



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1009080A4

NUMERO DE DEPOT : 09401118

Classif. Internat. : C07D

Date de délivrance le : 05 Novembre 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 08 Décembre 1994 à 15H10 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 85/043 - B 4000 LIEGE.

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

INVENTEUR(S) : Dr. Szantay Csaba, 8 Zsombolyai u., H-1113 Budapest (HU); Dr. Balogh Zsuzsanna, 7/b Galgoczy köz, H-1125 Budapest (HU); Dr. Moldvai Istvan, 107 Kossuth L. u., H-1212 Budapest (HU); Dr. Temesvari Eszter, 52 Ratz L. u., H-1116 Budapest (HU); Dr. Szantay Csaba jr., 8 Zsombolyai u., H-1113 Budapest (HU); Dr. Mandi Attila, 12 Riado u., H-1026 Budapest (HU); Dr. Blasko Gabor, 21 Molnar E. u., H-1113 Budapest (HU); Dr. Simig Gyula, 25 Hollosy S. u., H-1126 Budapest (HU); Dr. Lax Györgyi, 110 Mogyoródi u., H-1141 Budapest (HU); Dr. Drabant Sandor, 27 Körömvirág u., H-1171 Budapest (HU); Dr. Szallasi Tamas, 44 Margit krt., H-1027 Budapest (HU); Dr. Fekete Marton, 49 F. u., H-1027 Budapest (HU); Dr. Gígler Gabor, 41 Terezh krt., H-1067 Budapest (HU)

PRIORITE(S) 09.12.93 HU HUA 9303505 06.10.94 HU HUA 9303505

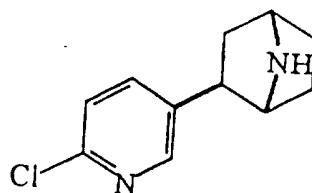
ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

Bruxelles, le 05 Novembre 1996
PAR DELEGATION SPECIALE :

WUYTS L
Directeur

PROCEDE DE PREPARATION DE L'EPIBATIDINE

La présente invention a pour objet la préparation d'un composé organique, à savoir l'épibatidine, consistant en 2-(6-chloro-3-pyridyl)-7-azabicyclo-
5 [2,2,1] heptane de formule (XIV).



(XIV)

L'épibatidine est un alcaloïde mineur isolé d'extraits de peau d'une grenouille de l'Equateur, l'Epipedobates tricolor, de la famille des
15 Dendrobatidae. Vu sous l'angle de la structure chimique, il s'agit de la première substance naturelle contenant un squelette de type 7-azabicyclo[2,2,1]-heptane. En position exo dudit squelette est fixé un substituant 2-chloro-5-pyridyl, que l'on trouve
20 rarement dans la nature. Cet alcaloïde présente une propriété biologique utile, à savoir un pouvoir analgésique 200 fois plus puissant que celui de la morphine. Le mécanisme de l'action analgésique est différent de celui de la morphine, car il ne subsiste
25 pas après administration des antagonistes de la morphie

(par exemple naxolone) (T.F. Spande, H.M. Garraffo, M.W. Edwards, H.J.C. Yeh, L. Pannell, J.W. Daly: J.Am.Chem.Soc., 1992, 114, 3475-3478).

Différents procédés ont été décrits dans la
5 littérature en ce qui concerne la préparation par
synthèse de l'épibatidine:

1. Ch. A.Broka: Tetrahedron Letters, 1993, 34, 3251-54. Dans cette réaction, on prépare un adduct par la réaction de Diels-Alder d'un énal obtenu par
10 l'homologisation d'aldéhyde de 6-chloro-nicotinique et de 2-(triméthylsilyloxy)-1,3-butadiène, réduction à l'aide de L-sélectride, on protège par silylation le groupe hydroxy du produit obtenu, alors que le substituant hydroxyméthyle est tout d'abord converti en
15 le groupe hydroxy en 6 étapes de réaction, puis benzoylé. Par élimination sélective des groupes protecteurs, le dérivé dihydroxy est converti en 4-mesyloxy cyclohexylamine contenant un substituant 6-chloropyridyl, et l'ébullition du composé ainsi obtenu
20 dans le dichlorométhane conduit à l'obtention d'une épibatidine racémique.

2. J.W. Daly, T.F. Spande, H.M. Garraffo: US Dept. Health and Human Service, US 7.845.042-A. L'intermédiaire clef de cette synthèse est le 3-
25 pyridyl-2-cyclohexa-1,3-diène, que l'on prépare à partir de cyclohexane-1,2-dione et converti en l'adduct de Diels-Alder avec du nitrosoformiate de t-butyle. L'adduct est hydrogéné par voie catalytique, et l'aminoalcool ainsi obtenu est traité avec du chlorure
30 de thionyle, le produit est cyclisé et chloré par réaction photochimique. L'hydrolyse de la liaison amide acide donne l'épibatidine racémique.

3. D.F. Huang, T.Y. Shen: Tetrahedron Letters, 1993, 34, 447764480. Un adduct obtenu par la réaction
35 de Diels-Alder sur un phénylsulfonyl-6-chloro-6-pyridylacétylène préparé à partir de N-

carbométhoxypyrrole et d'acide 6-chloronicotinique est désulfoné à l'aide d'amalgame de sodium, hydrogéné catalytiquement, le groupe de protection est éliminé par hydrolyse pour obtenir l'épibatidine racémique et
5 l'épi-épibatidine racémique, séparées ensuite par chromatographie sur colonne. L'épibatidine racémique est résolue en acide di-p-toluyltartrique.

4. S.R. Fletcher, R. Baker, M.S. Chambers, S.C. Hobbs, P.J. Mitchell: J. Chem.Soc.Chem.Comm., 1993,
10 1216-1218. L'intermédiaire clefs de cette voie de synthèse est le tert.butyloxycarbonyl-7-azabicyclo[2,2,1]heptane-2, que l'on prépare en sept étapes réactionnelles à partir de la cyclohexène amine contenant un groupe de protection trifluoroacétylique
15 et laissé réagir avec de la 5-lithio-2-chloropyridine. On fait perdre H₂O à l'adduct ainsi obtenu, et la double liaison ainsi formée est hydrogénée catalytiquement pour obtenir un mélange d'épibatidine racémique et d'isomères d'épi-épibatidine contenant le
20 groupe protecteur tert.butyloxycarbonyl. L'épimère indésirable est soumis à épimérisation par ébullition dans le tert.butanol en présence de tert.butylate de potassium. L'épibatidine racémique est résolue par application d'une méthode d'HPLC chiral et par
25 formation de sel avec un acide chiral.

Un inconvénient sérieux de ces méthodes connues de la littérature technique réside dans les étapes de réaction relativement encombrantes qui y sont impliquées et qui rendent une application à l'échelon
30 industriel relativement compliquée.

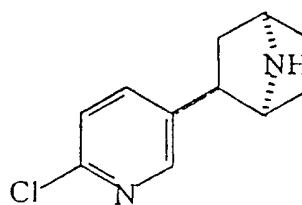
Un autre inconvénient des méthodes de préparation connues réside dans le fait qu'elles exigent l'utilisation de substances difficilement disponibles, coûteuses et présentant des inconvénients.

35 La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'épibatidine qui est dénué des

inconvenients des procédés connus jusqu'à présente, et qui peut être réalisé par emploi de substances aisément disponibles et aisées à préparer, même au plan industriel. L'autre objet de la présente invention est
5 de fournir un procédé applicable au plan industriel pour la préparation d'épibatidine.

La présente invention a pour objet un procédé de préparation d'épibatidine de formule (XIV) qui consiste:

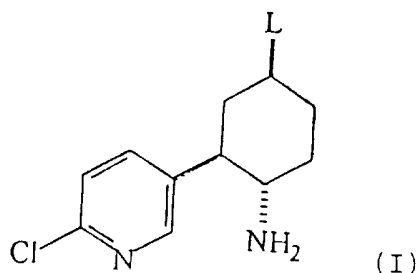
- 10 a) à soumettre une épibatidine optiquement active ou racémique de formule (XIII) à une épimérisation en présence d'une base;



(XIII)

ou

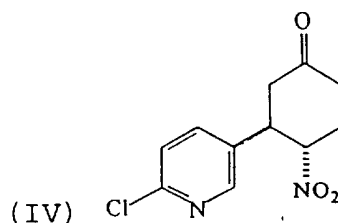
- 20 b) à cycliser un composé optiquement actif ou racémique de formule générale I



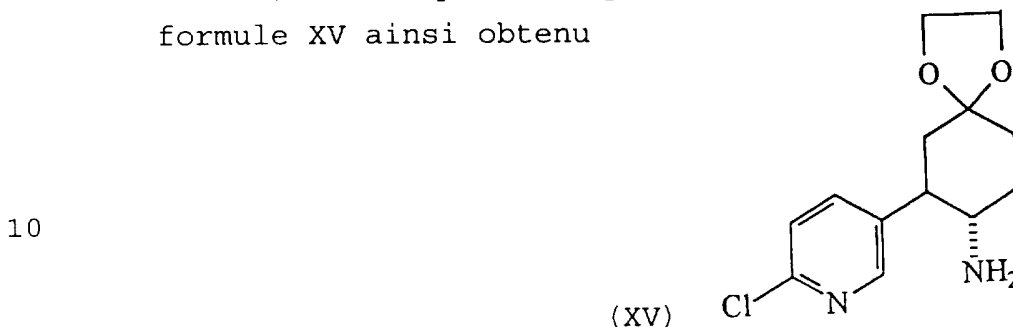
(dans laquelle L est un groupe partant) et ensuite à soumettre le composé de formule XIII ainsi obtenu
30 à une épimérisation en présence d'une base; ou

- c) à réduire de façon sélective le groupe nitro d'un composé de formule IV;

