs" peuvent être à chaîne linéaire ou ramifiée (par exemple chlorométhyle, 2-chloroéthyle, 3-iodopropyle, etc). Le groupe amino peut 20 être éventuellement substitué par un ou deux groupes, identiques ou différents, alkyle, alkényle et/ou alkynyle (par exemple méthylamino, éthylamino, diméthylamino, diisopropylamino, etc).

Le groupe "acyle" peut dériver d'un acide carboxy- 25 lique, aliphatique, aromatique ou hétérocyclique (par exemple acétyle, propionyle, butyryle, benzoyle, pyridylcarbonyle, etc).

Un groupe préféré des composés de formule générale XVII est celui dans lequel E est un groupe pyridyle ou 30 phényle éventuellement halogéné ou substitué par un groupe alcoxy inférieur et R' est un atome d'hydrogène ou un groupe alcanoyle inférieur.

Un groupe particulièrement préféré des composés de formule générale XVII est celui dans lequel R 35 représente un radical 6-chloro-3-pyridyle, 4-fluorophényle, 4-chlorophényle, 6-méthoxy-3-pyridyle,

pyridyle, 1,3-dichlorophényle, 1,3-diméthoxyphényle ou 6-éthoxypyridyle et R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle.

Les composés de formule générale XVII sont des  
5 analgésiques extrêmement puissants et leur effet est supérieur à celui de la morphine. Les épi-épibatidines de formule XVIII présentent une activité particulièrement élevée.

Les sels d'addition acide pharmaceutiquement accep-  
10 tables des composés de formule générale XVII peuvent s'obtenir à partir d'acides inorganiques (hydracides tels que acide chlorhydrique ou acide bromhydrique; ou acide sulfurique, phosphorique; ou des acides perhalogénés tels que les acides perchloriques, etc),  
15 ou les acides carboxyliques (par exemple acide formique, acide acétique, acide propionique, acide glycolique, acide maléique, acide hydroxy-maléique, acide ascorbique, acide citrique, acide malique, acide oxalique, acide salicylique, acide lactique, acide  
20 cinnamique, acide benzoïque, acide phénylacétique, acide para-aminobenzoïque, acide parahydroxybenzoïque, acide para-aminosalicylique, etc) ou des acides alkylsulfoniques (tels que acide méthane sulfonique, acide éthane sulfonique), les acides cycloaliphatiques  
25 sulfoniques (tels que l'acide cyclohexylsulfonique), ou les acides arylsulfoniques (tels que l'acide paratoluène sulfonique, acide parabromo-  
phénylsulfonique, acide naphtylsulfonique, acide sulfanylique) ou des aminoacides (tels que acide  
30 aspartique, acide N-acétylaspartique, N-acétylglutaminique).

Les composés de formule générale XVII sont chiraux et ils peuvent être sous forme de racémates ou d'isomères optiquement actifs.

35 La présente invention se rapporte aux formes racémiques et optiquement actives des composés de formule

générale XVII, à la préparation de ces composés et aux compositions pharmaceutiques les renfermant.

Selon un aspect de la présente invention, elle se rapporte à des composés nouveaux de formule générale XVII dans lesquels R et R' sont tels que définis ci-dessus, avec cette restriction que R n'est pas un radical 6-chloro-3-pyridyle lorsque R' est un atome d'hydrogène, et se rapporte aussi aux sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables en dérivant.

10 Selon un autre aspect de la présente invention, elle se rapporte à un procédé de préparation de tous les composés de formule générale XVII ainsi qu'à leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables qui comporte:

- 15 a) la cyclisation d'un composé racémique ou optiquement actif de formule générale I, dans lequel L est un groupe partant et R est tel que défini ci-dessus, ou
- b) la réduction d'un composé racémique ou optiquement actif de formule générale II, dans lequel L et R sont tels que définis ci-dessus, suivi d'une cyclisation du composé de formule générale I ainsi obtenu,

20 et, le cas échéant, alkylation ou acylation d'un composé de formule générale XVII dans laquelle R' est un atome d'hydrogène, et, le cas échéant, transformation du composé de formule générale XVII en un de ses sels d'addition pharmaceutiquement acceptable ou en le laissant sous forme de composé libre de formule générale XVII à partir d'un de ses sels, et, le cas échéant, en résolvant un dérivé racémique de formule générale XVII en ses isomères optiquement actifs.

35 Selon le procédé a), on effectue la cyclisation sur un composé de formule générale I. Dans cette formule, L représente un groupe partant, de préférence un groupe

alkylsulfonyloxy ou arylsulfonyloxy, en particulier méthanesulfonyloxy, paratoluènesulfonyloxy, parabromophénylsulfonyloxy. Il est préférable d'utiliser en tant que matière première, des composés de formule générale I dans laquelle L est un groupe méthanesulfonyloxy. On effectue la cyclisation à température élevée, de préférence à la température d'ébullition du mélange réactionnel. Il est préférable d'effectuer la réaction dans un solvant aprotique anhydre. A cette fin, il est préférable d'utiliser des hydrocarbures halogénés (chlorure de méthylène, chloroforme, chlorobenzène, etc) ou des hydrocarbures aromatiques (par exemple benzène, toluène ou xylène). On peut effectuer la réaction sous atmosphère inerte (par exemple argon). On peut isoler les composés de formule générale XVII ainsi obtenus du mélange réactionnel par des méthodes connues (par exemple refroidissement du mélange réactionnel à la température ambiante, agitation du mélange avec une solution d'hydroxyde alcalin aqueux, séparation des couches, extraction de la phase aqueuse à l'aide d'un solvant organique approprié (par exemple dichlorométhane), lavage, séchage et évaporation des extraits organiques combinés. On peut purifier le composé de formule générale XVII ainsi obtenu par recristallisation ou par chromatographie sur colonne, si nécessaire.

Les matières premières de formule générale I peuvent être préparées par réduction d'un composé de formule générale II. On peut effectuer la réaction par hydrogénation catalytique ou en utilisant un agent réducteur chimique.

De préférence, on effectue l'hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur au palladium (par exemple charbon palladié). On peut effectuer l'hydrogénation catalytique dans un solvant polaire (de préférence un alcanol inférieur, par exemple le

méthanol) en présence d'un acide, à une température comprise entre 0 et 30°C, sous la pression atmosphérique ou sous une légère surpression. Il est préférable d'opérer à température ambiante sous la  
5 pression atmosphérique. On peut isoler le composé de formule générale I ainsi obtenu par élimination du catalyseur par filtration, évaporation du filtrat, dissolution du résidu dans une solution alcaline diluée, extraction à l'aide d'un solvant non miscible à  
10 l'eau (par exemple un hydrocarbure chloré, un hydrocarbure aromatique, l'éther, l'acétate d'éthyle, de préférence le dichlorométhane), lavage, séchage, suivis d'une évaporation de la couche organique. On peut purifier le résidu par recristallisation ou  
15 chromatographie sur colonne, si nécessaire.

Parmi les méthodes de réduction chimique, on peut citer les méthodes suivantes: réduction de Bechamps, réduction par le zinc dans l'acide acétique glacial, réduction dans l'acide chlorhydrique par le zinc, le  
20 fer ou l'étain, ou utilisation de chlorure stanneux II. On peut effectuer cette dernière réduction dans un solvant organique polaire (alcanol inférieur ou tétrahydrofurane). On peut également effectuer la réduction chimique en milieu neutre.

25 L'utilisation de la méthode au chlorure stanneux II s'est révélée particulièrement préférable. Il est également préférable d'exécuter cette réduction dans un solvant polaire, en particulier dans l'éthanol en tant que milieu réactionnel. On peut effectuer la réduction  
30 par le chlorure stanneux II à température élevée, de préférence à la température d'ébullition du mélange réactionnel. On peut isoler le composé de formule générale I par refroidissement du mélange réactionnel, addition de la solution à la température ambiante à un  
35 solvant non miscible dans l'eau (par exemple hydrocarbure chloré, de préférence chloroforme) et en

alcalinisant légèrement la solution. On isole le produit qui précipite par filtration, on lave à l'aide d'un solvant non miscible à l'eau et on lave les couches organiques combinées, on sèche et on évapore.

5 On peut purifier le composé de formule générale II ainsi obtenu par recristallisation ou chromatographie sur colonne si nécessaire.

On peut alkyler ou acyler un composé de formule générale XVII ainsi obtenu où R' est de l'hydrogène. On  
10 peut effectuer l'acylation à l'aide d'un acide carboxylique organique ou d'un acide sulfonique contenant le groupe acyle à introduire ou avec des groupes fonctionnels de celui-ci (halogénures d'acide, anhydrides d'acide, esters, etc). En tant  
15 qu'halogénures d'acide, on utilise de préférence les chlorures d'acide.

De préférence, on effectue l'acylation par un acide carboxylique ou un acide sulfonique dans un solvant dipolaire aprotique (par exemple diméthylformamide,  
20 diméthylsulfoxyde, acétonitrile, etc) en présence d'un agent de condensation. A cette fin, les agents de condensation préférés sont de type carbodiimide (par exemple dicyclohexylcarbodiimide, carboxydiimidazole). On effectue de préférence l'acylation à une température  
25 comprise entre 0°C et 40°C.

On peut effectuer l'acylation par un anhydride d'acide dans un solvant organique approprié, de préférence un solvant aprotique polaire (hydrocarbures aliphatiques halogénés ou hydrocarbures aromatiques  
30 tels que benzène, chloroforme, dichlorométhane, etc). On peut faire varier la température réactionnelle dans de larges limites et il est préférable d'opérer à la température ambiante. On effectue la réaction en présence d'un agent fixant les acides. A cette fin, on  
35 peut utiliser des bases inorganiques (par exemple carbonates alcalins tels que carbonate de sodium) ou

des bases organiques (par exemple pyridine). Certaines bases organiques (par exemple la pyridine) peuvent jouer le rôle à la fois de solvant et d'agent de fixation des acides.

5 On peut effectuer l'acylation par un halogénure d'acide dans un solvant organique inerte. En tant que milieu réactionnel, on peut utiliser des éthers aliphatiques (par exemple éther diéthylique), des éthers cycliques (par exemple tétrahydrofurane),  
10 éventuellement des hydrocarbures aliphatiques halogénés (par exemple chloroforme) ou des hydrocarbures aromatiques (par exemple benzène).

La température réactionnelle peut varier dans de larges limites, mais il est préférable d'opérer à la  
15 température ambiante. De préférence, on effectue la réaction en présence d'agent de fixation des acides. A cette fin, on utilise de préférence des bases inorganiques (par exemple carbonate alcalin tel que carbonate de sodium), des bases organiques tertiaires  
20 (par exemple triéthylamine, n-méthylmorpholine pyridine). Certaines bases organiques (par exemple la pyridine) peuvent jouer le rôle à la fois de solvant et de fixateur d'acide.

On peut calculer les composés de formule générale  
25 XVII dans lesquels R' est un atome d'hydrogène en utilisant des méthodes connues per se. En tant qu'agent alkylant, on peut utiliser par exemple le diméthylsulfate, l'iodure de méthyle, l'iodure d'éthyle, etc. On peut effectuer cette réduction  
30 d'alkylation par exemple de préférence en présence d'une base appropriée (hydroxydes, carbonates ou bicarbonates alcalins).

On peut transformer les composés de formule générale XVII en leurs sels d'addition d'acide  
35 pharmaceutiquement acceptables. On peut effectuer la formation du sel d'une manière connue dans un solvant

organique inerte (par exemple alcanols aliphatiques inférieurs, acétone, acétate d'éthyle, éther, acétonitrile, dioxane ou tétrahydrofurane ou leurs mélanges). On peut opérer en dissolvant le composé de  
5 formule générale XVII dans l'un de ses solvants et en acidifiant la solution par l'addition de l'acide correspondant ou d'une de ses solutions formée à partir de ces solutions dans l'un des solvants ci-dessous. Le sel d'addition d'acide précipité peut s'isoler par des  
10 méthodes connues (par exemple filtration).

On peut résoudre un composé racémique de formule générale XVII, le cas échéant, et le séparer ainsi en ses isomères optiquement actifs. On peut effectuer la résolution par des méthodes connues per se. Ainsi, on  
15 peut opérer en faisant réagir le composé racémique de formule générale XVII avec un acide optiquement actif (par exemple l'acide tartrique di-o,o'-toluyl-tartrique ou l'acide dibenzoyltartrique optiquement actifs), séparation des sels diastéréoisomères ainsi obtenus  
20 (par exemple par cristallisation fractionnée) et en libérant le composé actif de formule générale XVII de son sel.

On peut également préparer les composés optiquement actifs de formule générale XVII en soumettant un  
25 produit intermédiaire chiral à une résolution et en effectuant les étapes suivantes de synthèse conduisant au produit final recherché de formule générale XVII avec les composé intermédiaires optiquement actifs ainsi obtenus.

