

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 01.10.01.

③⑦ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 04.04.03 Bulletin 03/14.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du
présent fascicule*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : UNIVERSITE CLAUDE BERNARD
LYON I — FR.

⑦② Inventeur(s) : QUIDEAU STEPHANE, LAMIDEY
ANNE-MARIE et POUYSEGU LAURENT.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET PLASSERAUD.

⑤④ PROCÉDE DE SYNTHÈSE DE L'ACIDE CHICORIQUE.

⑤⑦ L'invention a pour objet un nouveau procédé de syn-
thèse de l'acide chicorique, caractérisé en ce qu'il com-
prend une étape unique de déprotection, plus précisément
de débenzylation. Le procédé comprend les étapes
suivantes:

d) diestérification de l'acide 3, 4-dibenzoyloxy-
cinnamique en présence de tartrate de dibenzyle pour obtenir le compo-
sé perbenzylé 2, 3-bis (3, 4-dibenzoyloxy-
cinnamoyl) -diben-
zyl-tartrate,

e) débenzylation du composé perbenzylé pour obtenir
l'acide chicorique.

Sont également revendiqués le nouveau composé per-
benzylé, le procédé de synthèse de l'acide chicorique à par-
tir de ce nouveau composé, le procédé de synthèse de ce
nouveau composé, et l'utilisation de l'acide chicorique obte-
nu et du nouveau composé dans une composition pharma-
ceutique.



PROCEDE DE SYNTHESE DE L'ACIDE CHICORIQUE

L'invention a pour objet un nouveau procédé de
5 synthèse de l'acide chicorique, en particulier de
l'acide chicorique lévogyre.

L'acide chicorique lévogyre et l'acide
chicorique dextrogyre sont présents à l'état naturel,
dans certaines espèces végétales. En particulier,
10 l'acide lévogyre est présent dans les espèces
Echinacea, alors que l'acide dextrogyre est présent
dans les espèces *Chichorium*.

L'acide chicorique lévogyre est l'un des
principes actifs importants des préparations
15 phytopharmacologiques à base d'extraits d'*Echinacea*. Il
est utilisé pour ses propriétés immunostimulantes et
antivirales. Plus précisément, cette molécule stimule
la production de phagocytes, bloque l'activité de la
hyaluronidase, et inhibe de façon spécifique et non-
20 cytotoxique l'intégrase du VIH de type 1 tout en
montrant un effet synergétique lors d'essais in vitro
de trithérapie contre ce virus à l'origine du SIDA.

Le développement de cette molécule comme
médicament antiviral nécessite une production facile et
25 économique. Or la source végétale, l'*Echinacea*, ne peut
fournir une quantité suffisante de ce composé. Comme
pour d'autres composés actifs d'origine végétale, les
recherches se sont donc orientées vers une synthèse
chimique.

30 En dépit d'une structure chimique a priori
simple, seuls deux procédés de synthèse ont été décrits
à ce jour.

Scarpatti et al. ont décrit, dans « Chicoric Acid (Dicaffeyltartaric acid) : Its isolation From Chicory (*Chicorium intybus*) and Synthesis », Tetrahedron, 1958, Vol. 4, pp.43-48, un procédé de
5 synthèse de l'acide chicorique impliquant la condensation du chlorure d'acide carbonylcaféique avec l'acide tartrique. Ce procédé présente des inconvénients importants, qui sont que le chlorure d'acide est très instable, et le rendement peu élevé.

10 Un autre procédé faisant intervenir le chlorure d'acyle d'un autre dérivé protégé de l'acide dihydroxycinnamique a été développé de nombreuses années plus tard par Zhao et Burke. Le procédé décrit dans « Facile Synthesis of (2R, 3R)-(-)- and (2S,3S)-
15 (+)-Chicoric Acid », Synthetic Communications, 28(4), 737-740 (1998) implique la réaction d'un ester de di-tertbutyle de l'acide tartrique et d'un chlorure de dihydroxycinnamoyle portant des groupes de protection acétyles sur ses fonctions phénoliques. La demande de
20 brevet WO00/63152, de Burke et al., décrit le même procédé ainsi qu'un procédé impliquant la réaction d'un chlorure de dihydroxycinnamoyle portant des groupes de protection comprenant un diol ou une éthanolamine, ou un composé dihydroxy substitué par un groupement
25 alkylester. Un tel procédé présente encore certains inconvénients en terme de rendements et de coût, en particulier en raison du coût élevé du diester.