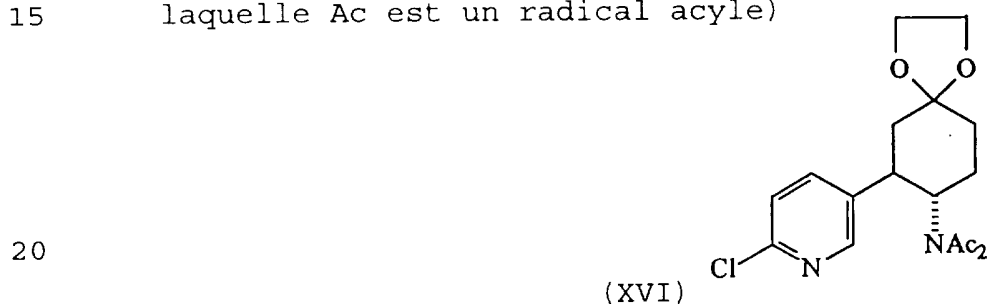
5



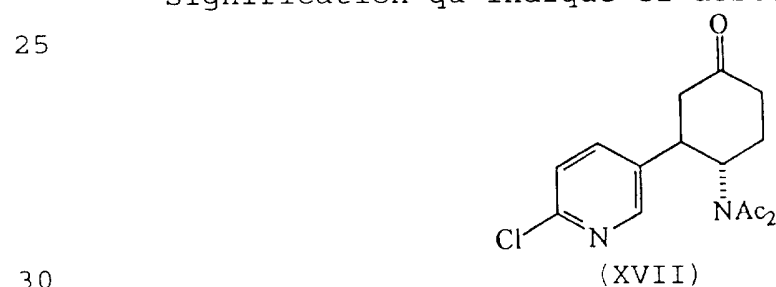
en protégeant le groupe carbonyle du produit ainsi
 obtenu, à diacyler le groupe amino du composé de
 formule XV ainsi obtenu



à déprotéger le groupe oxo du composé de formule
 générale XVI ainsi obtenu (formule XVI dans
 laquelle Ac est un radical acyle)

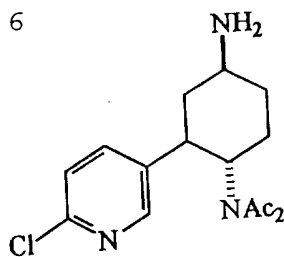


à échanger, dans le composé de formule générale
 XVII ainsi obtenu, (dans laquelle Ac a la même
 signification qu'indiqué ci-dessus)



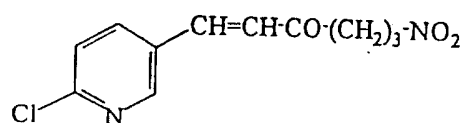
le groupe oxo par un groupe amino, et à cycliser le
 composé de formule générale XVIII (dans laquelle Ac
 a la même signification qu'indiqué ci-dessus) ainsi
 obtenu

35



(XVIII)

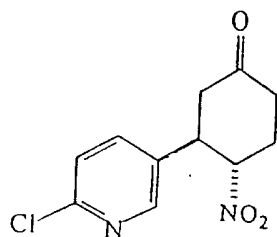
- 5 en épibatidine de formule (XIV); ou
d) à cycliser le composé de formule V



(V)

10

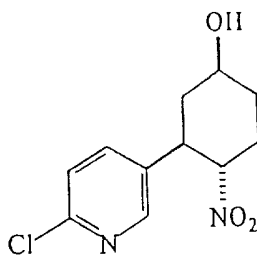
- en présence d'une base optiquement active; et ensuite
d1) à réduire le composé optiquement actif de
formule (IV) ainsi obtenu;



(IV)

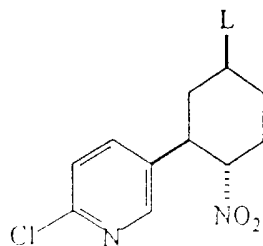
20

- à introduire dans le composé optiquement actif
de formule III ainsi obtenu



(III)

- un groupe L partant; à réduire le composé
optiquement actif de formule générale II



(II)

35

- ainsi obtenu (dans laquelle L est un groupe partant, de préférence un groupe alkylsulfonyloxy ou arylsulfonyloxy); à cycliser le composé optiquement actif de formule générale I ainsi obtenu (dans laquelle L a la signification indiquée ci-dessus) et à soumettre le composé optiquement actif de formule XIII à une épimérisation en présence d'une base; ou
- 5 d2) à convertir le composé optiquement actif de formule IV en épibatidine optiquement active de formule XIV, conformément au procédé c);
- et, le cas échéant, à résoudre un composé racémique de formule XIV en ses isomères optiquement actifs; ou, le cas échéant encore, à résoudre un produit intermédiaire racémique de n'importe quelle étape de la synthèse en les isomères optiquement actifs, et à convertir l'isomère optiquement actif ainsi obtenu en épibatidine optiquement active de formule XIV.
- 15 L'épi-épibatidine de formule XIII peut être épimérisée de préférence par chauffage, de préférence à la température d'ébullition du mélange réactionnel. L'épimérisation est effectuée en présence d'une base. En tant que base, on peut employer des alcoolates alcalins (par exemple du tert-butylate de potassium ou de l'éthylate de sodium) ou d'autre composés alcalins organiques (par exemple le butyl lithium, le diisopropylamine lithium, etc...). Lorsqu'on utilise les alcoolates alcalins, l'épimérisation est effectuée par chauffage; dans d'autres cas, il est effectué à une température de l'ordre d'environ 0°C. Il est préférable de mettre en oeuvre la réaction dans un alcool correspondant à l'alcoolate alcalin.
- 20 25 30 35 Le composé de formule XIV présente une structure chirale, de sorte qu'il peut exister sous une forme optiquement active ou racémique. L'invention a pour

objet la préparation tant du composé racémique que des composés optiquement actifs de formule XIV.

Le composé racémique de formule XIV peut éventuellement être résolu. La résolution peut être effectuée par des méthodes connues en soi. On peut par exemple opérer par réaction du racémate de formule générale XIV avec un acide optiquement actif (tel qu'acide tartrique, acide di-0,0'-p-toluy-l-tartrique ou acide dibenzoyltartrique), à séparer la paire de sels diastéréoisomère ainsi obtenue (par exemple par cristallisation fractionnée), et à libérer le composé recherché du sel formé.

Le composé de formule XIII peut être préparé en soumettant le composé de formule générale I à une cyclisation. Dans la formule générale I, L représente un groupe partant, de préférence un groupe alkylsulfonyloxy ou arylsulfonyloxy, et plus particulièrement un radical méthanesulfonyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou p-bromophénylsulfonyloxy. Les composés de départ que l'on emploiera de préférence de formule générale I contiennent un groupe méthanesulfonyloxy à la position du groupe partant L. La fermeture du cycle peut être réalisée par chauffage, de préférence à la température d'ébullition du mélange réactionnel. La réaction est effectuée dans un solvant aprotique anhydre. A cette fin, on utilisera de préférence des hydrocarbures halogénés (par exemple chlorure de méthylène, chloroforme, chlorobenzène, etc..) ou des hydrocarbures aromatiques (par exemple benzène, toluène, xylène). La réaction est effectuée sous une atmosphère de gaz inerte (par exemple sous atmosphère d'argon). Le composé de formule XIII ainsi obtenu peut être isolé du mélange réactionnel par refroidissement de ce dernier à température ambiante, agitation avec une solution aqueuse d'hydroxyde alcalin, séparation des phases, et extraction de la

phase aqueuse à l'aide d'un solvant organique convenable, par exemple le dichlorométhane, et lavage, séchage, puis évaporation de la phase organique combinée. Le composé de formule XIII ainsi obtenu est
5 éventuellement purifié par cristallisation et chromatographie sur colonne.

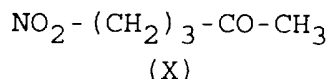
Les composés de formule générale I peuvent être préparés par réduction des composés de formule générale II. La réduction est effectuée par hydrogénation
10 catalytique, ou à l'aide d'agents de réduction chimiques.

Lorsque l'on utilise des agents réducteurs chimiques, les composés de formule générale II sont de préférence soumis à la réduction de Bechamp, ou encore
15 la réduction est effectuée en présence de zinc dans l'acide acétique glacial, ou à l'aide de zinc, d'étain ou de fer, dans de l'acide chlorhydrique ou à l'aide de chlorure stanneux (II). Il est tout particulièrement préférable de mettre en oeuvre la réduction avec le
20 chlorure stanneux (II) en utilisant un solvant organique polaire, par exemple un alcool inférieur ou le tétrahydrofuranne.

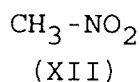
La réduction chimique peut également être effectuée en milieu réactionnel neutre.

25 Lorsque la réduction est effectuée par action du chlorure stanneux (II), on utilisera de préférence un solvant polaire tel que l'éthanol en tant que milieu réactionnel. La réaction de réduction à l'aide du chlorure stanneux (II) peut être effectuée sous
30 chauffage, de préférence à la température d'ébullition du mélange réactionnel. Le composé amino ainsi obtenu de formule générale (I) peut être isolé du mélange réactionnel par refroidissement du mélange à la température ambiante, et addition d'un solvant non
35 miscible à l'eau (par exemple un hydrocarbure chloré, de préférence le chloroforme) et en rendant la solution

légèrement alcaline. Le précipité qui s'en sépare est isolé par filtration et lavé à l'aide d'un solvant immiscible à l'eau; les phases organiques sont combinées, lavées, séchées et évaporés. Le composé de
5 formule (I) ainsi obtenu est éventuellement purifié par cristallisation ou chromatographie sur colonne. Les substances de départ de formule générale (II) peuvent être préparé ainsi qu'il est indiqué ci-dessous. Un avantage particulier de la synthèse réside dans le fait
10 que le 1-nitropentane-4-one de formule X



est utilisé en tant que substance de départ, lequel composé peut être obtenu par réaction de composés
15 aisément disponibles dans le commerce, consistant en nitrométhane de formule (XII):

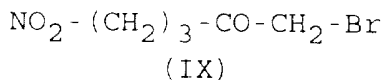


avec la méthyl vinyl cétone de formule (XI):



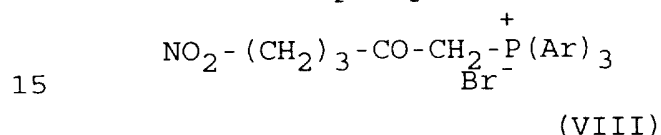
Le composé de la formule X peut être produit selon la méthode de D.E. Bergbreiter et J.J. Lalonde [J. Org. Chem./1987/, 52, 16016603].