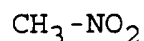
30 On peut de préférence soumettre un nitroalcool racémique de formule générale III à une résolution et utiliser le composé optiquement actif de formule générale III ainsi obtenu dans l'étape suivante de synthèse. De préférence, on sépare le composé racémique de  
35 formule générale III en ses isomères optiquement actifs en acylant à l'aide d'un chloroformiate de menthyle

actif, en séparant les sels diastéréoisomères ainsi formés par cristallisation, et en éliminant le groupe menthyle pour obtenir le composé optiquement actif recherché de formule générale III.

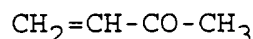
5 On peut préparer les matières premières de formule générale II de la manière suivante:

L'avantage particulier de la synthèse suivante est qu'en tant que matière première, on part du nitrométhane de formule XII:

10

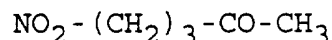


et de la méthylvinylcétone de formule XI:



qui sont des produits chimiques facilement disponibles dans le commerce.

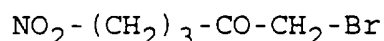
15 On fait réagir ces composés pour obtenir la 1-nitropentane-4-one de formule X:



20 On peut effectuer la réaction selon la méthode décrite par D.E. Bergbreiter et J.J. Lalonde [J. Org. Chem. 52, 1601-1603 (1987)].

Dans l'étape suivante de la synthèse, on brome le composé de formule X. On effectue la réaction de préférence avec du brome élémentaire dans un alcool inférieur (avantageusement le méthanol). On effectue la bromation à la température ambiante et on veille à ce que la température réactionnelle ne dépasse pas 40°C. La liaison acétal de type éther formée au cours de la réaction est hydrolysée. On peut isoler la 1-bromo-5-nitropentane-2-one de formule IX:

30

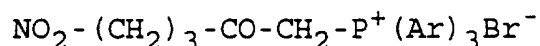


en extrayant la solution aqueuse à l'aide d'un solvant non miscible à l'eau (par exemple hydrocarbure chloré, hydrocarbure aromatique, acétate d'éthyle ou, de préférence, l'éther). On lave d'abord l'extrait à l'aide d'une solution alcaline pour le débarrasser de l'acide et on lave à neutralité à l'eau, sèche puis évapore. On

35

peut purifier les composés de formule IX par chromatographie sur colonne si on le désire.

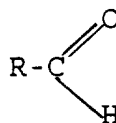
On fait réagir le composé de formule IX avec une triarylposphine pour obtenir un sel de phosphonium de  
5 formule générale VIII:



dans laquelle Ar représente un groupe aryle, de préférence phényle. Il est avantageux d'effectuer la réaction en utilisant la triphénylphosphine. Il est  
10 avantageux d'effectuer la réaction dans un solvant aprotique apolaire (de préférence un hydrocarbure aromatique, plus particulièrement le benzène). On opère de préférence en ajoutant une solution de triphénylphosphine dans un solvant aprotique apolaire à  
15 une solution de dérivé bromé de formule IX dans le même solvant. On effectue la réaction à une température de 10°C à 30°C, de préférence à la température ambiante. Le produit huileux cristallise progressivement au repos. On peut isoler le produit cristallin de formule  
20 VIII par filtration et le purifier par lavage. On transforme ensuite le sel de phosphonium de formule générale VIII en phosphorane de formule VII. Ar représente un groupe aryle, de préférence phényle.

On dissout le sel de phosphonium de formule  
25 générale VIII dans un solvant aprotique polaire non miscible dans l'eau (par exemple un hydrocarbure aliphatique tel que dichlorométhane) et on le mélange avec une solution d'hydroxyde alcalin dilué (hydroxyde de sodium ou de potassium) à la température ambiante,  
30 sous agitation. On sépare les couches, on lave la phase organique, on sèche et on évapore.

On fait réagir le phosphorane de formule générale VII ainsi obtenu avec un aldéhyde de formule générale VI:



Pour la préparation de l'épi-épibatidine de formule  
5 XVIII, on utilise le 6-chloropyridine-3-aldéhyde (6-  
chloro-nicotine aldéhyde) en tant qu'aldéhyde de  
formule générale VI. On peut effectuer la réaction dans  
un solvant aprotique anhydre (de préférence un  
hydrocarbure aliphatique halogéné tel que  
10 dichlorométhane). On peut effectuer la réaction à  
température élevée, de préférence à la température  
d'ébullition du mélange réactionnel. On peut opérer de  
préférence par addition d'une solution de l'aldéhyde de  
formule générale VI dans un solvant aprotique anhydre à  
15 une solution de phosphorane de formule générale VII en  
solution dans le même solvant. De préférence, on traite  
le mélange réactionnel par refroidissement, lavage,  
séchage et évaporation. On peut purifier l'oléfine de  
formule générale V par recristallisation ou  
20 chromatographie sur colonne.

On peut préparer le 5-chloro-nicotine-aldéhyde de  
formule générale VI utilisé pour la synthèse de l'épi-  
épibatidine à partir de l'acide 6-chloro-nicotinique  
facilement disponible dans le commerce, en utilisant  
25 une méthode connue [F.E. Ziegler et J.G. Sweeny:  
Tetrahedron Letters 1097-1110 (1969)]. On effectue une  
cyclisation de l'oléfine de formule générale V ainsi  
obtenue. La fermeture du cycle peut s'effectuer dans un  
solvant organique aprotique anhydre. On utilise de  
30 préférence, en tant que milieu réactionnel, des éthers  
cycliques (par exemple tétrahydrofurane). De  
préférence, on effectue la réaction en présence d'une  
base, en particulier du fluorure de potassium fixé sur  
un support d'oxyde d'aluminium basique [D.E.  
35 Bergbreiter, J.J. Lalonde: J. Org. Chem. 52, 1601-1603  
(1987)]. On peut effectuer la cyclisation à la tem-

pérature ambiante. On peut purifier le composé de formule générale IV ainsi obtenu par recristallisation ou chromatographie sur colonne, le cas échéant.

On effectue la réduction de la nitrocétone de  
5 formule IV ainsi obtenue en un composé de formule générale III. On peut effectuer la réduction avec un hydrure métallique complexe, de préférence le borohydrure de sodium ou le L-sélectride. On opère de préférence avec le borohydrure de sodium. La réduction  
10 par le borohydrure de sodium peut être effectuée de préférence dans un alcool inférieur (avantageusement l'éthanol) sous refroidissement, de préférence à une température de l'ordre de 0°C. Quand la réaction est achevée, on élimine l'excès d'agent réducteur par  
15 décomposition à l'aide d'un solvant contenant un groupe oxo (par exemple l'acétone, puis on élimine le solvant et on isole de préférence le dérivé hydroxy de formule générale III de la manière suivante: on dissout le résidu de l'évaporation dans un solvant non miscible à  
20 l'eau (par exemple un hydrocarbure halogéné, un hydrocarbure aromatique, de l'éther, de l'acétate d'éthyle, de préférence le chloroforme), on lave, on sèche et on évapore la phase organique. On peut purifier le composé de formule générale III ainsi  
25 obtenu par recristallisation ou chromatographie, le cas échéant.

Dans l'étape suivante, on introduit un groupe partant L dans le nitro-alcool de formule générale III pour obtenir un composé de formule générale II. On  
30 effectue de préférence la réaction en faisant réagir le composé de formule générale III avec l'halogénure de sulfonyle approprié, de préférence le chlorure de méthanesulfonyle. On utilise de préférence un excès d'agent d'acylation. On peut effectuer la réaction dans  
35 un solvant aprotique apolaire, par exemple un hydrocarbure halogéné tel que dichlorométhane ou

chloroforme) en présence d'une base (par exemple pyridine). On peut opérer de préférence en effectuant la réaction dans un mélange de dichlorométhane et de pyridine. De préférence, on effectue la réaction à la  
5 température ambiante. On peut isoler le composé de formule générale II de préférence de la manière suivante: on évapore le mélange réactionnel, on dissout le résidu dans un solvant organique non soluble dans l'eau (par exemple hydrocarbures halogénés, hydrocarbures  
10 aromatiques, éther, acétate d'éthyle, de préférence du chloroforme). On extrait la solution organique à l'aide d'une base inorganique (par exemple un carbonate alcalin), on extrait la couche aqueuse à l'aide du même solvant organique non miscible ci-dessus, on réunit les  
15 couches organiques, on sèche et on évapore. On peut purifier les composés de formule générale II ainsi obtenus par cristallisation ou chromatographie sur colonne le cas échéant.

Selon un autre aspect, la présente invention se  
20 rapporte aux nouveaux intermédiaires de formule générale I, II, III, IV et V.

On a constaté avec surprise que les composés de formule générale XVII présentent une activité  
analgésique particulièrement remarquable. Nos  
25 constatations indiquent que l'analgésie induite par des composés de formule générale XVII n'est pas médiatée par l'agoniste du récepteur opioïde.

On a évalué l'activité biologique des composés de formule générale XVII de la manière suivante:

30 La toxicité des composés de formule générale XVII est extrêmement faible. Ainsi, l'épi-épibatidine de formule XVIII ne tue pas les souris par administration sous-cutanée à des doses de 5 mg/kg sur 24 heures.

Test de la plaque chauffante sur la sourisMéthode

On utilise une méthode de Eddy et col. (1953) modifiée, Eddy N.B, Leimback D.: Synthetic analgesics II. 5 Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. J. Pharmacol. Exp. Ther. 107, 385-393 (1953). On dépose des souris mâles de souche NMRI (20 à 25 g de poids du corps) sur une plaque chauffante ( $56,0 \pm 0,5^\circ\text{C}$ ) et on mesure le temps écoulé jusqu'à ce que les animaux se 10 lèchent les pattes antérieures. On administre les composés par voie sous-cutanée et 15, 30, 45 et 60 minutes plus tard, on mesure de nouveau le temps de réaction. On considère que la réponse des animaux est positive si la durée écoulée avant la réaction est 2,5 15 fois plus longue que celle des témoins. Les résultats sont consignés dans le tableau 1.

Tableau 1

<u>Composé testé</u>	<u>ED<sub>50</sub></u>
<u>Ex. n°</u>	<u>mg/kg s.c.</u>
9	0,7
36	~10
29	3,1
15	2,1
22	6,3
45	1,8
51	2,9
52	3,5
Morphine HCl	2,7
Codéine HCl	9,4

Il s'avère que les molécules sont plus puissantes 20 que la codéine et que leur activité analgésique est aussi puissante que celle de la morphine. La puissance

analgésique de l'épi-épibatidine (exemple 9) est quatre fois plus forte que celle de la morphine dans ce test.

Test des contorsions de douleur induites par l'acide acétique chez la souris

5 Méthode

On traite des groupes de douze souris pesant 20 à 25 g à l'aide d'une solution à 0,75% (volume/volume) d'acide acétique dans un volume de 20 ml/kg que l'on administre par voie intrapéritonéale selon la méthode  
 10 de Koster R., Anderson M., de Beer E.J.: Acetic acid for analgesic screening, Fed. Proc. 18, 412 (1959). Entre 5 et 10 minutes après l'administration de l'acide acétique, on dénombre le nombre total de réaction de contorsions typiques et on les exprime en pourcentage  
 15 d'inhibition par rapport au témoin. On administre les composés testés par voie sous-cutanée après une période de prétraitement de 30 minutes. On effectue une évaluation statistique par le test de Student et on détermine les valeurs ID<sub>50</sub> en portant le logarithme de  
 20 la dose en fonction du pourcentage de réponse par rapport aux animaux traités uniquement par le véhicule. On administre 10 mg/kg de poids du corps, par voie sous-cutanée, de Naloxone 15 minutes avant le traitement par le médicament. Les résultats sont  
 25 consignés dans le tableau 2.

Tableau 2

<u>Composé testé</u>	<u>ID<sub>50</sub> mg/kg s.c.</u>	
	<u>Sans</u>	<u>Prétraitement</u>
<u>Ex. n°</u>	<u>traitement</u>	<u>10 mg/kg naloxone s.c.</u>
9	2,6	3,2
Morphine HCl	0,6	46,8
Codéïne HCl	9,9	45,4

35 Chez les souris prétraitées par un antagoniste d'opiacée qu'est le Naloxone (10 mg/kg s.c.) pendant 15

minutes, les valeurs d' $ID_{50}$  de la morphine et de la codéïne d'antinoception augmentent d'un facteur de 80 et 5, respectivement. Par contre, la Naloxone est inactive en tant qu'agent neutralisant des composés de l'exemple 5 9 testés comme anti-douleur. Ces résultats suggèrent que l'analgésie induite par les composés n'est pas médiatée par l'agoniste du récepteur opiacé.

Selon un autre aspect, la présente invention se rapporte à des compositions pharmaceutiques renfermant, 10 en tant qu'ingrédient actif, un composé de formule générale XVII ou un de ses sels d'addition acide pharmaceutiquement acceptables, en mélange avec des supports inertes solides ou liquides appropriés et/ou des agents auxiliaires. On peut préparer les 15 compositions pharmaceutiques en utilisant des méthodes de l'industrie pharmaceutiques connues per se.