Aucun autre procédé n'a été décrit à ce jour, en dépit des inconvénients cités.

30 Après de longues recherches, la Demanderesse a conçu et mis au point un nouveau procédé de synthèse de l'acide chicorique, présentant un rendement intéressant

et mis en œuvre à partir de composés stables disponibles dans le commerce.

Le procédé mis au point comprend la réaction de deux molécules, dont certaines fonctions sont protégées
5 par le même groupe de protection, pour obtenir un seul composé. Le même groupe de protection étant utilisé pour les deux molécules réagissantes, la déprotection du composé obtenu peut s'effectuer en une étape unique. Le procédé selon l'invention est donc caractérisé en ce
10 qu'il comprend une étape unique de déprotection.

Plus précisément, les groupements protecteurs sont des groupements benzyles, et l'étape de déprotection unique du procédé selon l'invention est une étape de débenzylation.

15 La Demanderesse a déterminé les conditions préférées pour que l'étape de déprotection soit chimiosélective, c'est-à-dire que la molécule soit déprotégée sans pour autant toucher les liaisons esters fragiles ni les doubles liaisons réductibles des unités
20 cinnamoyles, et qu'ainsi on obtienne l'acide chicorique avec un bon rendement.

Un procédé de synthèse de l'acide chicorique selon l'invention comprend donc

25 d) la diestérification de l'acide 3,4-dibenzyloxy-cinnamique en présence de tartrate de dibenzyle pour obtenir le composé perbenzylé 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate,

30 e) la débenzylation dudit composé perbenzylé pour obtenir l'acide chicorique.

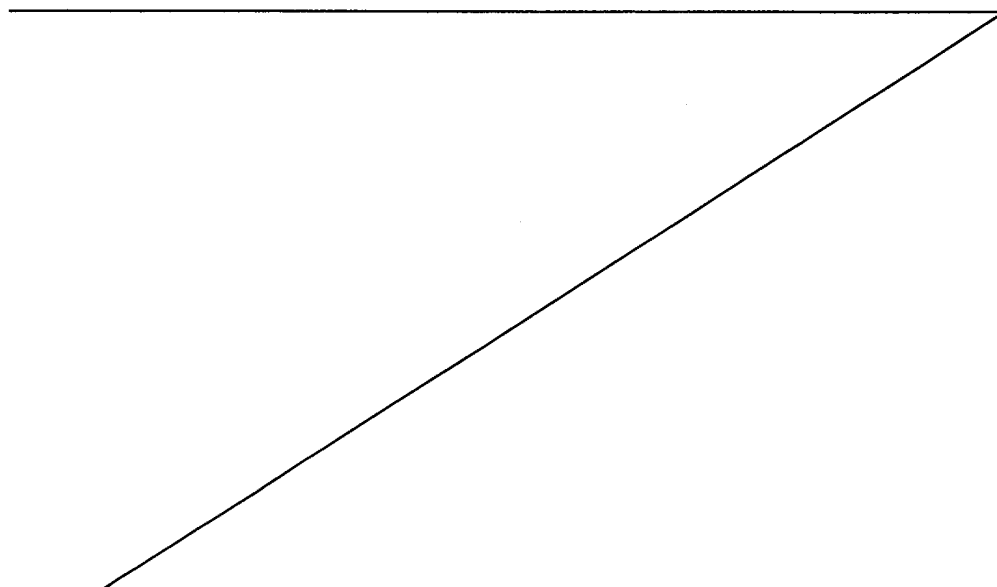
La débenzylation est effectuée de préférence par hydrogénolyse en une étape au moyen de palladium avec un promoteur au silane. De manière plus préférée,

on mélange d'abord $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-Et}_3\text{N}$ avec le composé perbenzylé dans une solution de CH_2Cl_2 ; puis on ajoute goutte à goutte Et_3SiH en excès (4 équivalents par groupe benzyle). Le meilleur résultat est obtenu en
5 effectuant la réaction à une concentration en composé perbenzylé de 30 mM.