25 Dans l'étape de réaction suivante, le composé de formule X est bromé. La bromation est de préférence effectuée à l'aide de brome élémentaire, dans un alcool inférieur, de préférence du méthanol, à une température de l'ordre de la température ambiante, en prenant soin
30 que la température du mélange réactionnel ne dépasse pas 40°C. La liaison éther acétalique formée dans la réaction est hydrolysée. La 1-bromo-5-nitropentane-2-one de la formule (IX)



est isolée par extraction de la solution aqueuse (à l'aide d'un solvant immiscible à l'eau, tel que des hydrocarbures chlorés, des hydrocarbures aromatiques, acétate d'éthyle ou de préférence éther), lavage de
 5 l'extrait tout d'abord, pour le rendre exempt d'acide, à l'aide d'une solution caustique, puis à neutralité à l'aide d'eau, séchage et évaporation. Le composé de formule générale (IX) est éventuellement purifié par chromatographie sur colonne.

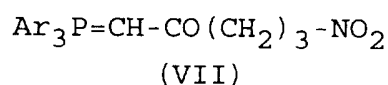
10 Le composé de formule (IX) est alors amené à réagir avec une triarylphosphine pour conduire à l'obtention d'un sel de phosphonium de formule générale (VIII)



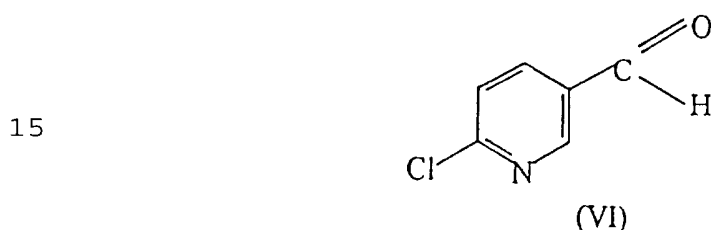
Dans cette dernière formule, Ar représente de préférence un radical phényle. La réaction est de préférence mise en oeuvre en présence de triphényl-
 20 phosphine dans un solvant aprotique apolaire (de préférence des hydrocarbures aromatiques, notamment le benzène). Il est préférable de mettre en oeuvre la réaction par addition, à la solution du composé bromé de formule générale IX dans un solvant aprotique
 25 apolaire, d'une solution de triphényl-phosphine dans le même solvant. La réaction est effectuée à une température comprise entre 10 et 30°C, de préférence à la température ambiante. Le produit huileux résultant cristallise au repos. Le sel de phosphonium cristallin
 30 de formule générale (VIII) obtenu peut être séparé par filtration et lavé. Le sel de phosphonium de formule générale VIII est alors converti en phosphorane de formule générale VII. Le sel de phosphonium est dissous dans un solvant aprotique apolaire immiscible à l'eau
 35 (de préférence dans un hydrocarbure aliphatique halogéné, tel que le dichlorométhane) et agité avec une solution diluée d'hydroxyde alcalin (par exemple une

solution d'hydroxyde de sodium ou de potassium) à une température de l'ordre de la température ambiante. Les phases sont alors séparées, la phase organique est lavée, séchée, évaporée. Dans la formule (VII), Ar
5 représente de préférence le phényle.

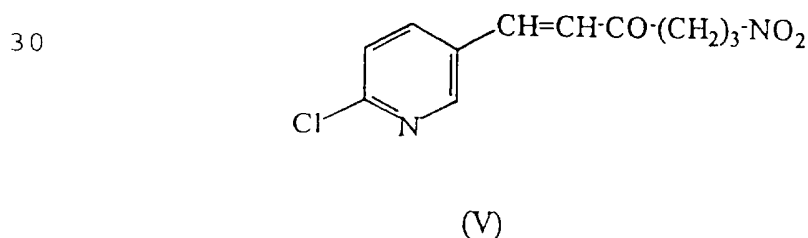
Le phosphorane de formule générale (VII) ainsi obtenu



10 réagit avec le 6-chloropyridine-3-aldéhyde (aldéhyde 6-chloro-nicotinique) de formule (vi)



La réaction peut être effectuée dans solvant aprotique anhydre (de préférence dans un hydrocarbure aliphatique
20 halogéné, tel que dichlorométhane). La réaction peut être effectuée sous chauffage, de préférence au point d'ébullition du mélange réactionnel. Il est préférable, pour mettre en oeuvre la réaction, d'ajouter à la solution de phosphorane de formule générale (VII), dans
25 un solvant aprotique, la solution de l'aldéhyde de formule VI dans le même solvant. Le mélange réactionnel est alors refroidi, lavé et évaporé. L'oléfine de formule (V) ainsi obtenue



35 peut être purifiée par cristallisation ou chromatographie sur colonne.

Le composé de formule (VI) peut être aisément préparé à partir d'acide 6-chloronicotinique aisément disponible dans le commerce par des méthodes connues de la littérature technique [F.E.Ziegler, J.G. Sweeny: Tetra-
5 hedron Letters, (1969), 1097-1110].

L'oléfine obtenue ainsi qu'il est indiqué ci-dessus est alors soumise à une cyclisation. La réaction est mise en oeuvre dans un solvant organique aprotique anhydre. En tant que milieu réactionnel, on utilisera
10 de préférence des éther cycliques, par exemple le tétrahydrofuranne. La cyclisation est de préférence mise en oeuvre en présence d'une base telle que le fluorure de potassium appliqué sur un support consistant en un oxyde d'aluminium basique [D.E.
15 Bergbreiter, J.J. Lalonde: J. Org. Chem. (1987), 52, 1061-1603]. La fermeture du noyau est effectuée à une température de l'ordre de la température ambiante. La nitrocétone de formule 4 ainsi obtenue est isolée par élimination de la base et l'évaporation du solvant. Le
20 composé de formule (IV) ainsi obtenu peut éventuellement être purifié par cristallisation ou chromatographie sur colonne.

La nitrocétone de formule (IV) ainsi obtenue est alors réduite en le composé hydroxy de formule III. La
25 réduction est de préférence effectuée à l'aide d'hydrures métalliques complexes. En tant qu'agent réducteur, on utilisera de préférence le borohydrure de sodium ou le L-sélectride. La réduction à l'aide du borohydrure de sodium se révèle particulièrement
30 préférable. Lorsqu'on utilise le borohydrure de sodium en tant qu'agent réducteur, la réduction est effectuée dans un alcool inférieur, de préférence l'éthanol. On opère sous refroidissement, de préférence à une température d'environ 0°C. Lorsque la réaction est
35 achevée, l'excès d'agent réducteur est décomposé par addition d'un solvant contenant un groupe oxo tel que

l'acétone, le solvant est éliminé et le composé hydroxy de formule III est isolé par dissolution du résidu de l'évaporation dans un solvant immiscible à l'eau, par exemple hydrocarbures halogénés, hydrocarbures aromatiques, éther, acétate d'éthyle, de préférence le chloroforme) et lavage, séchage et évaporation de la phase organique. Le composé de formule (III) ainsi obtenu est éventuellement purifié par cristallisation ou chromatographie.

Le groupe partant L est alors introduit dans le nitroalcool de formule (III) ainsi obtenu pour produire un composé de formule générale (II). La réaction est de préférence mise en oeuvre avec l'halogénure de sulfonyle correspondant, de préférence chlorure de méthane-sulfonyle. L'agent d'acylation est de préférence utilisé en excès. La réaction peut être réalisée dans un solvant apolaire aprotique (par exemple hydrocarbures halogénés, dichlorométhane, pyridine) en présence d'une base (par exemple la pyridine). Il est préférable de mettre en oeuvre la réaction dans un mélange de dichlorométhane et de pyridine. La réaction peut être effectuée à une température de l'ordre de la température ambiante. Le composé de formule générale II ainsi obtenu peut être isolé du mélange réactionnel par élimination du solvant, dissolution du résidu dans un solvant organique immiscible à l'eau (par exemple hydrocarbures halogénés, hydrocarbures aromatiques, éther, acétate d'éthyle, de préférence chloroforme), extraction de la solution avec une base inorganique (par exemple carbonate alcalin), extraction de la solution aqueuse à l'aide d'un solvant organique immiscible à l'eau préalablement utilisé, et lavage, séchage, et évaporation des phases organiques combinées. Le composé ainsi obtenu de formule générale II peut éventuellement

être purifié par cristallisation ou chromatographie sur colonne.

En opérant selon le procédé c), le groupe nitro du composé de formule (IV) est réduit de façon sélective en protégeant le groupe oxo. La réduction sélective peut être effectuée par hydrogénation catalytique ou bien à l'aide d'agents réducteurs chimiques. Le groupe oxo est de préférence protégé sous forme d'un cétal, notamment d'un éthylène cétal.

10 Lorsqu'on utilise un agent de réduction chimique, la réduction sélective du composé de formule (IV) est de préférence mise en oeuvre par la réduction de Bechamp, ou à l'aide de zinc dans de l'acide acétique glacé, ou à l'aide de zinc, de fer ou d'étain dans de l'acide chlorhydrique ou à l'aide de chlorure stanneux (II). La réduction à l'aide du chlorure stanneux (II) s'est révélée être particulièrement avantageuse. On peut opérer de préférence par emploi de chlorure stanneux (II) dans un solvant organique polaire (par exemple un alkanol inférieur ou le tétrahydrofuranne).
15 La réduction chimique peut tout aussi bien être réalisée dans un milieu neutre.