On peut administrer les compositions pharmaceutiques selon la présente invention par voie orale ou parentérale. De préférence, les compositions 20 administrables par voie orale sont des comprimés, capsules, dragées, pilules, etc. De préférence, les compositions administrables par voie parentérale sont des solutions injectables. Ces compositions pharmaceutiques selon la présente invention renferment 25 des supports pharmaceutiques classiques et/ou des agents auxiliaires. Les compositions par voie orale peuvent renfermer par exemple du carbonate de calcium, du stéarate de magnésium, du talc, de l'amidon, etc, en tant que support. Les solutions injectables peuvent 30 renfermer de l'eau en tant que solvant mais on peut également utiliser une solution isotonique de chlorure de sodium. Les compositions pharmaceutiques peuvent comporter également des adjuvants classiques (par exemple agents mouillants, émulsifiants, agents de sus- 35 pension, agents stabilisants, sels pour modifier la pression osmotique, des tampons, etc).

La dose journalière des composés de la formule générale XVII peut varier dans de larges limites et elle est toujours déterminée par le médecin traitant en fonction des considérations particulières relatives au traitement donné, au cas par cas. En général, la dose journalière est comprise entre environ 0,5 mg et 50 mg. En général, la dose administrée par voie parentérale est comprise entre 0,1 mg et 10 mg. Les doses ci-dessus sont données pour un poids du corps de 70 kg.

10 Les composés de formule générale XVII présentent également une action importante sur le système nerveux central.

Selon un autre aspect, la présente invention se rapporte à l'utilisation du composé de formule générale XVII ou de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables pour la préparation de compositions pharmaceutiques analgésiques.

20 Selon un autre aspect, la présente invention se rapporte également à un procédé de traitement analgésique des mammifères qui comporte l'administration d'une quantité analgésiquement active, nécessaire pour un tel traitement, à un individu, d'une composition de formule XVII ou d'un de ses sels d'acide pharmaceutiquement acceptables.

25 D'autres buts et avantages de la présente invention apparaîtront à la lecture des exemples suivants donnés à titre illustratif et non limitatif.

#### EXEMPLE 1

##### 1-bromo-5-nitropentane-2-one

30 On dissout 80,0 g (0,61 mole) de 1-nitropentane-4-one dans 250 ml de méthanol anhydre et on ajoute rapidement 31,5 g (0,61 mole) de brome tout en refroidissant dans de la glace. On agite le mélange réactionnel pendant 2 heures supplémentaires à une vitesse telle que la température interne ne dépasse pas 35 40°C. On ajoute 250 ml d'eau au mélange réactionnel et

on poursuit l'agitation du mélange réactionnel à la température ambiante pendant une quinzaine d'heures. Ensuite, on extrait la solution trois fois à l'aide de 3 portions de 300 ml d'éther, on lave la solution 5 éthérée à l'aide d'une solution de carbonate de sodium à 10% jusqu'à ce qu'elle soit débarrassée de l'acide et on la lave à trois reprises à l'aide de 3 portions de 200 ml d'eau et 200 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur chlorure de calcium et 10 on évapore. On chromatographie le résidu sec sur une colonne de silice et on élue à l'aide d'un mélange 3/1 de n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 70,4 g du produit recherché sous la forme d'un liquide jaune pâle, rendement: 55%.  $R_f = 0,30$ . IR(film): 2950, 1720, 15 640  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 2

##### Bromure de (5-nitropentane-2-one)-triphénylphosphonium

On dissout 10,25 g (0,048 mole) du dérivé bromé préparé selon l'exemple 1 dans 30 ml de benzène 20 anhydre, puis on ajoute goutte à goutte une solution de 14,09 g (0,0537 mole) de triphénylphosphine et 50 ml de benzène anhydre. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 48 heures, après quoi le précipité huileux devient cristallin. On filtre le sel 25 ayant précipité et on le lave à l'aide de n-hexane. On obtient ainsi 20,5 g du produit recherché. Rendement: 89%, point de fusion 70-72°C.

#### EXEMPLE 3

##### (5-nitropentane-2-one)-triphénylphosphorane

30 On dissout 8,1 g (0,0171 mole) du sel de phosphonium préparé selon l'exemple 2 dans 160 ml de dichlorométhane et on agite la solution ainsi obtenue en présence de 136 ml (0,0542 mole) d'une solution d'hydroxyde de sodium à 1% pendant 30 minutes. On 35 sépare les deux phases, on lave la couche dichlorométhanique à trois reprises avec 3 portions de

100 ml d'eau et avec 100 ml d'une solution de chlorure de sodium saturé. On sèche sur chlorure de calcium et on évapore. On triture soigneusement le résidu sec avec du n-hexane. On obtient ainsi 4,8 g du produit  
5 recherché. Rendement: 72%, point de fusion 94-97°C.

#### EXEMPLE 4

##### 1-[3-(6-chloro-pyridyl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène

On ajoute une solution de 3,1 g (0,022 mole) de 6-chloropyridine-3-aldéhyde dans 70 ml de dichlorométhane  
10 anhydre à une solution de 13,5 g (0,0344 mole) du phosphorane préparé selon l'exemple 3 dans 70 ml de dichlorométhane anhydre. On chauffe le mélange réactionnel à ébullition pendant 8 heures sous atmosphère d'argon. On refroidit le mélange  
15 réactionnel, on lave ensuite la solution dichlorométhanique à trois reprises avec trois portions de 150 ml d'eau et 150 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur chlorure de calcium puis on évapore. On chromatographie le résidu sec sur  
20 une colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 de n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 4,7 g du produit recherché pur, rendement: 84%, point de fusion 97-100°C.

$R_f = 0,52$ . IR<sub>(KBr)</sub>: 1700, 1680, 1620, 1580, 1550,  
25 1100 cm<sup>-1</sup>.

#### EXEMPLE 5

##### (±)-1α-nitro-2β-[3-chloropyridyl]-cyclohexane-4-one

On dissout 1,6 g (0,0063 mole) de 1-[3-(6-chloro-pyridyl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène dans 50 ml de  
30 tétrahydrofurane anhydre puis on ajoute 4,0 g (0,089 mole) de fluorure de potassium précipité sur de l'oxyde d'aluminium. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une nuit. On filtre les produits solides et on lave à l'acétate d'éthyle. On  
35 réunit les filtrats et on les sèche sur du chlorure de calcium, puis on évapore. On purifie le résidu par

chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 de n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 1,1 g de produit pur recherché, rendement 59%, point de fusion: 118-121°C.

5  $R_f = 0,38$ . IR<sub>(KBr)</sub>: 1710, 1585, 1550, 1100  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 6

(±)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloropyridyl)]-cyclohexane-4β-ol

On dissout 2,8 g (0,0110 mole) de (±)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one dans 200 ml  
10 d'éthanol anhydre, puis on ajoute par portion 1,2 g (0,0317 mole) de borohydrure de sodium en 1,5 heure environ. On décompose l'excès d'agent réducteur par addition précautionneuse d'acétone. On évapore le mélange réactionnel sous vide, on dissout le résidu  
15 solide dans un mélange de 50 ml d'eau et 200 ml de chloroforme, on agite soigneusement le mélange et on sépare les deux couches. On extrait la phase aqueuse à trois reprises à l'aide de portions de 200 ml de chloroforme. On combine les phases organiques et on les  
20 lave à deux reprises à l'aide de deux portions de 100 ml d'eau et d'une portion de 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur chlorure de calcium, puis on évapore. On obtient ainsi 1,9 g de composé recherché, rendement 67%, point de fusion 149-  
25 153°C.

$R_f: 0,46$ .

IR<sub>(KBR)</sub>: 1590, 1570, 1540, 1530, 1450, 1350, 1180, 1090  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 8

30 (±)-1α-amino-2β-[3-(6-chloropyridyl)]-4β-méthane-sulfonyl-oxy-cyclohexane

On dissout 1,5 g (0,0048 mole) de (±)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-4β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane dans 150 ml d'éthanol, puis on ajoute  
35 10,76 g (0,0477 mole) de chlorure stanneux(II) dihydraté. On chauffe le mélange réactionnel à

ébullition pendant 24 heures, puis on laisse refroidir, on ajoute 200 ml de chloroforme et on ajuste le pH à 9 par l'addition d'une solution d'hydroxyde d'ammonium concentrée. On filtre le produit qui précipite, on lave  
5 à l'aide de chloroforme, on lave les phases organiques à deux reprises à l'aide de 200 ml d'eau et une fois à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur du sulfate de magnésium et on évapore. On obtient ainsi 1,1 g de composé recherché sous la forme  
10 d'une huile incolore, rendement 80%.

$R_f$ : 0,69 (chloroforme/méthanol = 10/1).

#### EXEMPLE 9

##### Epi-épibatidine

On dissout 1,1 g (0,0036110 mole) de ( $\pm$ )-1 $\alpha$ -amino-  
15 2 $\beta$ -[3-(6-chloro-pyridyl)]-4 $\beta$ -méthanesulfonyloxy-  
cyclohexane dans 150 ml de toluène anhydre et on chauffe le mélange à ébullition sous argon pendant une quinzaine d'heures. On laisse ensuite refroidir le mélange réactionnel, on ajoute 25 ml d'une solution  
20 d'hydroxyde de sodium à 5%, on secoue soigneusement, on sépare les couches. On extrait la phase aqueuse dix fois à l'aide de portions de dichlorométhane de 20 ml chacune. On lave les phases organiques combinées à deux reprises à l'aide de 100 ml d'eau et de 100 ml d'une  
25 solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore. On chromatographie le résidu sur une colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 chloroforme/méthanol. On obtient ainsi 350 mg du produit recherché, rendement  
30 46%, sous la forme d'une huile jaune pâle.

$R_f$ : 0,35 (1/1 chloroforme/méthanol)

IR<sub>(film)</sub>: 3260, 3220, 1580, 1560, 1760, 1200, 1100 cm<sup>-1</sup>.

EXEMPLE 101-[4-(1-fluorophényl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène

On dissout 3,72 g (29,9 millimoles) de 4-fluor-benzaldéhyde dans 100 ml de dichlorométhane anhydre. A  
5 cette solution, on ajoute 15,24 g (38,9 mmoles) de (5-nitro-pentane-2-one)-triphénylphosphorane et on agite le mélange à 70°C (température de bain) pendant 24 heures. Une fois que la réaction est terminée, on lave la solution de dichlorométhane à l'aide de 150 ml d'eau  
10 et 150 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium, puis on évapore. On purifie le produit brut par chromatographie en éluant à l'aide d'un mélange 3/1 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 6,1 g du composé recherché sous la forme  
15 d'une huile visqueuse, rendement 86%.

$R_f$ : 0,3 (mélange 3/2 de n-hexane/acétate d'éthyle).

IR(film): 1700, 1670, 1620, 1600, 1550, 1230, 1160, 840, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 1120 (±)-1 $\alpha$ -nitro-2 $\beta$ -[4-(1-fluorophényl)]-cyclohexane-4-one

On dissout 0,62 g (2,62 mmoles) de 1-[4-(1-fluorophényl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène dans 20 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis on ajoute 1,17 g (26  
25 mmoles) de fluorure de potassium précipité sur de l'oxyde d'aluminium et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 24 heures. On élimine la phase solide par filtration, on chasse le tétrahydrofurane par distillation et on purifie le résidu brut par chromatographie sur colonne en éluant à  
30 l'aide d'un mélange 3/1 de n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 0,27 g de produit recherché sous forme cristallisée, rendement 44%, point de fusion 105-110°C.

$R_f$ : 0,2 (acétate d'éthyle/n-hexane = 1/3).

35 IR(KBR): 1700, 1600, 1530, 1500, 1215, 870, 830  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 12(±)-1α-nitro-2β-[4-(1-fluorophényl)]-cyclohexane-4β-ol

On dissout 230 mg (0,97 mmole) de (±)-1α-nitro-2β-[4-(1-fluorophényl)]-cyclohexane-4-one dans 20 ml d'éthanol anhydre, puis on ajoute 114 mg (2,9 mmoles) de borohydrure de sodium en refroidissant au moyen d'un bain d'eau glacée par portions. Lorsque l'addition est terminée, on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une quinzaine d'heures et on décompose le borohydrure de sodium en excès par de l'acétone. On évapore la solution éthanolique, on dissout le résidu dans 15 ml de chloroforme, on lave à l'aide de 5 ml d'eau et de 5 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium, puis on évapore. On purifie le résidu brut par chromatographie sur silice en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 198 mg de produit recherché sous la forme d'une huile visqueuse, rendement 83%.

R<sub>f</sub>: 0,4 (mélange 1/1 de n-hexane/acétate d'éthyle).

IR<sub>(film)</sub>: 3400, 1600, 1530, 1500, 1215, 1040, 820 cm<sup>-1</sup>.

EXEMPLE 13(±)-1α-nitro-2β-[4-(1-fluorophényl)]-cyclohexane-4β-ol

On dissout 50 mg (0,209 mmole) de (±)-1α-nitro-2β-[4-(1-fluorophényl)]-cyclohexane-4β-ol dans 10 ml de dichlorométhane. On ajoute à cette solution 60 mg (0,521 mmole) de chlorure de méthanesulfonyle et 1,4 ml de pyridine, on agite le mélange à la température ambiante pendant une quinzaine d'heures et on évapore. On dissout le résidu dans 30 ml de dichlorométhane, on lave à l'aide de 10 ml d'eau puis de 10 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium, puis on évapore. On purifie le produit brut par chromatographie sur colonne en éluant avec un mélange 1/1 de n-hexane/acétate d'éthyle. On

obtient ainsi 40 mg du produit recherché, rendement 60%.