Un procédé de synthèse selon l'invention peut comprendre les étapes suivantes, à partir de composés disponibles dans le commerce :

- 10 a) estérification de l'acide caféique,
- b) dibenzylation de l'ester obtenu,
- c) saponification pour obtenir l'acide 3,4-dibenzylloxycinnamique,
- d) diestérification de l'acide 3,4-dibenzylloxycinnamique en présence de
15 tartrate de dibenzyle pour obtenir le composé perbenzylé 2,3-bis(3,4-dibenzylloxycinnamoyl)-dibenzyl-tartrate,
- e) débenzylation du composé perbenzylé pour
20 obtenir l'acide chicorique.

Ce procédé est représenté sur le schéma de réaction 1 ci-après.



5

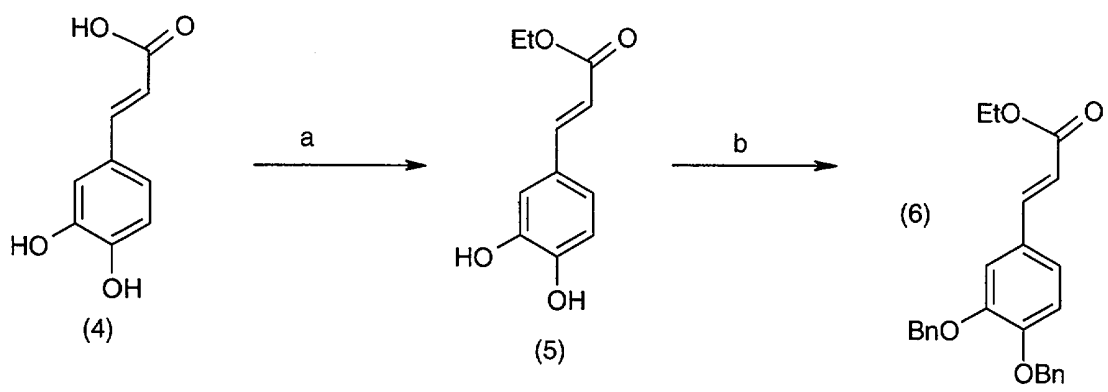
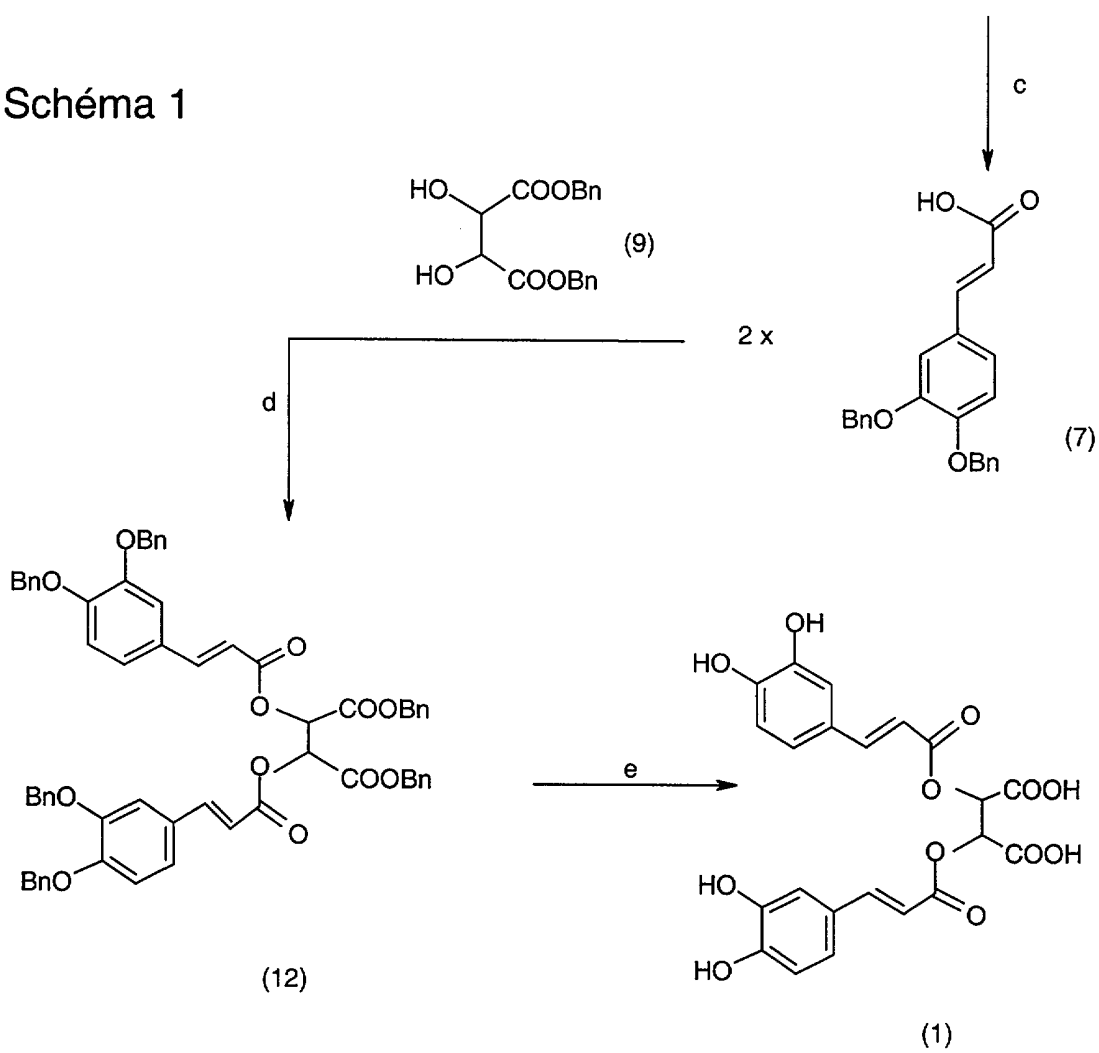