20 Lorsque la réduction sélective est achevée, le mélange réactionnel est évaporé et le groupe cétone est protégé, de préférence sous forme d'un cétal. Ceci peut être réalisé par dissolution du résidu de l'évaporation dans un solvant organique apolaire non miscible à l'eau (par exemple benzène ou toluène, de préférence le benzène), addition d'un mono- ou di-alcool (par exemple méthanol, éthanol, éthylène glycol ou un ester d'acide ortho-formique, de préférence l'éthylèneglycol) et chauffage du mélange réactionnel à l'ébullition en présence d'un acide organique ou inorganique, de préférence tosylate de pyridinium. Le composé de
30 formule (XV) ainsi obtenu peut être isolé de façon connue. Ainsi, on peut procéder par refroidissement du

mélange réactionnel, séparation des couches, alcalinisation de la phase benzénique, lavage à l'aide d'eau et d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchage et évaporation. La couche dans l'éthylèneglycol
5 est rendue alcaline, le produit qui précipite est filtré, on ajoute de l'eau au filtrat, puis on effectue une extraction à l'aide d'un solvant organique non miscible dans l'eau (par exemple un hydrocarbure chloré, de préférence du chloroforme). La phase
10 organique est lavée, séchée et évaporée. Le résidu évaporé ainsi obtenu est combiné avec le résidu d'évaporation de la phase benzénique. Le composé de formule XV ainsi obtenu peut être purifié par chromatographie sur colonne.

15 Le composé de formule XV est soumis à une diacylation du groupe amino pour conduire à l'obtention d'un composé de formule générale (XVI). Ainsi est formé un groupe partant convenable.

La diacylation peut être effectuée par dissolution
20 du composé de formule (XV) dans un solvant aprotique polaire (par exemple diméthyl formamide) et la réaction avec un agent d'acylation en présence d'une base organique (par exemple triéthylamine, hydrure de sodium) à température ambiante. Il est préférable
25 d'utiliser un agent d'acylation contenant un groupe sulfonyle (par exemple chlorure de p-toluène sulfonyle, chlorure de trifluorométhane sulfonyle, chlorure de méthane sulfonyle, etc...).

Le composé de formule (XVI) peut être isolé du
30 mélange réactionnel par des méthodes connues. Selon l'une d'elles, on peut opérer par exemple en versant le mélange réactionnel dans de l'eau, séparation du précipité par filtration, lavage et séchage. Le composé de formule générale (XVI) ainsi obtenu peut être
35 purifié, si on le souhaite, par recristallisation ou chromatographie sur colonne.

Le composé de formule générale (XVII) est préparé par déprotection du composé de formule générale (XVI).

Le groupe protecteur du groupe oxo peut être éliminé par des méthodes connues en soi. Ainsi le
5 composé de formule générale (XVI) peut être dissous dans un solvant organique inférieur contenant un groupe oxo (par exemple acétone) et chauffé à ébullition en présence d'un acide organique ou inorganique (de préférence de l'acide chlorhydrique concentré). On peut
10 également procéder de préférence par séparation par distillation continue de l'acétone du système obtenu, et addition goutte à goutte d'acétone au mélange réactionnel, à la même vitesse que celle à laquelle l'acétone a été évaporé.

15 Le composé de formule générale XVII peut être isolé de façon connue. Ainsi, on peut opérer par refroidissement et évaporation du mélange réactionnel et addition d'un hydrocarbure chloré non miscible à l'eau (par exemple le chloroforme) et d'une solution
20 d'hydroxyde de sodium en mélange. Les couches sont séparées, la phase aqueuse subit une extraction à l'aide de chloroforme, les phase organiques unifiées sont lavées, séchées et évaporées. Le composé de formule générale XVII peut être purifié par
25 cristallisation ou chromatographie sur colonne si on le souhaite.

Le composé de formule générale XVII ainsi obtenu peut être converti en un composé de formule générale XVIII par échange du groupe oxo par un groupe amino.
30 Cette réaction peut être effectuée par dissolution du composé de formule générale (XVII) dans un alkanol inférieur (de préférence le méthanol) et réduction avec un hydruure métallique complexe en présence d'acétate d'ammonium. En tant qu'agent réducteur, on utilisera de
35 préférence le cyano borohydruure de lithium ou particulièrement le cyano borohydruure de sodium. La

réaction peut être de préférence effectuée à température ambiante.

Le composé de formule générale XVIII peut être isolé de façon connue. Ainsi, on peut opérer par
5 décomposition de l'excès de l'agent réducteur par addition d'un solvant organique contenant un groupe oxo (par exemple acétone), évaporation du mélange réactionnel, dissolution du résidu dans un solvant organique non-miscible à l'eau et lavage, séchage, et
10 évaporation de la phase organique. Le composé de formule générale (XVIII) ainsi obtenu pour être purifié par cristallisation ou chromatographie sur colonne, si on le souhaite.

Le composé de formule générale (XVIII) peut être
15 converti en le composé recherché de formule (XIV) par cyclisation. La réaction peut être de préférence effectuée par chauffage dans un solvant organique, en présence d'un borohydrure de sodium. On peut également, de préférence, opérer par dissolution du composé de
20 formule générale (XVIII) dans un solvant aprotique dipolaire anhydre (par exemple diméthyl formamide) et chauffage du mélange à ébullition en présence de borohydrure de sodium.

Le composé de formule générale (XIV) peut être
25 isolé par des méthodes connues en soi. Ainsi, on peut opérer en versant le mélange réactionnel dans l'eau et séparation du composé de formule (XIV) par filtration ou extraction. Le composé de formule (XIV) peut être purifié par cristallisation ou chromatographie sur
30 colonne si désiré.

Les formes optiquement actives du composé de la formule (XIV) peuvent être préparées par diverses méthodes.

Selon le procédé d), un composé de formule (V) est
35 soumis à cyclisation en présence d'une base optiquement active pour conduire à l'obtention d'un composé

optiquement actif de formule (IV). En tant que base optiquement active, on utilisera de préférence la /+/- α -phényl éthyl amine ou la /-/- α -phényl éthyl amine. La réaction peut être effectuée en présence d'un solvant
5 organique inerte, de préférence un éther (par exemple tétrahydrofuranne ou dioxanne).

Le composé optiquement actif de formule (IV) peut être converti en épibatidine optiquement active de formule (XIV) de manière analogue à celle qui est
10 décrite ci-dessus, à propos de la préparation de l'épibatidine racémique.

Le composé encore achiral mais prochiral de formule (V) est converti en un composé optiquement actif de formule (IV) au moyen d'une synthèse énantiosélective.
15 Le composé optiquement actif de formule (IV) peut être transformé en épibatidine de pouvoir rotatif dextrogyre ou lévogyre de formule (XIV) à l'aide des étapes de synthèse décrits ci-dessus pour la préparation d'épibatidine racémique.

20 L'épibatidine optiquement active de formule XIV peut également être préparée par séparation de l'épibatidine racémique de formule (XIV) en ses isomères optiquement actifs ou en soumettant un intermédiaire racémique, à un stade convenable de la
25 synthèse, à une résolution et une conversion de l'intermédiaire optiquement actif en épibatidine optiquement active de formule (XIV).

Selon un mode de réalisation préféré du procédé précité, l'épi-épibatidine racémique de formule (XIII)
30 est soumis à une résolution. L'opération peut être effectuée par réaction d'épi-épibatidine racémique de formule (XIII) avec un acide optiquement actif (par exemple l'acide tartrique optiquement actif, l'acide dibenzoyl tartrique ou l'acide di-0,0'-p-toluy
35 tartrique), séparation des sels diastéréoisomères ainsi formés (par exemple par cristallisation fractionnée) et

libération de l'épi-épibatidine optiquement active de son sel.

Selon un autre mode de réalisation du procédé, un autre intermédiaire de structure chirale est soumis à
5 une résolution et l'intermédiaire optiquement actif ainsi obtenu est converti en le produit final optiquement actif recherché de façon analogue au procédé qui est décrit ci-dessus pour la préparation d'épibatidine racémique de formule (XIV). On peut
10 opérer de préférence en soumettant le nitroalcool racémique de formule III à une résolution et en effectuant les autres étapes de synthèse sur le composé optiquement actif de formule III ainsi obtenu. Le racémique de formule III peut être de préférence séparé
15 en isomères optiquement actifs par acylation du composé racémique avec du chloroformiate de menthyle optiquement actif (ester menthylique de l'acide chloroformique), séparation des diastéréoisomères ainsi formés par cristallisation, et ensuite élimination du
20 groupe menthyle pour obtenir le composé optiquement actif désiré de formule (III).

D'autres détails concernant la présente invention apparaîtront dans les exemples suivants, donnés à titre illustratif et non limitatifs.

25 Exemple 1

1-bromo-5-nitro-pentane-2-one

80,0 g (0,61 mole) de 1-nitro-pentane-4-one sont dissous dans 250 ml de méthanol anhydre, après quoi on ajoute rapidement 31,5 ml (0,61 mole) de brome sous
30 refroidissement avec la glace. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures supplémentaires à une vitesse telle que la température interne ne dépasse pas 40°C. On ajoute alors 250 ml d'eau au mélange réactionnel, et on agite ce mélange à la température
35 ambiante pendant la durée d'une nuit. Le lendemain, la solution est extraite à trois reprises avec 300 ml

d'éther chacune, la solution est lavée à l'aide d'une solution de carbonate de sodium à 10% jusqu'à élimination de l'acide, après quoi elle est lavée à trois reprises avec 200 ml d'eau, puis 200 ml d'une
5 solution de chlorure de sodium saturée, séchée sur chlorure de calcium et évaporée. Le résidu sec est soumis à chromatographie sur une colonne de silice, l'éluant étant formé d'un mélange 3/1 de n-hexane et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 70,4 g de composé
10 désiré sous forme d'un liquide jaune clair.