$R_f$ : 0,7 (mélange 1/1 de n-hexane/acétate d'éthyle)

Point de fusion: 141-143°C.

5 IR (KBR): 1600, 1550, 1500, 1170, 940, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 14

#### (±)-1α-amino-2β-[4-(1-fluorophényl)]-4β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane

On dissout 0,268 g (0,844 mmoles) de (±)-1α-nitro-  
10 2β-[4-(1-fluorophényl)]-4β-méthanesulfonyloxy-  
cyclohexane dans 20 ml d'éthanol. A cette solution, on  
ajoute 2,23 g (9,88 mmoles) de chlorure stanneux(II)  
dihydraté, on chauffe le mélange réactionnel à  
ébullition sur un bain (température 120°C) pendant 24  
15 heures, puis on chasse l'éthanol par distillation. On  
reprend le résidu dans une petite quantité d'eau et on  
ajuste le pH à 9-10 par addition d'une solution saturée  
de carbonate de sodium. On filtre le produit qui  
précipite, on lave soigneusement à l'aide de  
20 dichlorométhane et on extrait la phase aqueuse à trois  
reprises à l'aide de trois portions de 100 ml de  
dichlorométhane. On lave la combinaison des couches di-  
chlorométhaniques à l'aide de 50 ml de saumure, on  
sèche sur sulfate de sodium puis on évapore. On purifie  
25 le résidu brut par chromatographie sur colonne en  
éluant à l'aide d'un mélange 1/1 benzène et méthanol.  
On obtient ainsi 180 mg du produit recherché sous la  
forme d'une huile jaune, rendement 74%.

$R_f$ : 0,3 (mélange 1/1 benzène/méthanol).

30 IR (film): 3360, 1600, 1500, 1210, 1160, 920,  
820  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 15

#### (±)-2β-[4-(1-fluorophényl)]-7α-azabicyclo[2,2,1]-heptane

35 On dissout 100 mg (0,348 mmole) de (±)-1α-amino-2β-  
[4-(1-fluorophényl)]-4β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane

dans 10 ml de toluène anhydre. On chauffe la solution à l'ébullition sur un bain (température 120°C) pendant une quinzaine d'heures sous agitation. On chasse le toluène par distillation, on reprend le résidu dans  
5 20 ml de dichlorométhane et on ajuste le pH à 10 par l'addition d'une solution saturée de carbonate de sodium. On isole les phases, on extrait la phase aqueuse par 20 ml de dichlorométhane, on extrait les couches organiques combinées à l'aide de 10 ml d'eau et  
10 de 10 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium puis on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 benzène/méthanol. On obtient ainsi 50 mg du produit recherché sous la forme  
15 d'une huile jaune, rendement 75%.

$R_f$ : 0,15 (mélange 1/1 benzène/méthanol).

IR(film): 3400, 3240, 1600, 1520, 1240, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 16

(±)-7-acétyl-2β-[4-(1-fluorophényl)]-7α-azabicyclo-  
20 clo[2,2,1]-heptane

On dissout 22 mg (0,115 mmoles) de (±)-endo-2β-[4-(1-fluorophényl)]-7-azabicyclo-[2,2,1]-heptane dans 10 ml de dichlorométhane, puis on ajoute 0,1 ml de pyridine et 57 mg (0,575 mmoles) d'anhydride acétique.  
25 On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 6 heures puis on évapore. On reprend le résidu dans 20 ml de dichlorométhane, on extrait à l'aide de 2 ml d'eau et de 5 ml de solution saturée de chlorure de sodium, puis on évapore. On purifie le  
30 résidu brut par chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un mélange 1/2 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 20 mg du produit recherché sous la forme d'une huile jaune, rendement 74%.

$R_f$ : 0,2 (mélange 1/2 de n-hexane/acétate d'éthyle)

EXEMPLE 171-[4-(1-chlorophényl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène

On dissout 2,8 g (19,9 mmoles) de 4-chlorobenzaldé-  
hyde dans 100 ml de dichlorométhane anhydre, puis on  
5 ajoute 10,0 g (25,8 mmoles) de (5-nitro-pentane-2-on)-  
triphényl-phosphorane à une température de bain de 70°C  
en 24 heures sous agitation. Lorsque la réaction est  
terminée, on lave la solution de dichlorométhane à  
l'aide de 50 ml d'eau et de 50 ml d'une solution  
10 saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de  
sodium et on évapore. On purifie le résidu brut par  
chromatographie sur colonne en éluant avec un mélange  
3/1 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 4,0 g  
du produit recherché sous la forme d'une huile  
15 visqueuse, rendement 80%.

$R_f$ : 0,4 (mélange 3/2 de n-hexane/acétate d'éthyle)

Point de fusion: 141-143°C.

IR<sub>(film)</sub>: 1680, 1605, 1555, 1490, 1090, 1040, 980,  
805  $\text{cm}^{-1}$ .

20 EXEMPLE 18(±)-1 $\alpha$ -nitro-2 $\beta$ -[4-(1-chlorophényl)]-cyclohexane-4 $\beta$ -one

On dissout 2,5 g (10 mmoles) de 1-[4-(1-chlorophé-  
nyl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène dans 80 ml de  
tétrahydrofurane anhydre, puis on ajoute 4,46 g  
25 (99 mmoles) de fluorure de potassium précipité sur de  
l'oxyde d'aluminium et on agite le mélange réactionnel  
à la température ambiante pendant 24 heures. On filtre  
le produit et on évapore le tétrahydrofurane. On  
purifie le résidu brut par chromatographie sur colonne  
30 en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 de n-hexane/acétate  
d'éthyle. On obtient ainsi 1,7 g du produit recherché,  
rendement 68%, point de fusion: 97-104°C.

$R_f$ : 0,2 (mélange 1/3 de acétate d'éthyle/n-hexane)

IR<sub>(KBR)</sub>: 1700, 1600, 1530, 1480, 1230, 1000,  
35 820  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 19(±)-1α-nitro-2β-[4-(1-chlorophényl)]-cyclohexane-4β-ol

On dissout 1,2 g (4,73 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-[4-(1-chlorophényl)]-cyclohexane-4β-one dans 50 ml  
5 d'éthanol anhydre et on ajoute par petites portions 560 mg (14,2 mmoles) de borohydrure de sodium en refroidissant au moyen d'un bain d'eau glacée. Lorsque l'addition est terminée, on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une  
10 quinzaine d'heures, puis on décompose l'excès de borohydrure par l'addition d'acétone. On évapore la solution éthanolique, on dissout le résidu dans 50 ml de chloroforme, on lave la phase organique à l'aide de 15 ml d'eau puis 15 ml de saumure, on sèche sur sulfate  
15 de sodium, puis on évapore. On purifie le résidu brut par chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 626 mg du produit recherché, rendement 52%, point de fusion 116-119°C.

20  $R_f$ : 0,4 (mélange 1/1 de n-hexane/acétate d'éthyle).

IR (KBR): 3380, 1550, 1500, 1380, 1060, 830  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 20(±)-1α-nitro-2β-[4-(1-chlorophényl)]-4β-méthanesulfonyl-oxy-cyclohexane

25 On dissout 0,616 g (2,4 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-[4-(1-chlorophényl)]-cyclohexane-4β-ol dans 20 ml de dichlorométhane. A cette solution, on ajoute 688 mg (5,98 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle et 16,2 ml de pyridine, on agite le mélange réactionnel à la  
30 température ambiante pendant une quinzaine d'heures et on évapore. On dissout le résidu dans 30 ml de dichlorométhane, on lave à l'aide de 10 ml d'eau puis de 10 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium, puis on évapore. On  
35 purifie le produit brut par chromatographie sur colonne en éluant avec un mélange 1/1 de n-hexane/acétate

d'éthyle. On obtient ainsi 466 mg du produit recherché, rendement 58%.

Point de fusion: 121-122°C.

IR<sub>(KBR)</sub>: 1560, 1540, 1500, 1180, 950, 850 cm<sup>-1</sup>.

5 R<sub>f</sub>: 0,6 (mélange 1/1 de n-hexane/acétate d'éthyle).

EXEMPLE 21

(±)-1α-amino-2β-[4-(1-chlorophényl)]-4β-méthanesulfonyl-oxy-cyclohexane

On dissout 0,3 g (0,898 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-  
10 [4-(1-chlorophényl)]-4β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane  
dans 20 ml d'éthanol, puis on ajoute 2,23 g (9,88  
mmoles) de chlorure stanneux(II) dihydraté et on  
chauffe le mélange réactionnel au point d'ébullition à  
une température de bain de 120°C pendant 24 heures. On  
15 chasse le méthanol par distillation, on reprend le  
résidu dans une petite quantité d'eau et on ajuste le  
pH à 9-10 par addition d'une solution saturée de  
carbonate de sodium. On filtre le produit qui  
précipite, on le lave soigneusement avec du  
20 dichlorométhane et on extrait la phase aqueuse à trois  
reprises à l'aide de portions de 100 ml de dichloromé-  
thane, on combine les phases organiques et on les lave  
à l'aide de 50 ml d'eau et 50 ml de solution saturée de  
chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium puis  
25 on évapore. On purifie le résidu brut par  
chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un  
mélange 1/1 benzène/méthanol. On obtient ainsi 150 mg  
du produit recherché, rendement 55%.

Point de fusion: 151-156°C.

30 IR<sub>(KBR)</sub>: 3360, 1600, 1510, 1210, 1170, 920,  
820 cm<sup>-1</sup>.

R<sub>f</sub>: 0,3 (mélange 1/1 benzène/méthanol).

EXEMPLE 22(±)-2β-[4-(1-chlorophényl)]-7α-azabicyclo[2,2,1]-heptane

On dissout 100 mg (0,33 mmole) de (±)-1α-amino-2β-  
5 [4-(1-fluorophényl)]-4β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane  
dans 10 ml de toluène anhydre. On chauffe la solution à  
l'ébullition sur un bain (température 120°C) pendant  
une quinzaine d'heures sous agitation. On chasse le  
toluène, on reprend le résidu dans 20 ml de  
10 dichlorométhane et on ajuste le pH à 9-10 par  
l'addition d'une solution saturée de carbonate de  
sodium. On isole les couches, on extrait la phase  
aqueuse à l'aide de 20 ml de dichlorométhane, on  
extrait les phases organiques combinées à l'aide de  
15 10 ml d'eau et de 10 ml d'une solution saturée de  
chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium puis  
on évapore. On purifie le résidu par chromatographie  
sur colonne en éluant à l'aide d'un mélange 1/1  
benzène/méthanol. On obtient ainsi 40 mg du produit  
20 recherché sous la forme d'une huile jaune, rendement  
59%.

IR(film): 3350, 3240, 1600, 1520, 1230, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

R<sub>f</sub>: 0,15 (mélange 1/1 benzène/méthanol).

EXEMPLE 23(±)-7-acétyl-2β-[4-(1-chlorophényl)]-7α-azabicyclo-  
25 [2,2,1]-heptane

On dissout 20 mg (0,096 mmole) de (±)-2β-[4-(1-  
chlorophényl)]-7α-azabicyclo-[2,2,1]-heptane dans 10 ml  
de dichlorométhane, puis on ajoute 0,1 ml de pyridine  
30 et 48 mg (0,48 mmole) d'anhydride acétique. On agite le  
mélange réactionnel à la température ambiante pendant 6  
heures puis on évapore. On reprend le résidu dans 20 ml  
de dichlorométhane, on extrait à l'aide de 2 ml d'eau  
et de 5 ml d'une solution saturée de chlorure de  
35 sodium, puis on évapore. On purifie le produit brut par  
chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un

mélange 1/2 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 15 mg du produit recherché sous la forme d'une huile jaune, rendement 62%.

$R_f$ : 0,2 (mélange 1/2 de hexane/acétate d'éthyle)

5 EXEMPLE 24

1-[3-(6-méthoxypyridyl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène

On dissout 18,25 g (46,69 mmoles) de (5-nitropentane-2-one)-triphénylphosphorane dans 500 ml de toluène anhydre puis ajoute 5 g (36,5 mmoles) de 6-méthoxy-3-pyridyl-carboxaldéhyde et on chauffe le mélange réactionnel à ébullition sous atmosphère d'argon pendant 20 heures. Après refroidissement, on lave le mélange réactionnel à l'aide de 150 ml d'eau puis 150 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche puis on évapore. On purifie le résidu brut par chromatographie sur colonne en éluant avec un mélange 50/1 chloroforme/méthanol. On obtient ainsi 7,4 g du produit recherché, rendement 81,6%. Point de fusion: 58-60°C.

20  $R_f$ : 0,7.