Schéma 1



Le rendement global de réaction du procédé selon l'invention comprenant les étapes a) à e) est supérieur à 60%, de préférence supérieur à 65%.

5 Dans un mode de mise en œuvre particulier, les conditions opératoires de chaque étape sont les suivantes :

a : EtOH, AcCl, rt, 2 jours

b : BnBr, K₂CO₃, EtOH, reflux, 20h

10 c : KOH, EtOH, reflux, 20h

d : EDCI, DMAP, CH₂Cl₂, rt, 1 jour

e : Pd(OAc)₂, Et₃SiH, Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 18h

Les composés 9, 12 et 1 sont des molécules qui peuvent être présentes sous forme lévogyre et/ou
15 dextrogyre.

Ainsi, le composé 9 est utilisé sous forme de (2R, 3R)-(+)-dibenzyl-L-tartrate (9a) ou de son énantiomère (2S, 3S)-(-)-dibenzyl-D-tartrate (9b). Les tartrates de dibenzyle lévogyre et dextrogyre (9a, 9b)
20 sont disponibles dans le commerce et peu coûteux, ou peuvent facilement être préparés à partir de l'isomère d'acide tartrique correspondant, par exemple par chauffage à 200°C dans de l'alcool benzylique ou par traitement avec l'alcool benzylique en utilisant une
25 quantité catalytique d'acide p-toluènesulfonique dans du benzène au reflux.

Le composé 12 est utilisé sous forme de (2R,3R)-(-)-2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-L-tartrate (12a) ou sous forme de (2S,3S)-(+)-2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-D-tartrate
30 (12b).

Enfin, l'acide chicorique peut être sous forme lévogyre : acide (-)chicorique ou acide 2R,3R-O-

dicaféoyltartarique (1a) ; ou sous forme dextrogyre :
acide (+)chicorique ou acide 2S,3S-O-
dicaféoyltartarique (1b).

Il est important de disposer d'un procédé
5 permettant de synthétiser préférentiellement l'acide
chicorique lévogyre ou l'acide chicorique dextrogyre.
En effet, les deux stéréoisomères ne présentent pas les
mêmes propriétés et peuvent être utilisés de façon
indépendante l'un de l'autre. En particulier, on a mis
10 en évidence que l'acide chicorique lévogyre présente
certaines propriétés intéressantes, en particulier
immunostimulantes et anti-virales.

Dans le composé selon l'invention, les
conditions de débenzylation permettent de respecter
15 également la stéréospécificité de la réaction : si on
utilise le composé lévogyre 12a, on obtient l'acide
chicorique lévogyre 1a, alors que si on utilise le
composé dextrogyre 12b, on obtient l'acide chicorique
dextrogyre 1b.

20 Dans ces conditions, le rendement de l'étape e)
est de l'ordre de 92% pour l'acide chicorique lévogyre,
et de l'ordre de 66% pour l'acide chicorique
dextrogyre.