Le rendement est de 55%.

$R_f=0,30$. IR (film): 2950, 1720, 640 cm^{-1} .

Exemple 2

Bromure de (5-nitro-pentane-2-one)-triphényl-
15 phosphonium.

10,25 g (0,048 mole) du composé bromé préparé selon la méthode de l'exemple 1 sont dissous dans 30 ml de benzène anhydre, après quoi on ajoute goutte à goutte une solution de 14,09 g (0,0537 mole) de triphényl
20 phosphine et de 50 ml de benzène anhydre. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 48 heures, après quoi le précipité huileux formé devient cristallin. Le sel qui précipite est séparé par filtration et lavé avec du n-hexane. On obtient ainsi
25 20,5 g du composé en rubrique.

Rendement 89%, point de fusion 70-72°C.

Exemple 3

(5-nitro-pentane-2-one)triphényl-phosphorane
8,1 g (0,0171 mole) du sel de phosphonium préparé selon
30 la méthode de l'exemple 2 sont dissous dans 160 ml de dichlorométhane, puis la solution formée est agitée en présence de 136 ml (0,0542 mole) d'une solution d'hydroxyde de sodium à 1% pendant 30 minutes. Les deux phases formées sont séparées, la couche dichloro-
35 méthanique est lavée à trois reprises avec 100 ml d'eau chaque fois, puis avec 100 ml d'une solution de

chlorure de sodium saturée; on sèche sur chlorure de calcium, et évapore. Le résidu sec est soigneusement trituré dans le n-hexane. On obtient ainsi 4,8 g du composé en rubrique.

- 5 Rendement 72%, point de fusion: 94-97°C.

Exemple 4

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

- A la solution de 13,5 g (0,0344 mole) du phosphorane préparé selon la méthode de l'exemple 3 et
10 de 70 ml de dichlorométhane anhydre, on ajoute une solution de 3,1 g (0,022 mole) de 6-chloro-pyridine-3-aldéhyde dans 70 ml de dichlorométhane anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé à ébullition pendant 8 heures sous atmosphère d'argon. On refroidit ensuite le
15 mélange réactionnel, lave ensuite à trois reprises la solution de dichlorométhane avec 150 ml d'eau chaque fois, puis 150 ml d'une solution de chlorure de sodium saturée. On sèche sur chlorure de calcium et évapore. Le résidu sec obtenu est soumis à chromatographie sur
20 colonne de silice, l'éluant étant formé d'un mélange 1/1 de n-hexane et acétate d'éthyle. On obtient ainsi 4,7 g du composé en rubrique pur.

Rendement 84%, point de fusion 97-100°C.

$R_f=0,52$.

- 25 IR(KBr):170
0,1680,1620,1580,1550,1100 cm^{-1} .

Exemple 5

(±)-1 α -nitro-2 β -[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one

- 30 1,6 g (0,0063 mole) de 1-[3-(6-chloro-pyridyl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ène sont dissous dans 50 ml de tétrahydrofur anhydre, après quoi 4,0 g (0,089 mole) de fluorure de potassium précipités sur de l'oxyde d'aluminium sont ajoutés. Le mélange
35 réactionnel est agité à température ambiante pendant la durée d'une nuit. Le produit solide formé est séparé

par filtration, lavé à l'aide d'acétate d'éthyle. Les filtrats réunis sont séchés sur chlorure de calcium et évaporé. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice et en éluant avec un mélange 1/1 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 1,1 g du composé recherché pur.

Rendement 59%, point de fusion 118-121°C

Rf=0,38

IR(KBr): 1710, 1585, 1550, 1100 cm^{-1}

10 Exemple 6

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

2,8 g (0,0110 mole) de (±)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4β-one sont dissous dans 200 ml d'éthanol anhydre, après quoi 1,2 g (0,317 mole) de borohydrure de sodium sont ajoutés en une période d'environ 1 heure et demie, par petites portions. L'excès d'agent réducteur est décomposé en ajoutant avec précaution de l'acétone, le mélange réactionnel est évaporé sous vide, le résidu solide est dissous dans 50 ml d'eau et 200 ml de chloroforme, le mélange est soigneusement secoué, et les couches sont séparées. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec 200 ml de chloroforme chaque fois. Les couches organiques réunies sont lavées à deux reprises avec 200 ml d'eau chaque fois, et 100 ml d'une solution de chlorure de sodium saturée; on sèche sur chlorure de calcium, et évapore. Ainsi, on obtient 1,9 g du composé désiré.

Rendement: 67%, point de fusion: 149-153°C.

30 Rf-0,42: (mélange 10/1 de chloroforme/méthanol)

IR(film): 3380, 1580, 1570, 1550, 1100, 1080 cm^{-1} .

Exemple 7

(±)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-4β-méthane-sulfonyl-oxy-cyclohexane

35 1,0 g (0,003896 mole) de (±)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4β-ol est dissous dans un

mélange de 15 ml de dichlorométhane anhydre et 30 ml de pyridine, après quoi 0,75 ml (0,0097 mole) de chlorure de méthane sulfonyl est ajouté goutte à goutte sous refroidissement à l'aide d'eau glacée. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant une nuit, après quoi le solvant est éliminé sous vide. Le résidu sec est dissous dans un mélange de 50 ml de chloroforme et 25 ml d'une solution à 10% de carbonate de sodium. Le mélange est ensuite vigoureusement secoué, et les phases sont séparées. La phase aqueuse est extraite à trois reprises avec 50 ml de chloroforme à chaque fois. Les couches organiques réunies sont lavées à trois reprises avec 100 ml d'eau et 100 ml d'une solution de chlorure de sodium saturée; on sèche sur chlorure de calcium et on évapore. Le résidu sec est soumis à chromatographie sur une colonne de silice, l'éluant étant formé d'un mélange 1/1 n-hexane/acétate d'éthyle. On obtient ainsi 1,18 g du composé en rubrique.

Rendement: 91%, point de fusion: 120-122°C.

$R_f = 0,46$

IR(KBR): 1590, 1570, 1540, 1530, 1450, 1350, 1180, 1090 cm^{-1} .

Exemple 8

(±)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-4β-méthane-sulfonyl-oxy-cyclohexane

1,5 g (0,0048 mole) de (±)-1α-nitro-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-4β-méthanesulfonyl-oxy-cyclohexane sont dissous dans 150 ml d'éthanol, après quoi 10,76 g (0,0477 mole) de dihydrate de chlorure stanneux (II) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est chauffé à ébullition pendant 24 heures, après quoi il est refroidi; on ajoute 200 ml de chloroforme et le pH est ajusté à la valeur de 9 par addition de solution d'hydroxyde d'ammonium concentré.

Le produit qui précipite est séparé par filtration, lavé à l'aide de chloroforme; la phase organique est alors lavée deux fois à l'aide de 200 ml d'eau, et une fois à l'aide d'une solution de chlorure de sodium saturé; on sèche sur sulfate de magnésium, et évapore. Ainsi, on obtient 1,1 g du composé en rubrique, sous forme d'une huile incolore.

Rendement= 80%.

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

10 Exemple 9

Epi-épibatidine

1,1 g (0,0036 mole) de (+)-1 α -amino-2 β -[3-(6-chloro-pyridyl)]-4 β -méthanesulfonyl-oxy-cyclohexane est dissous dans 150 ml de toluène anhydre et le mélange réactionnel est alors chauffé à la température d'ébullition sous atmosphère d'argon pendant la durée d'une nuit. Le mélange réactionnel est ensuite refroidi, et on y ajoute 25 ml d'une solution à 5% d'hydroxyde de sodium. Les phases sont vigoureusement secouées, et les couches sont séparées. La phase aqueuse est extraite à dix reprises à l'aide de 20 ml de dichlorométhane chaque fois. Les couches organiques réunies sont lavées à deux reprises à l'aide de 100 ml d'eau, et 100 ml d'une solution de chlorure de sodium saturée. On sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu est soumis à chromatographie sur colonne de silice, et élué avec un mélange 1/1 chloroforme/méthanol. On obtient ainsi 350 mg du composé en rubrique.

30 Rendement: 46%, huile jaune pâle.

$R_f = 0,35$ (mélange 1/1 chloroforme/méthanol).

IR_(film): 3260, 3220, 1580, 1560, 1760, 1200, 1100 cm^{-1} .

Exemple 10Epibatidine

20 mg (0,09 mmole) d'épi-épibatidine préparés selon l'exemple 9 sont portés à ébullition dans 3 ml de t-butanol anhydre, en présence de 100 mg de tert-butyrate de potassium pendant 30 heures. Après évaporation, le produit est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (l'éluant étant formé d'un mélange 1/1 d'un mélange benzène/méthanol).

10 Rendement: 10 mg (50%).

$R_f = 0,25$.

Exemple 11

(±)-1α-amino-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one-éthylène céta1.

15 2,54 g (0,01 mole) de (±) 1α-nitro-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one sont dissous dans 250 ml d'éthanol, après quoi on ajoute 27,0 (0,01 mole) de dihydrate de chlorure stanneux (II); le mélange réactionnel est alors chauffé à la température d'ébullition pendant 24 heures. La solution est évaporée à sec, après quoi on ajoute au résidu 50 ml d'éthylène glycol, 250 ml de benzène, et 2,5 g de tosylate de pyridinium. Le mélange réactionnel est chauffé à la température d'ébullition jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évaporation d'eau (environ 6 heures). Le mélange réactionnel est refroidi, les deux couches sont séparées, les couches benzénique et éthylène glycolique sont séparées et sont rendues alcalines par addition d'une solution d'hydroxyde d'ammonium concentré (pH 9).