IR(KBR): 1670, 1650, 1590, 1540, 1430, 1280, 1110  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 25

(±)-1 $\alpha$ -nitro-2 $\beta$ -[3-(6-méthoxypyridyl)]-cyclohexane-4-one

On dissout 5,0 g (20 mmoles) de 1-[3-(6-méthoxypyridyl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène dans 200 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis on ajoute 8,9 g (198,9 mmoles) de fluorure de potassium précipité sur de l'oxyde d'aluminium et on agite le mélange à la température ambiante pendant une quinzaine d'heures. On filtre le précipité solide et on le lave à l'aide d'acétate d'éthyle. On sèche les filtrats combinés sur sulfate de magnésium, puis on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 3/1 chloroforme/méthanol,

EXEMPLE 26(±)-1α-nitro-2β-[3-(6-méthoxy-pyridyl)]-cyclohexane-4β-ol

On dissout 3,0 g (12 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-[3-(6-méthoxy-pyridyl)]-cyclohexane-4-one dans 150 ml de méthanol anhydre et on ajoute par petites portions 1,4 g (37 mmoles) de borohydrure de sodium à 0°C en 3 heures environ. On décompose l'excès d'agent réducteur par l'addition goutte à goutte avec précaution d'acétone puis on évapore le mélange réactionnel sous vide. On dissout le résidu dans un mélange de 100 ml d'eau et de 200 ml de dichlorométhane, on isole les couches. On lave les couches organiques combinées à deux reprises à l'aide de deux portions de 100 ml d'eau et à l'aide de 100 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium, puis on évapore. On purifie le résidu solide par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 2/1 benzène/acétone ( $R_f = 0,60$ ). On obtient ainsi 2 g de produit pur recherché, rendement 66%, point de fusion 143-144°C.

IR(KBR): 3410, 1100, 1560, 1540, 1480, 1400, 1280, 1060, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 27(±)-1α-nitro-2β-[3-(6-méthoxy-pyridyl)]-4β-méthane-sulfonyloxy-cyclohexane

On dissout 2,0 g (8 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-[3-(6-méthoxy-pyridyl)]-cyclohexane-4β-ol dans un mélange de 28 ml de dichlorométhane et de 53 ml de pyridine anhydre, puis on ajoute goutte à goutte 1,55 ml (19,6 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle sous agitation et refroidissement dans un bain d'eau glacée et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant, on dissout le résidu dans un mélange de 100 ml de chloroforme et 50 ml d'une solution à 10% de carbonate

et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 1 heure. On évapore le solvant, on dissout le résidu dans un mélange de 100 ml de chloroforme et 50 ml d'une solution à 10% de carbonate  
5 de sodium, puis on isole les couches. On extrait la phase aqueuse à trois reprises à l'aide de portions de 50 ml de chloroforme. On lave à trois reprises les phases organiques combinées à l'aide de portions de 100 ml d'eau puis par 150 ml d'une solution saturée de  
10 chlorure de sodium, on sèche puis on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 20/1 chloroforme/méthanol,  $R_f = 0,7$ . On obtient ainsi 2 g du produit recherché pur, rendement 76%, point de fusion:  
15 131-132°C.

IR(KBR): 1600, 1560, 1540, 1525, 1480, 1340, 1280, 1170, 940  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 28

20 (±)-1α-amino-2β-[3-(6-méthoxypyridyl)]-4β-méthane-sulfonyloxy-cyclohexane

On dissout 1,0 g (3,03 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-[3-(6-méthoxypyridyl)]-4β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane dans un mélange de 100 ml de méthanol anhydre et 1,33 ml (6,6 mmoles) de dioxane contenant de  
25 l'oxyde chlorhydrique. On hydrogène la solution en présence de 1,0 g de charbon palladié à 10%. La quantité calculée d'hydrogène absorbée en 48 heures est de 278 ml. On filtre alors le catalyseur, on le lave, on évapore les filtrats combinés, on dissout le résidu  
30 dans un mélange de 20 ml de dichlorométhane et de 20 ml d'une solution de carbonate de sodium à 5%, on agite soigneusement le mélange et on sépare les deux phases. On extrait la couche aqueuse à trois reprises à l'aide de trois portions de 20 ml de dichlorométhane, on lave  
35 les phases organiques combinées à l'aide de 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche puis

on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 4/1 chloroforme/méthanol,  $R_f = 0,3$ . On obtient ainsi 0,7 g du produit recherché pur, rendement 90%, point de fusion: 103-104°C.

IR(KBR): 3380, 1600, 1560, 1480, 1330, 1160, 930  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 29

(±)-2β-[3-(6-méthoxypyridyl)]-7α-azabicyclo-[2,2,1]-heptane

On dissout 2,8 g (8,3 mmoles) de (±)-1α-amino-2β-[3-(6-méthoxypyridyl)]-4β-méthane-sulfonyloxy-cyclohexane dans 350 ml de toluène anhydre. On chauffe le mélange réactionnel à ébullition sous atmosphère d'argon pendant une quinzaine d'heures. Après refroidissement, on ajoute 250 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 5%, on agite soigneusement le mélange et on sépare les couches. On extrait la phase aqueuse à trois reprises à l'aide de portions de 100 ml de dichlorométhane. On lave les phases organiques combinées à deux reprises à l'aide de 100 ml d'eau et une fois à l'aide d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore. On obtient ainsi 1,5 g du produit recherché sous la forme d'une huile jaune pâle, rendement 78,7%.

IR(film): 3400, 3240, 1600, 1560, 1480, 1290, 1030  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 30

(±)-7-acétyl-2β-[3-(6-méthoxypyridyl)]-7α-azabicyclo-[2,2,1]-heptane

On dissout 1,4 g (6,8 mmoles) de (±)-2β-[3-(6-méthoxypyridyl)]-7α-azabicyclo-[2,2,1]-heptane dans 15 ml de pyridine anhydre en refroidissant à l'aide d'un bain d'eau glacée, puis on ajoute 3,3 ml (34,8 mmoles) d'anhydride acétique. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 2 heures puis on

évapore à sec. On mélange le résidu avec de la glace, puis on ajoute 50 ml d'une solution de carbonate de sodium à 5% et 50 ml de dichlorométhane. On secoue soigneusement le mélange, on sépare les couches et on extrait la couche aqueuse à trois reprises à l'aide de portions de 50 ml de dichlorométhane. On lave les couches organiques combinées à deux reprises à l'aide de 50 ml d'eau et une fois à l'aide de 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice et on élue à l'aide d'un mélange 1/1 chloroforme/acétone. On obtient ainsi 1,6 g du produit recherché sous la forme d'une huile jaune pâle, rendement 94%.

IR<sub>(film)</sub>: 1700, 1640, 1480, 1280, 1020  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 31

#### 1-(3-pyridyl)-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène

A une solution de 14,2 g (0,036 mole) de (5-nitropentane-2-one)-triphénylphosphorane dans 400 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute une solution de 3,0 g (0,028 mole) de pyridine-3-aldéhyde dans 100 ml de dichlorométhane. On chauffe le mélange réactionnel à ébullition sous argon pendant 16 heures, puis on lave à trois reprises la solution de dichlorométhane à l'aide de trois portions de 150 ml d'eau puis une fois à l'aide de 150 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur chlorure de calcium, puis on évapore. On purifie le résidu solide par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 3/1 de chloroforme/acétone. On obtient ainsi 5,0 g du produit recherché pur, rendement 81%, point de fusion 61-63°C.

$R_f = 0,5$ .

IR<sub>(KBR)</sub>: 1600, 1680, 1620, 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 32(±)-1α-nitro-2β-(3-pyridyl)-cyclohexane-4-one

On dissout 5,0 g (0,0227 moles) de 1-(3-pyridyl)-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène dans 230 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis on ajoute 10,2 g (0,228 mole) de fluorure de potassium précipité sur de l'oxyde d'aluminium et on chauffe le mélange réactionnel à ébullition à la température ambiante pendant une quinzaine d'heures. On filtre le produit solide et on le lave à l'aide d'acétate d'éthyle. On sèche les filtrats combinés sur chlorure de calcium et on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 3/1 chloroforme/acétone. On obtient ainsi 2,7 g de produit pur recherché, rendement 54%, point de fusion 108-110°C,  $R_f = 0,25$ .

IR(CHCl<sub>3</sub>): 1720, 1580, 1550 cm<sup>-1</sup>.

EXEMPLE 33(±)-1α-nitro-2β-[3-(pyridyl)]-cyclohexane-4β-ol

On dissout 2,3 g (0,0104 mole) de (±)-1α-nitro-2β-(3-pyridyl)-cyclohexane-4-one dans 200 ml d'éthanol anhydre puis on ajoute 1,2 g (0,0317 mole) de borohydrure de sodium par petites portions à 0°C en trois heures environ. On décompose l'excès d'agent réducteur par addition d'acétone avec précaution puis on évapore le mélange sous vide. On dissout le résidu sec dans un mélange de 100 ml d'eau et de 200 ml de dichloroéthane. On agite soigneusement le mélange et on sépare les couches. On lave les phases organiques combinées à deux reprises à l'aide de 200 ml d'eau et une fois à l'aide de 200 ml de solution saturée de chlorure de sodium. On sèche sur chlorure de calcium, puis on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 10/1 chloroforme/éthanol. On obtient ainsi 1,8 g du produit pur recherché, rendement 79%, point de fusion: 146-150°C.

EXEMPLE 34(±)-1α-nitro-2β-[3-(pyridyl)]-1β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane

On dissout 2,6 g (0,027 mmole) de (±)-1α-nitro-2β-  
5 (3-pyridyl)-cyclohexane-4β-ol dans un mélange de 40 ml  
de dichlorométhane et de 30 ml de pyridine, puis on  
ajoute 2,3 ml (0,0292 mole) de chlorure de méthane-  
sulfonyle en refroidissant à l'aide d'un bain d'eau  
glacée. Puis, on agite le mélange réactionnel à  
10 température ambiante pendant une quinzaine d'heures. On  
chasse ensuite le solvant sous vide, on dissout le  
résidu sec dans un mélange de 100 ml de chloroforme et  
50 ml de solution de carbonate de sodium à 10%. On  
agit soigneusement le mélange et on sépare les  
15 couches. On extrait la phase aqueuse à trois reprises à  
l'aide de portions de 50 ml de chloroforme, on lave à  
trois reprises les extraits organiques combinés à  
l'aide de trois portions de 100 ml d'eau puis une fois  
à l'aide de 100 ml d'une solution saturée de chlorure  
20 de sodium, on sèche sur chlorure de calcium, puis on  
évapore. On purifie le résidu solide par  
chromatographie sur colonne de silice en éluant à  
l'aide d'un mélange 1/1 acétone/chloroforme. On obtient  
ainsi 3,1 g du produit recherché pur, rendement 87%,  
25 point de fusion: 170-172°C.

$$R_f = 0,45.$$

$$IR(KBR) : 1620, 1550, 1340, 1180, 940 \text{ cm}^{-1}.$$

EXEMPLE 35(±)-1α-amino-2β-[3-(pyridyl)]-4β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane

On dissout 1,0 g (0,0333 mole) de (±)-1α-nitro-2β-  
(3-pyridyl)-1β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane dans un  
mélange de 100 ml de méthanol et de 1,33 ml (0,0666  
mole) de dioxane renfermant de l'acide chlorhydrique et  
35 on hydrogène la solution en présence de 1,0 g de  
charbon palladié à 10%. Après absorption de la quantité

on hydrogène la solution en présence de 1,0 g de charbon palladié à 10%. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène (8 à 10 heures), on élimine le catalyseur par filtration et on lave. On évapore les  
5 filtrats combinés. On redissout le résidu sec (mousse incolore) dans un mélange de 20 ml de dichlorométhane et de 20 ml d'une solution de carbone de sodium à 6%. On agite soigneusement le mélange puis on isole les couches. On extrait la phase aqueuse à cinq reprises à  
10 l'aide de cinq portions de 20 ml de dichlorométhane. On lave les phases organiques combinées à l'aide de 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur chlorure de calcium, puis on évapore. On obtient ainsi 750 mg du composé recherché sous la forme d'une  
15 huile jaune pâle, rendement 83%.

$$R_f = 0,31.$$

$$IR_{(CHCl_3)}: 3400, 1190, 1050 \text{ cm}^{-1}.$$

#### EXEMPLE 36

##### (±)-2β-[3-(pyridyl)]-7α-azabicyclo-[2,2,1]-heptane

##### 20 (±)-dechloro-épi-épi-batidine

On dissout 300 mg (1,11 mole) de (±)-1α-amino-2β-(3-pyridyl)-4β-méthanesulfonyloxy-cyclohexane dans 40 ml de toluène anhydre, puis on chauffe le mélange réactionnel à l'ébullition sous argon pendant une  
25 quinzaine d'heures. On laisse refroidir le mélange réactionnel, on ajoute 25 ml de solution d'hydroxyde de sodium à 5%, on agite soigneusement les couches puis on les isole. On extrait la phase aqueuse à dix reprises à  
30 l'aide de portions de 20 ml de dichlorométhane. On lave les phases organiques combinées à deux reprises à l'aide de 50 ml d'eau, puis une fois à l'aide de 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium, puis on évapore. On obtient ainsi  
35 93 mg du produit recherché sous la forme d'une huile jaune pâle, rendement: 48%.

$$R_f = 0,1$$

(méthanol/benzène = 1/1).