Le composé 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-
25 dibenzyl-tartrate 12 est un composé nouveau. Comme déjà
mentionné, il peut être sous forme lévogyre ou
dextrogyre, ou sous forme d'un mélange de ces
stéréoisomères, en particulier d'un racémate. Ce
composé peut avoir une activité biologique intéressante
30 et peut donc être utilisé dans une composition
pharmaceutique.

Il peut également être utilisé pour synthétiser
l'acide chicorique par débenzylation, comme on l'a

décrit plus haut dans le cadre de l'étape e) de débenzylation.

Le composé 12 peut être synthétisé par diestérification de l'acide 3,4-dibenzyloxycinnamique (7) en présence de tartrate de dibenzyle (9). L'utilisation de (2R, 3R)-(+)-dibenzyl-L-tartrate (9a) permet d'obtenir de manière stéréospécifique le composé lévogyre (12a), alors que l'utilisation de (2S, 3S)-(-)-dibenzyl-D-tartrate (9b) permet d'obtenir de manière stéréospécifique le composé dextrogyre (12b).

Dans un mode de réalisation préféré, qui permet d'éviter toute racémisation, on utilise comme promoteur de la diestérification de l'étape d) un promoteur de type carbodiimide tel que l'hydrochlorure du 1-[3(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide (EDCI) dans une solution de CH_2Cl_2 en présence de 4-diméthylaminopyridine à température ambiante.

Le composé 12 peut également être synthétisé à partir d'acide caféique disponible dans le commerce. En particulier, il peut être synthétisé par un procédé comprenant les étapes a), b), c) et d) du procédé représenté sur le schéma 1 et détaillé ci-dessus, l'étape d) correspondant à l'étape mentionnée au paragraphe précédent.

Un objet de la présente invention est l'acide chicorique obtenu par le procédé selon l'invention, sous forme lévogyre ou dextrogyre, ou sous forme d'un mélange de ces stéréoisomères, en particulier d'un racémate.

L'acide chicorique (1) obtenu par le procédé selon l'invention, de même que le composé nouveau 2,3-bis(3,4-dibenzyloxycinnamoyl)-dibenzyl-L-tartrate (12), qu'ils soient lévogyres, dextrogyres ou en mélanges de

stéréoisomères, notamment en mélange racémique, peuvent être utilisés dans une composition pharmaceutique. Une telle composition pharmaceutique pourra en particulier avoir une action immunostimulante et/ou antivirale.

- 5 L'invention sera décrite plus en détails au moyen d'exemples de mise en œuvre de chaque étape du procédé de synthèse du schéma 1.

EXEMPLES

Formation du caféoate d'éthyle (5) :

- 10 A une solution glacée d'acide caféique (5.0 g, 27.8 mmol) dans de l'EtOH absolu (140 ml), on ajoute goutte à goutte du CH_3COCl fraîchement distillé (13.8 ml, 194.5 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 jours, puis est évaporé.
- 15 Le résidu solide est dissous dans 100 ml d'eau, et est extrait avec EtOAc (3 x 50 ml). La couche organique est lavée avec du NaHCO_3 aqueux saturé (2 x 20 ml) et de la saumure (2 x 20 ml), séchée sur Na_2SO_4 , filtrée et évaporée. La cristallisation du résidu solide à partir
- 20 de EtOAc-hexanes (1:4) donne le composé 5 sous la forme de cristaux couleur ambre (5.48g, 95%).

- Les données qualitatives de ce composé sont les suivantes : point d'ébullition 148-149°C ; IR (KBr) 3460, 1680 cm^{-1} ; ^1H RMN dans $[\text{D}_6]\text{acétone}$ (250 MHz) δ
- 25 1.26 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 4.18 (q, $J=7.0$ Hz, 2H), 6.27 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H); 6.87 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H); 7.04 (dd, $J = 2.1, 8.2$ Hz, 1H); 7.16 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H); 7.54 (d, $J = 15.9$ Hz, 1H); 8.33 (bs, 2H); ^{13}C RMN dans $[\text{D}_6]\text{acétone}$ (62.9 MHz) δ 166.6, 147.8, 145.4, 144.7,
- 30 126.8, 121.7, 115.6, 114.9, 114.4, 59.7, 13.9 ; EIMS m/z (intensité relative) 209 (MH^+ , 10), 208 (M^+ , 82), 180 (18), 163 (100).