20 d'ébullition pendant 24 heures. La solution est évaporée à sec, après quoi on ajoute au résidu 50 ml d'éthylène glycol, 250 ml de benzène, et 2,5 g de tosylate de pyridinium. Le mélange réactionnel est chauffé à la température d'ébullition jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'évaporation d'eau (environ 6 heures). Le mélange réactionnel est refroidi, les deux couches sont séparées, les couches benzénique et éthylène glycolique sont séparées et sont rendues alcalines par addition d'une solution d'hydroxyde d'ammonium concentré (pH 9).

25 n'y ait plus d'évaporation d'eau (environ 6 heures). Le mélange réactionnel est refroidi, les deux couches sont séparées, les couches benzénique et éthylène glycolique sont séparées et sont rendues alcalines par addition d'une solution d'hydroxyde d'ammonium concentré (pH 9).

30 La phase benzénique est lavée à trois reprises avec 150 ml d'une saumure saturée, et séchée sur sulfate de magnésium. La phase éthylène glycolique est filtrée, le précipité est soigneusement lavé à l'aide de chloroforme. On ajoute au filtrat 300 ml d'eau, on procède à cinq extractions successives avec chaque fois 200 ml de chloroforme, on lave les phases organiques

35

réunies à deux reprises avec 300 ml d'une saumure saturée, et on sèche sur sulfate de magnésium. Les phases chloroformique et benzénique sont réunies et évaporées. Le résidu est purifié sur colonne de silice, l'éluant étant formé d'un mélange 10/1 de chloroforme/méthanol. On obtient ainsi 1,79 g du composé en rubrique à l'état pur, sous forme d'une mousse incolore.

Rendement: 67%

10 $R_f = 0,34$.

Exemple 12

(±)-1α-tosylamino-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one-éthylène céta.

2,0 g (0,007442 mole) de (±)-1α-amino-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one-éthylène céta sont dissous dans 60 ml de diméthyl formamide anhydre, après quoi on ajoute 2,1 ml (0,01506 mole) de triéthyl amine et 2,84 g (0,01488 mole) de chlorure de p-toluènesulfonyle. Le mélange réactionnel est alors agité à la température ambiante pendant une heure, et on le verse dans 500 ml d'eau glacée. Le produit qui précipite est filtré, séché, et recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 2,2 g du composé en rubrique.

Rendement: 69,9%, point de fusion: 182-184°C

25 $R_f = 0,36$

Exemple 13

(±)-1α-ditosylamino-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one-éthylène céta

4,4 g (0,0104 mole) de (±)-1α-tosylamino-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one-éthylène céta sont dissous dans 250 ml de diméthyl formamide anhydre, après quoi on ajoute 1,5 g (0,0312 mole) d'hydru de sodium par petites portions. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 heure, puis on ajoute 5,95 g (0,0312 Mole) de chlorure de p-toluènesulfonyle et on poursuit l'agitation durant 2 heures.

Le mélange réactionnel est alors versé dans 2 litres d'eau glacée, le produit qui précipite est séparé par filtration, séché et le résidu est purifié sur colonne de silice (l'éluant étant formé d'un mélange 1/1 de n-hexane et d'acétate d'éthyle). On obtient ainsi 4,6 g du composé en rubrique à l'état pur.

Rendement: 57%, point de fusion: 210-213°C.

$R_f = 0,39$.

Exemple 14

10 $(\pm)$ -1 α -ditosylamino-2 β -[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one-éthylène

4,0 g (0,006931 mole) de $(\pm)$ -1 α -ditosylamino-2 β -[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one-éthylène céta
sont dissous dans 200 ml d'acétone auxquels on ajoute
15 10 ml d'acide chlorhydrique concentré. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 2 heures à la température d'ébullition, à une vitesse telle que l'acétone qui se sépare par distillation soit constamment remplacé par addition goutte à goutte
20 d'acétone frais. Le mélange réactionnel est refroidi, dissous dans 200 ml de chloroforme et on ajuste le pH à une valeur de 9 par addition d'une solution à 10% d'hydroxyde de sodium. Les deux phases sont vigoureusement secouées, la couche aqueuse étant
25 extraite deux fois par des portions de 100 ml de CHCl_3 chaque fois. La solution de chloroforme est lavée deux fois avec 200 ml d'eau à chaque fois, et une fois avec 200 ml de saumure saturée; on sèche sur sulfate de magnésium et évapore. Le résidu sec est purifié sur
30 colonne de silice, l'éluant étant formé d'un mélange 10/1 benzène/méthanol. On obtient 1,55 g du composé en rubrique pur, sous forme d'une mousse incolore.

Rendement: 42%,

$R_f = 0,53$.

Exemple 15

(±)-4β-amino-1α-ditosylamino-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane

200 mg (0,3751 millimole) de (±)-1α-ditosylamino-
5 2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one sont mis en
suspension dans 30 ml de méthanol anhydre, après quoi
on ajoute 289 mg (3,751 millimoles) d'acétate
d'ammonium, 24 mg (0,3751 millimole) de
cyanoborohydrure de sodium et 16 mg (0,3751 millimole)
10 de chlorure de lithium. Le mélange réactionnel est
agité à température ambiante pendant 2 heures, après
quoi l'excès d'agent réducteur est décomposé par
addition de quelques gouttes d'acétone et la solution
est évaporée. Le résidu sec est dissous dans 20 ml de
15 chloroforme et 10 ml d'eau, les deux phases sont
séparées, et la couche aqueuse subit deux extractions
successives avec 10 ml de chloroforme à chaque fois.
Les solutions organiques réunies sont lavées avec 10 ml
d'eau, puis avec 10 ml de saumure saturée, et séchées
20 sur sulfate de magnésium et évaporées. Le résidu sec
est purifié sur colonne de silice, l'éluant étant formé
d'un mélange 5/1 de chloroforme/méthanol. On obtient
ainsi 116 mg du composé en rubrique pur.

Rendement: 58%, point de fusion: 158-162°C.

25 Rf= 0,18.

Exemple 16

(±)-épibatidine

100 mg (0,1872 millimole) de (±)-4β-amino-1α-
ditosylamino-2β-[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane sont
30 dissous dans 10 ml de diméthyl formamide anhydre, on
ajoute ensuite 100 mg (2,64 millimoles) de borohydrure
de sodium, et le mélange réactionnel est chauffé à la
température d'ébullition pendant 3 heures. Après
refroidissement, la solution est versée dans 25 ml
35 d'eau, et subit cinq extractions avec 10 ml de
chloroforme chacune. La couche de chloroforme est lavée

deux fois avec 20 ml d'eau à chaque fois, puis une fois avec 20 ml de saumure saturée; on sèche sur sulfate de magnésium et on évapore. Le résidu sec est purifié sur colonne de silice, en éluant avec un mélange 1/1 de chloroforme/méthanol. On obtient ainsi 15 mg du composé en rubrique pur. Rendement 38%. Le spectre du produit correspond à celui de l'épibatidine racémique.

Exemple 17

(-)-1 α -nitro-ditosylamino-2 β -[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4-one

5,0 g (0,01963 mole) de 1-[3-(6-chloro-pyridyl)]-3-oxo-6-nitro-hexa-1-ene sont dissous dans 50 ml de tétrahydrofurane, anhydre auxquels on ajoute 12,6 ml (0,09815 mole) de (+)- α -phényle éthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu au repos à température ambiante pendant 3 jours, après quoi la solution est évaporée. Le produit résultant est purifié par chromatographie sur colonne de silice du produit à l'état brut, l'éluant étant tout d'abord constitué par un mélange à 10/1 de benzène/méthanol (R_f = 0,38), puis par un mélange à 1/1 de n-hexane/acétate d'éthyle (R_f = 0,42). Le produit est recristallisé dans l'éthanol. On obtient ainsi 1,45 g du produit pur en rubrique.

Rendement: 29%, point de fusion: 149-151°C

$$(\alpha)_D^{20} = -86,2^\circ \quad (c=2, \text{ chloroforme})$$

Exemple 18

(+)-1 α -nitro-2 β -[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4 β -ol

A) ester menthylique de l'acide(-)-1 α -nitro-2 β -[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4 β -ol-carbonique

1,536 g (6 millimoles) de 1 α -nitro-2 β -[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclohexane-4 β -ol racémique sont dissous dans un mélange de 30 ml de dichloro méthane anhydre et 1,4 ml de pyridine à température ambiante. On ajoute goutte à goutte 3,0 ml (14 millimoles) de (-)-menthyl-chloro-

formiate (Aldrich 24,530-5) à cette solution. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures, après quoi on ajoute 0,2 ml supplémentaire de réactif. Le mélange réactionnel est
5 laissé au repos pendant la durée d'une nuit, puis évaporé à sec sous vide. Le résidu est dissous dans un mélange de 60 ml de chloroforme et 5 ml d'eau. Le pH de la couche aqueuse est ajusté à la valeur de 9 avec une solution de bicarbonate de sodium à 5%. Les couches
10 sont séparées, la solution de chloroforme est lavée trois fois avec 20 ml d'eau à chaque fois, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est recristallisé dans 100 ml de méthanol sous clarification à l'aide charbon actif. Ainsi, 1,2 g du
15 composé en rubrique est obtenu sous forme de cristaux blanc.

Rendement 45,8%, point de fusion: 98-100°

20 $[\alpha]_D^{25} = -56,0^\circ$ (c= 0,5, chloroforme)

Le produit ainsi obtenu subit une purification supplémentaire par chromatographie sur colonne (silicagel Merck 9385, en tirant à la trompe à eau, éluant: benzol/acétate d'éthyle=19/1). Les fractions
25 contenant le composé recherché sont évaporées. On obtient alors 630 mg d'une huile qui est recristallisée dans le méthanol, et on parvient ainsi à l'obtention de 280 mg du composé sous rubrique.