#### EXEMPLE 37

(±)-7-acétyl-2β-(3-pyridyl)-7α-azabicyclo-[2,2,1]-

#### 5 heptane

On dissout 384 mg (2,20 mmoles) de (±)-2β-(3-pyridyl)-7α-azabicyclo[2,2,1]-heptane dans 5 ml de pyridine anhydre, puis on ajoute 1,1 ml (11,6 mmoles) d'anhydride acétique en refroidissant à l'aide d'un  
10 bain d'eau glacée. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant une quinzaine d'heures, puis on évapore la solution à sec. On mélange le résidu avec de la glace, 10 ml d'une solution à 5% de carbonate de sodium et 10 ml de dichlorométhane. On  
15 agite soigneusement le mélange, on sépare les couches, on extrait la phase aqueuse à trois reprises à l'aide de portions de 10 ml chacune de dichlorométhane. On lave à deux reprises les extraits organiques combinés à l'aide de portions de 10 ml d'eau, puis une fois à  
20 l'aide de 10 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore. On obtient ainsi 223 mg du composé recherché sous la forme d'une huile jaune pâle, rendement 47%.

$$R_f = 0,23 \text{ (chloroforme/acétone = 1/1).}$$

25 IR(film): 1700, 1640, 1440  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 38

(±)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloropyridyl)]-cyclohexane-4β-ol  
A) (-)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloropyridyl)]-cyclohexane-4β-ol-carbonique acide menthylester

30 On dissout 1,536 g (6 mmoles) de 1α-nitro-2β-[3-(6-chloropyridyl)]-cyclohexane-4β-ol racémique dans un mélange de 30 ml de dichlorométhane et de 1,4 ml de pyridine à la température ambiante. On ajoute goutte à goutte à cette solution, 3,0 ml (14 mmoles) de (-)-  
35 menthylchloroformiate (Aldrich 24 530-5). On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 6

heures, puis on ajoute 0,2 ml supplémentaire de réactif. On laisse reposer le mélange réactionnel pendant la nuit, puis on évapore à sec sous vide. On dissous le résidu dans un mélange de 60 ml de chloroforme et 5 ml d'eau. On ajuste le pH de la couche aqueuse à 9 par addition d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%. On isole les couches, on lave la solution chloroformique à trois reprises à l'aide de trois portions de 20 ml d'eau, on sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore sous vide. On recristallise le résidu dans 100 ml de méthanol après avoir clarifié à l'aide de charbon actif. On obtient ainsi 1,2 g du produit recherché sous la forme de cristaux blancs, rendement 45,8%, point de fusion: 98-100°C,  $[\alpha]_D^{25} = -56,0^\circ$  (c = 0,5 chloroforme).

On repurifie le produit ainsi obtenu par chromatographie sur colonne (silicagel Merck 9385, vide de la pompe à eau; éluant: benzol/éthyl = 19/1). On évapore les fractions renfermant le produit recherché, on obtient ainsi 630 mg d'une huile qui recristallise dans le méthanol. On obtient ainsi 280 mg de produit recherché, point de fusion 183-184°C,

$$[\alpha]_D^{25} = -36,70^\circ \text{ (c = 0,5 chloroforme).}$$

B) (+) 1 $\alpha$ -nitro-2 $\beta$ -[3-(6-chloropyridyl)]-cyclohexane-4 $\beta$ -ol

On dissout 100 mg de la substance cristallisée ci-dessus de  $\{[\alpha]_D^{25} = -36,7^\circ \text{ (c = 0,5 chloroforme)}\}$  dans un mélange de 20 ml d'acide sulfurique à 10% et de 20 ml d'éthanol, puis on chauffe la solution à ébullition pendant 24 heures. Ensuite, on chasse l'éthanol sous vide. On ajoute au résidu aqueux environ 30 ml de benzène, puis on évapore le mélange à sec de nouveau sous vide. On effectue cette opération 5 ou 6 fois. On met le résidu en suspension dans le chloroforme et on ajuste le pH à 10 environ par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde

d'ammonium. On isole les couches, on lave la solution chloroformique à l'eau, on sèche sur sulfate de sodium, on filtre et on évapore sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne (silicagel Merck 9385, 5 vide de la pompe à eau; éluant: chloroforme/méthanol = 20/1). On réunit les fractions renfermant le produit recherché et on évapore. On recristallise le résidu dans l'éther, on obtient ainsi 32 mg du produit recherché. Point de fusion: 190-194°C,  $[\alpha]_D^{25} = +63,9^\circ$  10 (c = 0,5 chloroforme).

#### EXEMPLE 39

#### (+)-épi-épiбатidine et dihydrochlorure (+)-épi-épiбатidine

On dissout 1,00 g (5 mmoles) d'épi-épiбатidine 15 racémique dans 20 ml d'acétone chaud, puis on ajoute une solution de 0,96 g (2,5 mmoles) de (-)-di-0,0'-paratoluyol-L-tartrique acide dans un mélange de 20 ml d'acétone et 10 ml d'eau. La solution reste limpide pendant quelques minutes, puis la précipitation de 20 cristaux commence dans la solution chaude. On laisse le mélange refroidir à la température ambiante et on la laisse reposer la nuit dans un réfrigérateur. Le lendemain, on filtre les cristaux précipités, on les lave à l'aide d'un mélange de 5 ml d'acétone et 1 ml 25 d'eau, puis on sèche. On obtient ainsi 1,53 g du sel. Point de fusion 188-190°C,  $[\alpha]_D^{25} = -56,9^\circ$  (c = 0,5 méthanol).

On dissout 1,00 g du sel ci-dessus dans un mélange à chaud de 5 ml d'éthanol et 5 ml d'eau et on laisse la 30 solution reposer à la température ambiante pendant 2 jours. On filtre les cristaux précipités, on les lave à l'aide d'un mélange de 5 ml de méthanol et de 0,5 ml d'eau puis on sèche. On obtient ainsi 341 mg de sel, point de fusion: 200-201°C,  $[\alpha]_D^{25} = -53,4^\circ$  (c = 0,5 35 méthanol).

On met en suspension 300 mg du sel ci-dessus dans un mélange de 120 ml de chloroforme et 8 ml d'eau à la température ambiante, et on ajoute une quantité suffisante d'une solution d'hydroxyde de sodium 1 molaire (environ 0,2 à 0,3 ml) pour ajuster le pH de la phase aqueuse entre 9 et 10. On isole les couches, on lave la solution chloroformique à deux reprises à l'aide de portions de 2 ml d'eau, on sèche sur sulfate de sodium, on filtre, puis on évapore sous vide. On obtient 155 mg d'un produit huileux,  $[\alpha]_D^{25} = +36,1^\circ$  (c = 0,5 méthanol).

Par épimérisation, on obtient l'épibatidine que l'on transforme en son chlorhydrate. Le pouvoir rotatoire du sel  $[\alpha]_D^{25} = +34,8^\circ$  (c = 0,36, méthanol) correspond à la valeur  $[\alpha]_D^{25} = +34,7^\circ$  (c = 0,36, méthanol) donné dans l'art antérieur [S.R. Fletscher et al., J. Chem. Soc. Chem. Column, 1216 (1993)].

(-)-épi-épibatidine

On évapore à sec la liqueur mère de la première recristallisation lors de la préparation de la (+)-épi-épibatidine sous vide et on débarrasse le résidu cristallin de l'eau résiduaire par évaporation sur un évaporateur rotatif après l'avoir repris dans le benzène à plusieurs reprises. On obtient ainsi 649 mg de produit, point de fusion 164-176°C,  $[\alpha]_D^{25} = -64,8^\circ$  (c = 0,5 méthanol).

On met en suspension 200 mg du sel ci-dessus dans un mélange de 80 ml de chloroforme et 6 ml d'eau. On ajuste le pH à 9-10 par addition d'une solution molaire d'hydroxyde de sodium. On isole les couches, on lave les couches chloroformiques à l'aide d'eau (environ 10 ml), on sèche sur sulfate de sodium, on filtre, puis on évapore à sec. On obtient ainsi 96 mg d'un produit huileux,  $[\alpha]_D^{25} = -17,2^\circ$  (c = 0,5 méthanol).

On traite 400 mg de sel ci-dessus  $[\alpha]_D^{25} = -64,8^\circ$  (c = 0,5 méthanol) en suspension dans le chloroforme par

400 mg de solution d'hydroxyde de sodium. On traite le mélange réactionnel. On obtient 160 mg de produit huileux  $[\alpha]_D^{25} = -17,2^\circ$  ( $c = 0,5$  méthanol).

On dissout le produit brut huileux ainsi obtenu  
5 (160 mg, 0,76 mmole) dans 3,2 ml d'acétone à chaud, puis on ajoute une solution de 153 mg (0,396 mmole) de (+)-di-O,O'-paratoluoyl-D-tartrique acide, dans 3,2 ml d'acétone et 0,6 ml d'eau. On laisse refroidir le  
10 mélange réactionnel à la température ambiante, on le laisse reposer quelques heures et on filtre les cristaux qui précipitent. On les lave avec quelques gouttes d'acétone aqueux, puis on sèche. On obtient ainsi 269 mg de sel, point de fusion: 196-198°C,  $[\alpha]_D^{25} = +63,4^\circ$  ( $c = 0,5$  méthanol).

15 On recristallise 200 mg du sel ci-dessus dans un mélange de 4,5 ml d'éthanol/0,5 ml d'eau. On obtient ainsi 124 mg de sel pur, point de fusion; 204-205°C,  $[\alpha]_D^{25} = +60,3^\circ$  ( $c = 0,5$  méthanol).

On traite 100 mg du sel ainsi obtenu à l'aide  
20 d'hydroxyde de sodium selon un procédé connu per se, en suspension chloroformique. On obtient ainsi 60 mg d'un produit huileux,  $[\alpha]_D^{25} = -40,3^\circ$  ( $c = 0,5$  méthanol).

#### EXEMPLE 40

##### 1-[4-(1,3-dichlorophényl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène

25 On dissout 17,5 g (100 mmoles) de 2,4-dichlorobenzaldéhyde dans 200 ml de dichlorométhane anhydre, puis on ajoute 50,8 g (230 mmoles) de (5-nitropentane-2-one)-triphénylphosphorane et on agite le mélange réactionnel à une température de bain de 70 à  
30 80°C pendant 24 heures. Quand la réaction est terminée, on lave la solution de dichlorométhane à l'aide de 50 ml d'eau puis à deux reprises à l'aide de 50 ml de solution de chlorure de sodium saturé, on sèche sur sulfate de sodium, on sèche et on évapore. On purifie  
35 le produit brut par chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un mélange 3/1 de n-hexane/acétate

d'éthyle. On obtient ainsi 17,9 g du produit recherché sous la forme d'une huile jaune épaisse, rendement 62%,  $R_f = 0,4$  (n-hexane/acétate d'éthyle = 3/1).

IR(film): 1700, 1680, 1620, 1550, 1480, 1200,  
5 1160  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 41

(±)-1α-nitro-2β-[4-(1,3-dichlorophényl)]-cyclohexane-4-one

On dissout 17,9 g (62,1 mmoles) de 1-[4-(1,3-dichlorophényl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène dans 150 ml  
10 de tétrahydrofurane anhydre, puis on ajoute 28 g (622 mmoles) de fluorure de potassium précipité sur de l'oxyde d'aluminium, et on agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 24 heures. On élimine  
15 la phase solide par filtration, on évapore le tétrahydrofurane et on chromatographie le résidu sur colonne en éluant à l'aide d'un mélange 3/1 hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 11,4 g du produit recherché cristallisé, rendement 63%, point de  
20 fusion: 127-129°C,  $R_f = 0,25$  (n-hexane/acétate d'éthyle = 3/1).

IR(KBR): 1720, 1600, 1550, 1380, 1120, 880  $\text{cm}^{-1}$ .

#### EXEMPLE 42

(±)-1α-nitro-2β-[4-(1,3-dichlorophényl)]-cyclohexane-4β-ol

On dissout 8,9 g (30,8 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-[4-(1,3-dichlorophényl)]-cyclohexane-4-one dans 300 ml d'éthanol anhydre puis on ajoute 3,7 g (97 mmoles) par portions de borohydrure de sodium sous refroidissement  
30 à l'aide d'un bain d'eau glacée et sous agitation. Lorsque l'addition est terminée, on poursuit l'agitation du mélange pendant 2 heures, après quoi on décompose le borohydrure de sodium en excès en refroidissant. On évapore le mélange réactionnel, on  
35 reprend le mélange dans 200 ml de chloroforme, on lave la couche organique à deux reprises à l'aide de

portions de 50 ml d'eau, puis d'une portion de solution de chlorure de sodium saturé, on sèche sur sulfate de sodium, puis on évapore. On purifie le produit brut par chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un  
5 mélange 1/1 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 5,8 g du composé recherché sous la forme d'une huile épaisse jaune, rendement: 65%,  $R_f = 0,3$  (n-hexane/acétate d'éthyle = 1/1).