Formation du 3,4-dibenzyloxycinnamate d'éthyle
(6) :

A une solution sous agitation du composé 5 (3.7 g, 17.8 mmol) dans EtOH absolu (100 ml), on ajoute
5 K₂CO₃ en poudre (5.2 g, 37.5 mmol) et du bromure de
benzyle (4.65 ml, 39.2 mmol), et le mélange est porté à
reflux une nuit. L'EtOH est ensuite évaporé, et le
résidu dissous dans EtOAc (50 ml). Cette couche
organique est lavée avec 1M H₃PO₄ (15 ml) et de la
10 saumure (2 x 15 ml), puis séchée sur Na₂SO₄.
L'évaporation du solvant donne un solide jaunâtre qui
est purifiée par recristallisation à partir d'EtOH pour
donner le composé 6 sous la forme d'une poudre blanc
cassé (6.76 g, 98%).

15 Les données qualitatives de ce composé sont les
suivantes : point d'ébullition 81-82°C ; IR (KBr) 1696
cm⁻¹ ; ¹H RMN (CDCl₃, 250 MHz) δ 1.34 (t, J = 7.0 Hz,
3H), 4.26 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.18 (s, 2H), 5.20 (s,
2H), 5.20 (s, 2H), 6.26 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 6.92 (d,
20 J = 8.2 Hz, 1H), 7.05-7.49 (m, 12H), 7.59 (d, J = 15.9
Hz, 1H); ¹³C RMN (CDCl₃, 62.9 MHz) δ 167.1, 150.9,
148.9, 144.3, 136.8, 136.7, 128.5, 127.9, 127.2, 127.1,
122.7, 116.1, 114.2, 113.6, 71.2, 70.9, 60.3, 14.3 ;
EIMS m/z (intensité relative) 389 (MH⁺, 4), 388 (M⁺,
25 14), 297 (9), 91 (100).

Formation de l'acide 3,4-dibenzyloxycinnamique
(7) :

A une solution sous agitation de KOH
éthanolique 1M (12 ml), on ajoute une solution de
30 l'ester 6 (2.9 g, 7.5 mmol) dans EtOH (15 ml), et le
mélange est chauffé à reflux une nuit. Après
évaporation de EtOH, le résidu est dissous dans 15 ml

d'eau, et extrait avec EtOAc (2 x 30 ml). La couche aqueuse est ensuite acidifiée en ajoutant HCl 10%, extraite avec EtOAc (3 x 30 ml) et séchée sur Na₂SO₄. L'évaporation du solvant donne un solide blanc qui est
5 recristallisé à partir d'EtOAc-hexanes pour donner le composé 7 sous la forme d'une poudre blanc cassé (2.29 g, 85%).

Les données qualitatives de ce composé sont les suivantes : point d'ébullition 190-192°C ; IR (KBr)
10 2576, 2508, 1692, 1670 cm⁻¹ ; ¹H RMN dans [D₆]DMSO (250 MHz) δ 5.18 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 6.44 (d, J = 15.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.21-7.55 (m, 12H), 12.27 (s, 1H) ; ¹³C RMN dans [D₆]DMSO (62.9 MHz) δ 168.1, 150.3, 148.5, 144.2,
15 137.3, 137.1, 128.6, 128.0, 127.8, 127.7, 127.6, 123.1, 117.2, 114.0, 113.0, 70.2, 70.0 ; EIMS m/z (intensité relative) 361 (MH⁺, 2), 360 (M⁺, 10), 269 (6), 91 (100).

Formation du (2R,3R)-(-)-2,3-bis(3,4-dibenzyloxycinnamoyl)-dibenzyl-L-tartrate (12a) :
20

A une suspension sous agitation du composé 7 (1.20 g, 3.33 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (8 ml), on ajoute successivement de la diméthylaminopyridine (406 mg, 3.33 mmol), une solution
25 de tartrate de dibenzyle 9a (500 mg, 1.51 mmol) dans du dichlorométhane anhydre (3 ml), et de l'EDCI (1.27 g, 6.66 mmol). La solution jaune pâle résultante est agitée à température ambiante pendant 24 heures, après quoi le milieu réactionnel est dilué avec de l'acétate
30 d'éthyle (30 ml) et de l'eau (5 ml). Après séparation de la phase organique, la phase aqueuse est extraite deux fois avec de l'acétate d'éthyle EtOAc (2 x 15 ml).