Point de fusion: 183-184°C

30 $[\alpha]_D^{25} = -36,7^\circ$ (c= 0,5, chloroforme)

B) (+)-1 α -nitro-2 β -[3-(6-chloro-pyridyl)]-cyclo-
hexane-4 β -ol
35 100 mg de la substance cristallisée

$[\alpha]_D^{25} = -36,7^\circ$ (c= 0,5, chloroforme) sont dissous

dans un mélange de 20 ml d'acide sulfurique à 10% et 20 ml d'éthanol, et la solution est portée à ébullition pendant 24 heures, après quoi l'éthanol est évaporé sous vide., Au résidu aqueux, on ajoute environ 30 ml
5 de benzène puis on évapore le mélange à nouveau à sec, sous vide. Cette opération est répétée 5 ou 6 fois. Le résidu est mis en suspension dans le chloroforme, et le pH est réglé à une valeur d'environ 10 par addition d'une solution concentrée d'hydroxyde d'ammonium. Les
10 couches sont séparées. La solution chloroformique est lavée avec de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne (silicagel Merck 9385, vide de la trompe à eau; éluant: mélange
15 chloroforme/méthanol= 20/1). Les fractions contenant le composé en rubrique sont réunies et évaporées. Les résidu est recristallisé dans de l'éther. On obtient ainsi 32 mg du produit en rubrique.

Point de fusion: 190-194°C,
20 $[\alpha]_D^{25} = +63,9^\circ$ (c= 0,5, chloroforme)

Exemple 19

25 (+)-épi-épibatidine et (+)-épibatidine dichlorhydrate
1,00 g (5 millimole) d'épi-épibatidine racémique est dissous dans 20 ml d'acétone chaud, après quoi on ajoute une solution de 0,96 g (2,5 millimoles) d'acide
30 (-)-di-0,0'-p-toluoyl-L-tartrique formé dans un mélange de 20 ml d'acétone et 10 ml d'eau. La solution reste limpide pendant quelques minutes, puis ensuite commence la précipitation de cristaux de la solution chaude. On laisse revenir le mélange à température ambiante, et on le conserve pendant la durée d'une nuit en
35 réfrigérateur. Le lendemain, les cristaux précipités sont filtrée, lavés dans un mélange de 5 ml d'acétone

et 1 ml d'eau, et séchés. On obtient ainsi 1,053 g du sel précipité.

Point de fusion: 188-190°C,

$$5 \quad [\alpha]_D^{25} = -56,9^\circ \text{ (c= 0,5, chloroforme).}$$

1,00 g du sel précipité est dissous dans un mélange chaud de 100 ml d'éthanol et 5 ml d'eau, et on laisse la solution à la température ambiante pendant un week-end.

10 Les cristaux précipités sont filtrés, lavés à l'aide d'un mélange de 5 ml d'éthanol et de 0,5 ml d'eau, puis séché. On obtient ainsi 341 ml du sel précipité.

Point de fusion: 200-201°C,

$$15 \quad [\alpha]_D^{25} = -53,4^\circ \text{ (c= 0,5, méthanol)}$$

300 mg du sel précipité sont mis en suspension dans un mélange de 120 ml de chloroforme et 8 ml d'eau à température ambiante, et on ajoute une quantité
20 suffisante d'une solution d'hydroxyde de sodium 1-molaire (0,2-0,3 ml environ) pour porter le pH de la phase aqueuse à une valeur de 9 à 10. Les couches sont séparées, la solution chloroformique est lavée à deux reprises à l'aide de 8 ml d'eau chaque fois, séchée sur
25 sulfate de sodium; on filtre et évapore sous vide. On obtient ainsi 155 ml d'un produit huileux.

$$[\alpha]_D^{25} = -36,1^\circ \text{ (c= 0,5, méthanol)}$$

30 En procédant à une épimérisation selon l'exemple 10, on obtient de l'épibatidine qui est convertie en chlorhydrate. Le pouvoir rotatoire du sel

$$35 \quad [\alpha]_D^{25} = -34,7^\circ \text{ (c= 0,36, méthanol)} \text{ correspond à la}$$

valeur

$$[\alpha]_D^{25} = -36,7^\circ \text{ (c= 0,36, méthanol)} \text{ décrite}$$

dans

40 l'état de la technique [S.R. Fletscher et al, J. Chem.Soc.Chem.Column. 1216 (1993)].

(-)-épi-épibatidine

La première liqueur-mère de cristallisation obtenue dans la préparation de la (+)-épi-épibatidine est évaporée à sec sous vide et rendue exempte d'eau par évaporation à plusieurs reprises sur un évaporateur rotatif avec du benzène. On obtient ainsi 649 mg du produit.

Point de fusion: 164-176°C,

10 $[\alpha]_D^{25} = -64,8^\circ$ (c= 0,5, méthanol)

200 mg du sel précité sont mis en suspension dans un mélange de 80 ml de chloroforme et de 6 ml d'eau. Le pH est ajusté à 9-10 par addition d'une solution d'hydroxyde de sodium 1-molaire. Les couches sont séparées, la solution chloroformique est lavée à l'aide d'eau (environ 10 ml), séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec. On obtient ainsi 96 mg d'un produit huileux,

20 $[\alpha]_D^{25} = -17,2^\circ$ (c= 0,5, méthanol)

400 mg du sel précité
25 méthanol] $[[\alpha]_D^{25} = -64,8^\circ$ (c=0,5,
D

sont traités en suspension chloroformique par 400 mg d'une solution d'hydroxyde de sodium. Le mélange réactionnel est traité. On obtient 160 mg d'un produit huileux.

30 $[\alpha]_D^{25} = -17,2^\circ$ (c= 0,5, méthanol)

Le produit brut huileux ainsi obtenu (160 mg, 0,76 millimoles) est dissous dans 3,2 ml d'acétone chaud, après quoi on lui ajoute une solution de 153 mg (0,396 millimoles) d'acide (+)-di-0,0'-p-toluoyl-D-tartrique, 3,2 ml d'acétone et 0,6 ml d'eau. On laisse le mélange réactionnel revenir à température ambiante, après quoi on la maintient au repos pendant quelques heures; les

cristaux qui précipitent sont séparés par filtration, lavés avec quelques gouttes d'une solution aqueuse d'acétone et séchés. On obtient ainsi 269 mg du sel en rubrique.

5 Point de fusion: 196-198°C,

$$[\alpha]_D^{25} = -63,4^\circ (c = 0,5, \text{ méthanol})$$

200 mg du sel précité sont recristallisés dans un
10 mélange de 4,5 ml d'éthanol et 0,5 ml d'eau. On obtient ainsi 124 mg du sel pur.

Point de fusion: 204-205°C,

15 $[\alpha]_D^{25} = +60,3^\circ (c = 0,5, \text{ méthanol})$

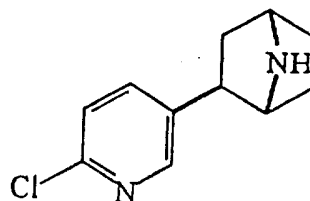
100 mg de sel ainsi obtenu sont traités avec de l'hydroxyde de sodium d'une façon connue en soi, en suspension chloroformique. On obtient ainsi 60 mg d'un produit huileux.

20 $[\alpha]_D^{25} = -40,3^\circ (c = 0,5, \text{ méthanol})$

REVENDICATIONS

1.- Procédé de préparation d'épibatidine racémique ou optiquement active de formule XIV

5

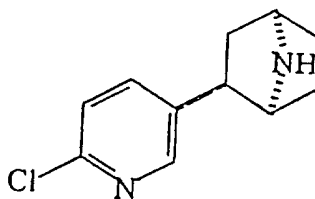


(XIV)

10 qui consiste

- a) à soumettre une épibatidine optiquement active ou racémique de formule (XIII) à une épimérisation en présence d'une base;

15

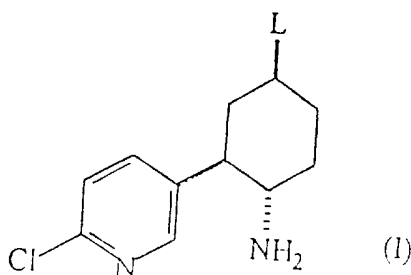


(XIII)

20 ou

- b) à cycliser un composé optiquement actif ou racémique de formule générale I

25



(I)

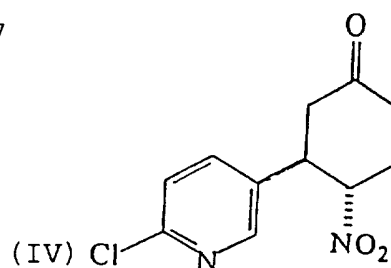
(dans laquelle L est un groupe partant) et ensuite à soumettre le composé de formule XIII ainsi obtenu à une épimérisation en présence d'une base; ou

30

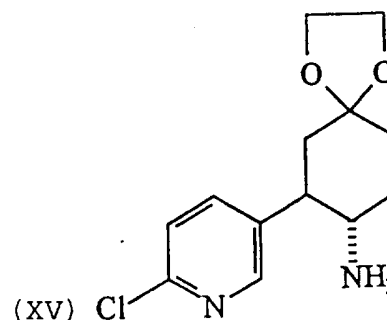
- c) à réduire de façon sélective le groupe nitro d'un composé de formule IV;

35

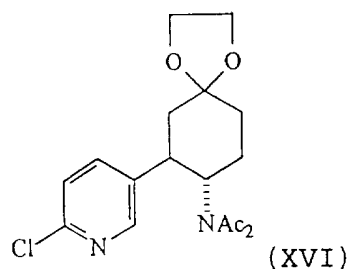
37



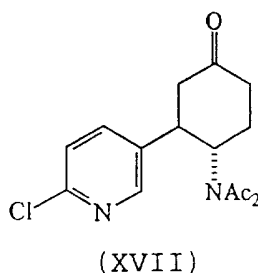
à protéger le groupe carbonyl du produit ainsi
 obtenu, à diacyler le groupe amino du composé de
 formule XV ainsi obtenu