IR(film): 3400, 1600, 1550  $\text{cm}^{-1}$ .

10 EXEMPLE 43

(±)-1α-nitro-2β-[4-(1,3-dichlorophényl)]-cyclohexane-4β-méthane-sulfonyloxy-cyclohexane

On dissout 5,8 g (20 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-[4-(1,3-dichlorophényl)]-cyclohexane-4β-ol dans 200 ml de  
15 dichlorométhane anhydre, puis on ajoute 5,7 g (49 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle et 50 ml de pyridine. On agite le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 3 heures, puis on évapore. A ce résidu, on ajoute 200 ml de dichlorométhane, puis  
20 on ajuste le pH à 9-10 par une solution saturée de carbonate de sodium. On isole la phase organique, on la lave à l'aide de 50 ml d'eau puis 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium, puis on évapore. On chromatographie sur colonne  
25 le produit brut en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 6,0 g du produit recherché sous la forme d'une huile épaisse jaune foncé, rendement: 81%,  $R_f = 0,60$  (n-hexane/acétate d'éthyle = 1/1).

30 IR(film): 1600, 1550, 1500, 1160, 930, 820  $\text{cm}^{-1}$ .

EXEMPLE 44

(±)-1α-amino-2β-[4-(1,3-dichlorophényl)]-4β-méthane-sulfonyloxy-cyclohexane

On dissout 6,75 g (18,32 mmoles) de (±)-1α-nitro-  
35 2β-[4-(1,3-dichlorophényl)]-4β-méthane-sulfonyloxy-cyclohexane dans 300 ml d'éthanol, puis on ajoute 50 g

(221 mmoles) de chlorure stanneux(II) dihydraté et on agite le mélange réactionnel à 110°C pendant 10 heures. On chasse l'éthanol, on dissout le résidu dans une petite quantité d'eau et on ajuste le pH à 9-10 à l'aide d'une solution saturée de carbonate de sodium. On filtre les produits qui ont précipité, on les lave soigneusement à l'aide de dichlorométhane, on extrait la couche aqueuse à trois reprises à l'aide de trois portions de 50 ml de chlorométhane. On lave les phases organiques combinées à l'aide de 100 ml d'eau puis 100 ml d'une solution de chlorure de sodium saturé, on sèche sur sulfate de sodium puis on évapore. On utilise le produit brut dans l'étape suivante sans purification.  $R_f = 0,40$  (chloroforme/méthanol = 1/1). Rendement: 4,5 g (72%).

#### EXEMPLE 45

#### (±)-2β-[4-(1,3-dichlorophényl)]-7α-azabicyclo-[2,2,1]-heptane

On dissout 4,5 g (2,9 mmoles) de (±)-1α-amino-2β-[4-(1,3-dichlorophényl)]-4β-méthane-sulfonyloxy-cyclohexane dans 300 ml d'éthanol anhydre et on chauffe le mélange réactionnel à ébullition à 100°C sous agitation pendant 4 heures. On chasse le toluène par distillation, on dissout le résidu dans 100 ml de chloroforme puis on ajuste le pH à 9-10 à l'aide d'une solution saturée de carbonate de sodium. On isole les couches, on extrait la phase aqueuse à l'aide de 200 ml de chloroforme, on lave les solutions organiques combinées à l'aide de 50 ml d'eau et 50 ml de solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de sodium, puis on évapore. On purifie le produit brut par chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 chloroforme/méthanol. On obtient ainsi 1,93 g du produit recherché sous la forme d'une huile visqueuse jaune. Rendement 60%,  $R_f = 0,15$  (chloroforme/méthanol = 1/1).

IR<sub>(film)</sub>: 3340, 3240, 1600, 1520, 1220, 830 cm<sup>-1</sup>.

EXEMPLE 46

1-[4-(1,3-diméthoxyphényl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène

On ajoute 10 g (60,17 mmoles) de 2,4-  
5 diméthoxybenzaldéhyde à une solution de 30,25 g (77,3  
mmoles) de (5-nitro-pentane-2-one)-triphénylphosphorane  
dans 700 ml de toluène anhydre. On porte le mélange  
réactionnel au reflux sous argon pendant 70 heures.  
Après refroidissement, on lave la solution toluénique à  
10 trois reprises à l'aide de trois portions de 200 ml  
d'eau et une portion de 150 ml de solution de chlorure  
de sodium saturée,, on sèche sur sulfate de magnésium,  
puis on évapore. On purifie le résidu par  
chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un  
15 mélange 5/2 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi  
11,2 g du produit recherché, rendement 66,7%. R<sub>f</sub> = 0,5,  
point de fusion = 54-55°C.

EXEMPLE 47

20 (±)-1α-nitro-2β-[4-(1,3-diméthoxyphényl)]-cyclohexane-  
4-one

On dissout 11,0 g (39,4 mmoles) de 1-[4-(1,3-dimé-  
thoxyphényl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène dans 330 ml de  
tétrahydrofurane anhydre, puis on ajoute 17,6 g  
(393,4 mmoles) de fluorure de potassium précipité sur  
25 de l'oxyde d'aluminium et on agite le mélange  
réactionnel à la température ambiante pendant 48  
heures. On filtre les produits solides et on les lave à  
l'acétate d'éthyle. On évapore les filtrats combinés.  
On chromatographie le résidu sur une colonne de  
30 silicagel en éluant à l'aide d'un mélange 2/1  
benzène/acétone. On obtient ainsi 9,0 g de produit  
recherché pur sous forme d'une huile, rendement 81,8%,  
R<sub>f</sub> = 0,85.

EXEMPLE 48(±)-1α-amino-2β-[4-(1,3-diméthoxyphényl)]-cyclohexane-4β-ol

On dissout 1,0 g (3,58 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-  
5 [4-(1,3-diméthoxyphényl)]-cyclohexane-4-one dans 50 ml  
de méthanol anhydre. On refroidit la solution à une  
température de 0 à 5°C, et on ajoute par portions, en  
une heure environ, 0,4 g (10,7 mmoles) de borohydrure  
de sodium, puis on poursuit l'agitation du mélange  
10 entre 0 et 5°C pendant 1 heure. On décompose l'excès de  
borohydrure de sodium à l'aide d'acétone et on évapore  
le mélange. On dissout le résidu dans un mélange de  
50 ml d'eau et de 100 ml de dichlorométhane, on agite  
soigneusement le mélange et on sépare les deux couches.  
15 On extrait la phase aqueuse à trois reprises à l'aide  
de portions de 50 ml de dichlorométhane chacune. On  
sèche les solutions organiques combinées et on les  
évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur  
colonne en éluant à l'aide d'un mélange 2/1  
20 benzène/acétone. On obtient ainsi 0,7 g du produit  
recherché pur, rendement 70%.  $R_f = 0,6$  (huile).

EXEMPLE 49(±)-1α-amino-2β-[4-(1,3-diméthoxyphényl)]-4β-méthane-sulfonyloxy-cyclohexane

25 On dissout 6,3 g (22,4 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-  
[4-(1,3-diméthoxyphényl)]-cyclohexane-4β-ol dans un  
mélange de 90 ml de dichlorométhane anhydre et 180 ml  
de pyridine, puis on ajoute 4,41 ml (55,9 mmoles) de  
chlorure de méthanesulfonyle et on agite le mélange à  
30 la température ambiante pendant une nuit. On chasse le  
solvant sous vide, on redissout le résidu dans un  
mélange de 200 ml de chloroforme et 100 ml de  
solution de carbonate de sodium à 10%. On agite  
soigneusement le mélange et on sépare les couches. On  
35 extrait la phase aqueuse à trois reprises à l'aide de  
trois portions de 100 ml de chloroforme. On lave les

couches organiques combinées à l'aide d'eau puis d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et on évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 20/1  
5 chloroforme/méthanol. On obtient ainsi 5,5 g du produit recherché, rendement: 69%,  $R_f = 0,8$ , point de fusion = 142-144°C.

EXEMPLE 50

(±)-1α-amino-2β-[4-(1,3-diméthoxyphényl)]-4β-méthane-  
10 sulfonyloxy-cyclohexane

On dissout 1,1 g (3,06 mmoles) de (±)-1α-nitro-2β-[4-(1,3-diméthoxyphényl)]-4β-méthane-sulfonyloxy-cyclohexane dans un mélange de 150 ml de méthanol et 4 ml de dioxane contenant de l'acide chlorhydrique. On  
15 hydrogène la solution en présence de 1,1 g de charbon palladié à 10%. Après absorption de la quantité théorique d'hydrogène (environ 50 heures), on élimine le catalyseur par filtration et on lave. On évapore le filtrat. On redissout le résidu dans un mélange de  
20 20 ml de dichlorométhane et de 20 ml de solution de carbonate de sodium à 5%, on agite soigneusement le mélange et on sépare les deux couches. On extrait la phase aqueuse à cinq reprises à l'aide de portions de 20 ml de dichlorométhane. On sèche les phases  
25 organiques combinées et on les évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne en éluant à l'aide d'un mélange 3/1 chloroforme/acétone. On obtient ainsi 0,9 g du composé recherché sous la forme d'une huile, rendement 89%,  $R_f = 0,16$ .

30 EXEMPLE 51

(±)-2β-[4-(1,3-diméthoxyphényl)]-7α-azabicyclo-[2,2,1]-  
heptane

On dissout 2,1 g (6,38 mmoles) de (±)-1α-amino-2β-[4-(1,3-diméthoxyphényl)]-4β-méthane-sulfonyloxy-  
35 cyclohexane dans 260 ml de toluène anhydre et on porte le mélange réactionnel au reflux sous argon pendant une

nuit. On refroidit le mélange, on ajoute 200 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 5%, on mélange soigneusement et on sépare les couches. On extrait la phase aqueuse à cinq reprises à l'aide de cinq portions  
5 de 5 ml de dichlorométhane. On sèche les phases organiques combinées sur sulfate de magnésium puis on évapore. ON purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice et on élue à l'aide d'un mélange 9/1 chloroforme/méthanol. On obtient ainsi 950 mg du  
10 produit recherché sous la forme d'une huile visqueuse, rendement 63,8%,  $R_f = 0,14$ .

EXEMPLE 52

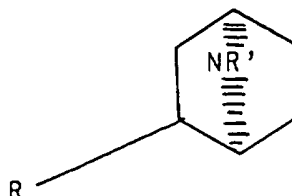
(±)-2β-[3-(6-éthoxy-pyridyl)]-7α-azabicyclo-[2,2,1]-heptane

15 On porte au reflux 0,5 g (0,00240 mole) de (±)-épibatidine dans une solution de 0,55 g (0,0240 mole) de sodium métallique dans 50 ml de méthanol, pendant 24 heures. On évapore le mélange réactionnel, on redissout le résidu dans 50 ml d'eau et on extrait à trois  
20 reprises à l'aide de trois portions de 25 ml de chloroforme. On lave les couches organiques à deux reprises à l'aide de deux fois 50 ml d'eau et ensuite à l'aide de 50 ml d'une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche sur sulfate de magnésium, puis on  
25 évapore. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice en éluant à l'aide d'un mélange 1/1 chloroforme/méthanol. On obtient ainsi 0,39 g du produit recherché sous la forme d'une huile jaune pâle, rendement 75%,  $R_f = 0,41$ .

REVENDICATIONS

1.- Composés de formule générale XVII:

5



10

XVII

dans laquelle:

- R représente un groupe alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, arylalkyle inférieur ou hétéroarylalkyle inférieur, et où lesdits groupes peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, arylalkyle inférieur, hétéroarylalkyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, phénoxy, halogène, halogénoalkyle inférieur, amino-, amino-mono- ou amino-disubstitué, amido et/ou sulfonamido; et
- R' représente l'hydrogène ou des radicaux alkyle inférieur, alkényle inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle inférieur, cycloalkényle inférieur, cycloalkynyle inférieur, arylalkyle inférieure, aryle, hétéroaryle, halogénoalkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou acyle;
- avec cette restriction que si R' est un atome d'hydrogène, R n'est pas un radical 6-chloro-3-pyridyle, ainsi que leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

2.- Composés selon la revendication 1, dans lesquels R représente un radical phényle ou pyridyle éventuellement halogéno ou alcoxy substitué.

3.- Composés selon la revendication 1, dans  
5 lesquels R représente un groupement 4-fluoro-phényne, 4-chloro-phényle, 6-méthoxy-3-pyridyle, pyridyle, 1,3-dichlorophényle, 1,3-diméthoxyphényle ou 6-éthoxy-pyridyle.

4.- Composés selon l'une quelconque des revendica-  
10 tions 1 à 3, dans lesquels R' représente un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle.