Les phases organiques sont alors combinées et lavées avec une solution molaire d'acide phosphorique (5 ml) et trois fois avec de la saumure (3 x 5 ml), puis séchées sur du sulfate de sodium. L'évaporation de l'acétate d'éthyle sous pression réduite conduit à un résidu solide qui est purifié par chromatographie sur une colonne de silice, éluée avec un mélange hexanes-acétate d'éthyle (3:2), pour donner le composé perbenzylé 12a sous la forme d'une mousse jaune (1.46 g, 95%).

Les données qualitatives de ce composé sont les suivantes :

Point d'ébullition 45-47°C; $[\alpha]_D^{22} = -80.8^\circ$ ($c = 1.93$, CHCl_3); IR (KBr) 1770, 1726 cm^{-1} ; ^1H RMN (CDCl_3 , 250 MHz) δ 5.12-5.30 (m, 12H), 5.94 (s, 2H), 6.23 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H), 6.93-7.52 (m, 36H), 7.59 (d, $J = 15.9$ Hz, 2H); ^{13}C RMN (CDCl_3 , 62.9 MHz) δ 165.8, 165.5, 151.4, 148.9, 146.6, 136.7, 136.6, 134.7, 128.5, 128.4, 127.9, 127.4, 127.2, 127.1, 123.4, 114.0, 113.8, 113.6, 71.2, 70.8, 67.7; LSIMS m/z (intensité relative) 1037 (MNa^+ , 9), 1015 (MH^+ , 6), 1014 (M^+ , 7), 343 (100); Anal. Calc pour $\text{C}_{64}\text{H}_{54}\text{O}_{12}$: C, 75.71; H, 5.37. Trouvé: C, 75.88; H, 5.44.

Formation du (2S,3S)-(+)-2,3-bis(3,4-dibenzyloxycinnamoyl)-dibenzyl-D-tartrate (12b) :

Les composés 7 et 9b sont couplés selon la même procédure que celle décrite pour le composé 12a, afin d'obtenir le composé 12b sous la forme d'une mousse jaune (rendement 80%) : point d'ébullition 46-47°C ; $[\alpha]_D^{22} = +70.4^\circ$ ($c = 1.46$, CHCl_3) ; toutes les autres

données spectroscopiques étant identiques à celles citées pour 12a.

Formation de l'acide (-)-chicorique (1a) :

Le composé perbenzylé 12a est soumis à une
5 débenzylation chimiospécifique et stéréospécifique. Les conditions opératoires sont les suivantes :

A du diacétate de palladium $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (334 mg, 1.49 mmol) maintenu sous argon, on ajoute une solution de triéthylamine (207 μL , 1.49 mmol) dans du
10 dichlorométhane anhydre (10 ml). Le mélange est ensuite maintenu sous agitation à température ambiante pendant 5 minutes, après quoi le composé 12a (630 mg, 0.62 mmol) dans du dichlorométhane CH_2Cl_2 anhydre (10 mL) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel
15 devient marron et est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 5 minutes. On ajoute alors lentement le triéthylsilane Et_3SiH (2.37 ml, 14.90 mmol), le mélange réactionnel s'assombrit immédiatement et est maintenu sous agitation à température ambiante
20 pendant 24 heures. On ajoute ensuite du méthanol EtOH (ca. 3 ml), puis le mélange est filtré et évaporé sous pression réduite pour conduire à une huile jaune. On dissout cette huile dans de l'acétate d'éthyle (30 ml) et on ajoute de l'eau (5 ml). Après séparation de la
25 phase organique, la phase aqueuse est extraite avec de l'acétate d'éthyle (10 ml). Les phases organiques sont alors combinées et lavées avec une solution molaire d'acide phosphorique (5 ml) et trois fois avec de la saumure (3 x 5 ml), puis séchées sur du sulfate de
30 sodium. L'évaporation de l'acétate d'éthyle sous pression réduite conduit à une huile de nouveau dissoute dans de l'acétate d'éthyle (2 ml) auquel on

ajoute de l'hexane (40 ml). Le précipité qui se forme est récupéré par filtration et séché sous vide pour donner l'acide (-)-chicorique (1a) sous la forme d'un solide amorphe blanc cassé (271 mg, 92%).