à déprotéger le groupe oxo du composé de formule
 générale XVI ainsi obtenu (formule XVI dans
 laquelle Ac est un radical acyle)

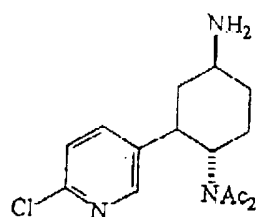


à échanger dans le composé de formule générale XVII
 ainsi obtenu (dans laquelle Ac a la même
 signification qu'indiqué ci-dessus)



le groupe oxo par un groupe amino, et à cycliser le
 composé de formule générale XVIII (dans laquelle Ac
 a la même signification qu'indiqué ci-dessus)

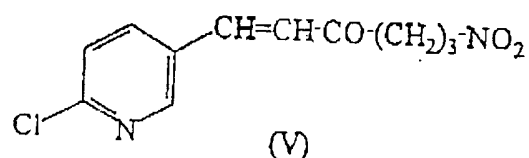
35



(XVIII)

en épibatidine de formule (XIV); ou

5 d) à cycliser le composé de formule V



(V)

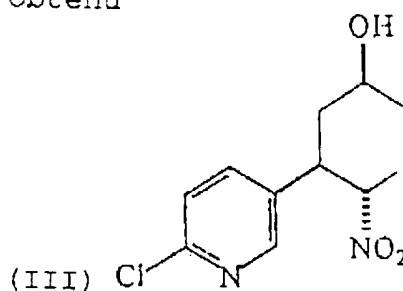
10 en présence d'une base optiquement active; et ensuite

d1) à réduire le composé optiquement actif de

formule (IV) ainsi obtenu;

à introduire dans le composé optiquement actif
de formule III ainsi obtenu

15

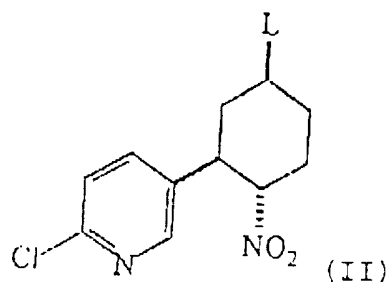


(III)

20

un groupe L partant; à réduire le composé
optiquement actif de formule générale II

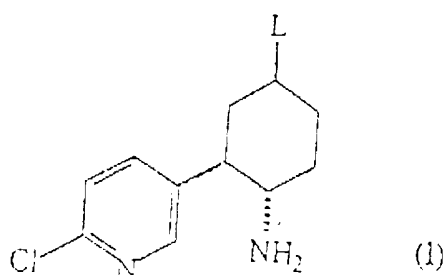
25



(II)

ainsi obtenu (dans laquelle L est un groupe
partant, de préférence un groupe

30



(I)

- alkyl(inférieur)sulfonyloxy ou arylsulfonyloxy); à cycliser le composé optiquement actif de formule générale I ainsi obtenu (dans laquelle L a la signification indiquée ci-dessus) et à soumettre le composé optiquement actif de formule XIII à une épimérisation en présence d'une base; ou
- 5 d2) à convertir le composé optiquement actif de formule IV en épibatidine optiquement active de formule XIV, conformément au procédé c);
- 10 et, le cas échéant, à séparer un composé racémique de formule XIV en ses isomères optiquement actifs; ou, le cas échéant encore, à séparer un produit intermédiaire racémique de n'importe quelle étape de la synthèse en les isomères optiquement actifs, et à convertir l'isomère optiquement actif ainsi obtenu en épibatidine optiquement active de formule XIV.
- 15 2.- Procédé selon la revendication 1a), qui consiste à effectuer l'épimérisation à température élevée.
- 20 3.- Procédé selon la revendication 1a) qui consiste à utiliser un alcoolate alcalin ou un autre composé alcalin organique en tant que base.
- 4.- Procédé selon la revendication 3, qui consiste
- 25 à utiliser en tant que base un tertibutylate de potassium, l'éthylate de sodium ou une lithium diisopropyl amine.
- 5.- Procédé selon la revendication 3, qui consiste à effectuer l'épimérisation en présence d'un alcoolate alcalin sous chauffage, en présence d'un autre composé alcalin organique, à une température d'environ 0°C.
- 30 6.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, qui consiste à effectuer la réaction dans un alcanol inférieur en tant que milieu réactionnel, en présence d'un alcoolate alcalin
- 35 correspondant à l'alcanol utilisé en tant que solvant.

7.- Procédé selon la revendication 1b), qui consiste à préparer et à cycliser les composés de formule I, dans lequel L est un radical méthanesulfonyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou p-bromophénylsulfonyloxy.

8.- Procédé selon la revendication 1b) ou 7, qui consiste à cycliser un composé de formule générale I à une température élevée, de préférence à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

9.- Procédé selon la revendication 8, qui consiste à effectuer la réaction dans un solvant aprotique, de préférence dans un solvant hydrocarboné halogéné ou un hydrocarbure aromatique.

10.- Procédé selon la revendication 9, qui consiste à effectuer la réaction dans du benzène, du toluène ou du xylène.

11.- Procédé selon la revendication 1c), qui consiste à réduire le composé nitro du composé de formule IV par hydrogénation catalytique ou à l'aide d'un agent de réduction chimique.

12.- Procédé selon la revendication 11, qui consiste à effectuer la réduction par emploi de la réduction de Béchamp ou par emploi du zinc dans l'acide acétique glacial, ou par emploi de zinc, de fer, d'étain dans de l'acide chlorhydrique ou encore et de préférence par emploi de chlorure stanneux(II).

13.- Procédé selon la revendication 1c), qui consiste à protéger le groupe par carbonyl en le mettant sous forme de cétal, de préférence d'éthylène cétal.

14.- Procédé selon la revendication 1c), qui consiste à préparer un composé de formule générale XVI, dans laquelle Ac est un radical alkylsulfonyloxy ou arylsulfonyloxy, de préférence méthanesulfonyloxy, p-toluènesulfonyloxy ou p-bromo-phénylsulfonyloxy.

15.- Procédé selon la revendication 1c), qui consiste à éliminer le groupe protecteur oxo du composé de formule générale XVI par un traitement acide.

5 16.- Procédé selon la revendication 1c, qui consiste à échanger, dans un composé de formule générale XVII, le groupe oxo par un groupe amino, par réduction à l'aide d'un hydrure métallique complexe en présence d'acétate d'ammonium.

10 17.- Procédé selon la revendication 16, qui consiste à utiliser du cyano borohydrure de lithium ou du cyanoborohydrure de sodium en tant qu'hydrure métallique complexe.

15 18.- Procédé selon la revendication 1c, qui consiste à cycliser un composé de formule générale XVIII par chauffage dans un solvant organique.

19.- Procédé selon la revendication 18, qui consiste à effectuer la réaction dans un solvant aprotique dipolaire anhydre, de préférence du diméthyl
20 formamide, en tant que milieu réactionnel.

20.- Procédé selon la revendication 18 ou 19, qui consiste à effectuer la cyclisation en présence de borohydrure de sodium.

21.- Procédé selon la revendication 1d, qui
25 consiste à utiliser, en tant que base optiquement active, une (+)- α -phényl éthyl amine ou une (-)- α -phényl éthyl amine.

22.- Procédé selon la revendication 1d, qui
30 consiste à résoudre le nitro alcool racémique de la formule III, puis ensuite à convertir le composé optiquement actif de formule III en épibatidine optiquement active de formule XIV.

23.- Procédé selon la revendication 22, qui
35 consiste à acyler le nitro alcool racémique de formule III à l'aide de chloroformiate de menthyle optiquement actif, à séparer les diastéréomères ainsi obtenus par

cristallisation puis ensuite à éliminer le groupe menthyle.

24.- Epibatidine de formule XIV préparé par le procédé selon l'une quelconque des revendications
5 précédentes.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE

établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

B0 5457
BE 9401118

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.6)
D,X	TETRAHEDRON LETTERS, vol. 34, no. 20, 14 Mai 1993, pages 3251-3254, XP002001260 CHRIS A. BROKA: "Total synthesis of epibatidine" * page 3253: étape 11-1 *	1	C07D487/08
A	WO-A-93 18037 (THE UNITED STATES OF AMERICA) * schéma 1: étape 5-6 *	1	
A	JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 58, no. 21, 8 Octobre 1993, pages 5600-5602, XP002001261 E.J. COREY ET AL.: "Stereocontrolled total synthesis of (+)- and (-)-epibatidine" * étape 8-9 *	1	
E	EP-A-0 657 456 (EGIS GYOGYSZERGYAR RT) * document complet *	1-27	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.6)
E	EP-A-0 657 455 (EGIS GYOGYSZERGYAR) * document complet *	1	C07D

Date d'achèvement de la recherche		Examineur
23 Avril 1996		Van Bijlen, H

CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire	T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant
--	---

1

EPO FORM 1503 03.92 (P04C48)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

B0 5457
BE 9401118

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

23-04-1996

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO-A-9318037	16-09-93	US-A- 5314899	24-05-94
		AU-B- 658730	27-04-95
		EP-A- 0629200	21-12-94
		JP-T- 7505149	08-06-95
		US-A- 5462956	31-10-95

EP-A-657456	14-06-95	HU-A- 69381	28-09-95
		CA-A- 2137613	10-06-95
		FR-A- 2713642	16-06-95
		JP-A- 7278151	24-10-95

EP-A-657455	14-06-95	HU-A- 69382	28-09-95
		HU-A- 69389	28-09-95
		BG-A- 99253	29-09-95
		CA-A- 2137611	10-06-95
		CN-A- 1112118	22-11-95
		CZ-A- 9403084	12-07-95
		FR-A- 2713641	16-06-95
		JP-A- 7291974	07-11-95
		PL-A- 306204	12-06-95