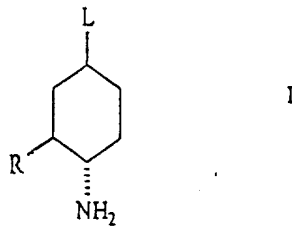
5.- Procédé de préparation de composés de formule générale XVII, dans lequel:

R représente un groupe alkyle inférieur, alkényle  
15 inférieur, alkynyle inférieur, cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, arylalkyle inférieur ou hétéroarylalkyle inférieur, et où lesdits groupes peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs alkyle inférieur, alkényle  
20 inférieur, alkinyle inférieur, cycloalkyle inférieur, aryle, hétéroaryle, arylalkyle inférieur, hétéroarylalkyle inférieur, hydroxy, alcoxy inférieur, phénoxy, halogène, halogénoalkyle inférieur, amino-, amino- mono- ou di-substitué,  
25 amido et/ou sulfonamido; et

R' représente l'hydrogène ou des radicaux alkyle infé-  
rieur, alkényle inférieur, alkinyle inférieur, cy-  
cloalkyle inférieur, cycloalkényle inférieur, cy-  
cloalkinyle inférieur, arylalkyle inférieure,  
30 aryle, hétéroaryle, halogénoalkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur ou acyle;

et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement ac-  
ceptables, comprenant:

a) la cyclisation d'un composé racémique ou  
35 optiquement actif de formule générale I:



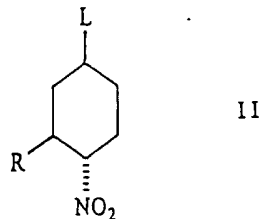
5

dans laquelle:

L est un groupe partant, et

R est tel que défini ci-dessus, ou

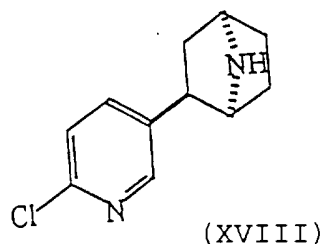
10 b) la réduction d'un composé racémique ou optiquement actif de formule générale II:



15

dans laquelle L et R sont tels que définis ci-dessus, et cyclisation du composé de formule générale I ainsi obtenu, et le cas échéant, alkylation ou acylation d'un  
 20 composé de formule générale XVII, dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène, et, le cas échéant, transformation d'un composé de formule générale XVII en un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable ou en le laissant sous forme de composé  
 25 libre de formule générale XVII à partir d'un de ses sels, et, si on le désire, résolution du composé racémique de formule générale XVII en ses isomères optiquement actifs.

6.- Procédé selon la revendication 5, de  
 30 préparation d'épi-épibatidine de formule générale XVIII:



35

comprenant l'emploi en tant que matière première d'un composé de formule générale I ou II, dans lequel R représente un groupe 6-chloro-3-pyridyle.

5 7.- Procédé selon la revendication 1a, qui comprend une cyclisation à chaud.

8.- Procédé selon la revendication 7, comprenant une cyclisation dans un solvant aprotique, de préférence un hydrocarbure halogéné ou un hydrocarbure aromatique.

10 9.- Procédé selon la revendication 8, comprenant l'utilisation de benzène, toluène ou xylène en tant que solvant aprotique.

15 10.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 5 à 9, comprenant l'utilisation en tant que matière première d'un composé de formule générale I ou II, dans laquelle L représente un groupe alkyle inférieur sulfonyloxy ou arylsulfonyloxy.

20 11.- Procédé selon la revendication 10, comprenant l'utilisation en tant que matière première d'un composé de formule générale I ou II, dans lequel R représente un groupe méthansulfonyloxy, paratoluène sulfonyloxy, parabromophénylesulfonyloxy.

25 12.- Procédé selon la revendication 5b, comprenant la réduction d'un composé de formule générale II par hydrogénation catalytique ou réduction chimique.

13.- Procédé selon la revendication 12, comprenant une hydrogénation catalytique en présence d'un catalyseur au palladium.

30 14.- Procédé selon la revendication 12, comprenant la réduction chimique par la réduction de Bechamps ou par le zinc dans l'acide acétique glacial, ou par le zinc, le fer ou l'étain dans l'acide chlorhydrique, ou par le chlorure stanneux(II).

35 15.- Composition pharmaceutique renfermant, en tant qu'ingrédient actif, un composé de formule générale XVII, dans laquelle R et R' sont tels que définis dans

la revendication 5, ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable en association avec des supports pharmaceutiques inertes appropriés.

16.- Composition pharmaceutique selon la revendication 5, renfermant en tant qu'agent actif une épi-épibatidine de formule XVIII ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

17.- Composé non pharmaceutique contenant en tant qu'ingrédient actif un composé de formule générale XVII ou de leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables pour le traitement analgésique des mammifères.

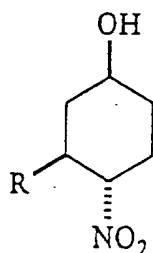
18.- Composé pour le traitement analgésique pour des mammifères contenant une quantité analgésiquement efficace d'un composé de formule générale XVII ou d'un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.

19.- Utilisation d'un composé de formule générale XVII ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable pour la préparation de compositions pharmaceutiques analgésiques.

20. - Composés de formule générale I, dans lesquels R et L sont tels que définis dans la revendication 5.

21. - Composés de formule générale II, dans lesquels R et L sont tels que définis dans la revendication 5.

22. - Composés de formule générale III:



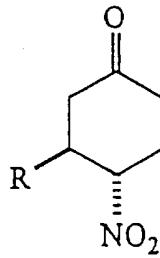
35

(III)

dans lesquels R est tel que défini dans la revendication 5.

23. - Composés de formule générale IV:

5



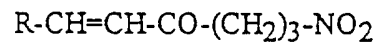
10

(IV)

dans lesquels R est tel que défini dans la revendication 5.

24. - Composés de formule générale V

15



dans lesquels R est tel que défini dans la revendication 5.

25.- Composés selon l'une quelconque des revendications 20 à 24, dans lesquels R représente un groupe 6-chloro-3-pyridyle.

20



Europees  
Octrooibureau

VERSLAG BETREFFENDE HET ONDERZOEK

opgesteld krachtens artikel 21 § 1 en 2  
van de Belgische wet op de uitvindingsoctrooien  
van 28 maart 1984

Nummer van de  
nationale aanvraag:

BO 5456  
BE 9401109

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of tekeningen	Van belang voor conclusie(s)Nr.:	CLASSIFICATIE VAN DE AANVRAAG (Int.Cl.6)
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 117, no. 11, 14 September 1992 Columbus, Ohio, US; abstract no. 111485r, T. ASBEROM ET AL. 'Preparation of 4,5-cycloalkano-3-benzazepin-7-ols as dopaminergic D1 antagonists.' bladzijde 853; **CAS RN 136760-49-1* & WO-A-91 11437 (SCHERING CORPORATION) ---	23	C07D487/08 A61K31/44
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., deel 23, EASTON US, bladzijde 794 N.L. DRAKE ET AL. 'Polycyclic compounds containing nitrogen. II. hydroindoles.' *3-(2-ethoxyethyl)-4-nitrocyclohexanone: CAS RN 99189-98-7* ---	23	
X	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY., deel 39, EASTON US, bladzijde 1407 M.E. LEWELLYN ET AL. 'Formation of a cyclohexane ring by condensation of a nitro ketone and an aldehyde.' *3-(2-furyl)-4-nitrocyclohexanone: CAS RN 51004-08-1* * bladzijde 1408, kolom 2 * ---	23	ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIE (Int.Cl.6) C07D A61K
X	INDIAN JOURNAL OF CHEMISTRY, deel 5, bladzijde 344 J.S. BINDRA ET AL. '2-Substituted octahydrophenanthridines.' *Compounds II, VII: CAS RN 18123-22-3, 18123-28-9* * bladzijde 344, kolom 2 * ---	22,23	
		-/--	
Datum waarop het onderzoek werd voltooid		Voeronderzoeker	
8 Mei 1995		Bosma, P	
<p><b>CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR</b></p> <p>X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum</p> <p>T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : eerdere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur ..... &amp; : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur</p>			

1

EOB FORM 02.83 (F04C47)



Europees  
Octrooibureau

VERSLAG BETREFFENDE HET ONDERZOEK

opgesteld krachtens artikel 21 § 1 en 2  
van de Belgische wet op de uitvindingsoctrooien  
van 28 maart 1984

Nummer van de  
nationale aanvraag:

BO 5456  
BE 9401109

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of tekeningen	Van belang voor conclusie(s) Nr.:	CLASSIFICATIE VAN DE AANVRAAG (Int.Cl.6)
X	BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, deel 3, OXFORD, bladzijde 2759 T. LI ET AL. 'The analgesic effect of epibatidine and isomers.' * het gehele document *	1,2,4, 15-19	ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK (Int.Cl.6)
X,P	TETRAHEDRON LETTERS., deel 35, OXFORD GB, bladzijde 1299 R.W. ABEN ET AL. 'Synthesis of endo-2-phenyl-7-azabicyclo(2.2.1)heptane via high pressure Diels-Alder reactions of pyrroles.' *CAS RN 155053-30-8*	1,2,4	
X,P	TETRAHEDRON LETTERS., deel 35, OXFORD GB, bladzijde 3171 C. SZANTAY ET AL. 'A practical route to epibatidine' *CAS RN 152377-48-5, 156489-42-8, 156489-43-9, 156489-44-0*	1,2,4, 15-19, 21,23-25	
X,P	JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS, LETCHWORTH GB, bladzijde 1775 S.Y. KO ET AL. 'The total synthesis of epibatidine' *compound 10*	20,25	
A,D	WO-A-93 18037 (THE UNITED STATES OF AMERICA, DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES) *scheme 1*	1-16	
		-/--	
Datum waarop het onderzoek werd voltooid		Voeronderzoeker	
8 Mei 1995		Bosma, P	
<p><b>CATEGORIE VAN DE VERMELENDE LITERATUUR</b></p> <p>X : op zichzelf van bijzonder belang Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie A : achtergrond van de stand van de techniek O : verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek P : literatuur gepubliceerd tussen voorraangs- en indieningsdatum</p> <p>T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding E : eerdere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum D : in de aanvraag genoemd L : om andere redenen vermelde literatuur &amp; : lid van dezelfde octroofamilie, corresponderende literatuur</p>			

1

EOB FORM 02.81 (P04C47)



Europees  
Octrooibureau

**VERSLAG BETREFFENDE HET ONDERZOEK**

opgesteld krachtens artikel 21 § 1 en 2  
van de Belgische wet op de uitvindingsoctrooien  
van 28 maart 1984

BO 5456  
BE 9401109

VAN BELANG ZIJNDE LITERATUUR			
Categorie	Vermelding van literatuur met aanduiding voor zover nodig, van speciaal van belang zijnde tekstgedeelten of tekeningen	Van belang voor conclusie(s)Nr.:	CLASSIFICATIE VAN DE AANVRAAG (Int.Cl.6)
A,D	TETRAHEDRON LETTERS., deel 34, OXFORD GB, bladzijde 4477 D.F. HUANG ET AL. 'A versatile total synthesis of epibatidine and analogs' -----	1-19	
			ONDERZOCHE GEBIEDEN VAN DE TECHNIEK (Int.Cl.6)
Datum waarop het onderzoek werd voltooid		Vooronderzoeker	
8 Mei 1995		Bosma, P	
<p><b>CATEGORIE VAN DE VERMELDE LITERATUUR</b></p> <p>X : op zichzelf van bijzonder belang  Y : van bijzonder belang in samenhang met andere documenten van dezelfde categorie  A : achtergrond van de stand van de techniek  O : verwijzend naar niet op schrift gestelde stand van de techniek  P : literatuur gepubliceerd tussen voorrangs- en indieningsdatum</p> <p>T : niet tijdig gepubliceerde literatuur over theorie of principe ten grondslag liggend aan de uitvinding  E : eerdere octrooipublicatie maar gepubliceerd op of na indieningsdatum  D : in de aanvraag genoemd  I : om andere redenen vermelde literatuur  .....  &amp; : lid van dezelfde octrooifamilie, corresponderende literatuur</p>			

1

EOB FORM 02.83 (P04C67)

**AANHANGSEL BEHORENDE BIJ HET RAPPORT BETREFFENDE  
HET ONDERZOEK NAAR DE STAND VAN DE TECHNIEK,  
UITGEVOERD IN DE BELGISCHE OCTROOIAANVRAGE NR.**

BO 5456  
BE 9401109

Het aanhangsel bevat een opgave van elders gepubliceerde octrooiaanvragen of octrooien (zogenaamde leden van dezelfde octroofamilie), die overeenkomen met octrooischriften genoemd in het rapport.

De opgave is samengesteld aan de hand van gegevens uit het computerbestand van het Europees Octrooibureau per

De juistheid en volledigheid van deze opgave wordt noch door het Europees Octrooibureau, noch door de Octrooiraad gegarandeerd ; de gegevens worden verstrekt voor informatiedoeleinden.

08-05-1995

In het rapport genoemd octrooigeschrift	Datum van publicatie	Overeenkomend(e) geschrift(en)	Datum van publicatie
WO-A-9318037	16-09-93	US-A- 5314899	24-05-94
		AU-B- 658730	27-04-95
		EP-A- 0629200	21-12-94
-----			