5 Les données qualitatives de ce composé ainsi obtenu sont les suivantes :

$[\alpha]_D^{22} = -242.7^\circ$ [$c = 0.89$, MeOH; lit. $[\alpha]_D^{25} = -384.2^\circ$ ($c = 1.075$, MeOH)]; IR (KBr) 3406, 1707 cm^{-1} ; ^1H RMN dans $[\text{D}_6]\text{acétone}$ (250 MHz) δ 5.94 (s, 2H), 6.44 (d, $J =$
10 15.8 Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.16 (dd, $J =$
2.1, 8.2 Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 7.70 (d, J
= 15.8 Hz, 2H); ^{13}C RMN dans $[\text{D}_6]\text{acétone}$ (62.9 MHz) δ
167.6, 166.3, 149.1, 147.6, 146.3, 127.2, 122.9, 116.3,
115.4, 113.8, 71.6; LSIMS m/z (intensité relative) 497
15 (MNa^+ , 35), 475 (MH^+ , 7), 474 (M^+ , 9).

Formation de l'acide (+)-chicorique (1b) :

Les mêmes conditions de débenzylation aboutissent à l'acide chicorique dextrogyre à partir du composé perbenzylé correspondant 12b, sous forme d'un solide
20 amorphe blanc cassé (rendement 66%) : $[\alpha]_D^{22} = +241.6^\circ$
[$c = 0.63$, MeOH; lit. $[\alpha]_D^{25} = +340.0^\circ$ ($c = 1.075$, MeOH)], toutes les autres données spectroscopiques étant identiques à celles citées pour le composé (1a).

REVENDICATIONS

1. Procédé de synthèse de l'acide chicorique caractérisé en ce qu'il comprend une étape unique de déprotection.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la déprotection est une débenzylation.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes de

d) diestérification de l'acide 3,4-dibenzyloxy-cinnamique en présence de tartrate de dibenzyle pour obtenir le composé perbenzylé 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate,

e) débenzylation du composé perbenzylé pour obtenir l'acide chicorique.

4. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 2 et 3, caractérisé en ce que la débenzylation est effectuée par hydrogénolyse en une étape au moyen de palladium avec un promoteur au silane.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que l'hydrogénolyse se fait par mélange de $\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-Et}_3\text{N}$ avec le composé 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate dans une solution de CH_2Cl_2 ; puis ajout goutte à goutte de Et_3SiH en excès (4 équivalents par groupe benzyle).

6. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que on utilise comme promoteur de la diestérification de l'étape d) un promoteur de type carbodiimide, tel que

l'hydrochlorure du 1-[3(diméthylamino)propyl]-3-éthylcarbodiimide (EDCI) dans une solution de CH_2Cl_2 en présence de 4-diméthylaminopyridine à température ambiante.

7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, comprenant les étapes suivantes :

- a) estérification de l'acide caféique,
- b) dibenzylation de l'ester obtenu,
- c) saponification pour obtenir l'acide 3,4-dibenzoyloxy-cinnamique,
- d) diestérification de l'acide 3,4-dibenzoyloxy-cinnamique en présence de tartrate de dibenzyle pour obtenir le composé perbenzylé 2,3-bis(3,4-dibenzoyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate,
- e) débenzylation du composé perbenzylé pour obtenir l'acide chicorique.

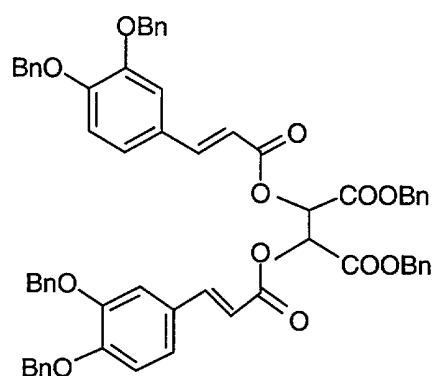
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que les conditions opératoires des étapes a) à e) sont les suivantes :

- a : EtOH, AcCl , rt, 2 jours
- b : BnBr , K_2CO_3 , EtOH, reflux, 20h
- c : KOH, EtOH, reflux, 20h
- d : EDCI, DMAP, CH_2Cl_2 , rt, 1 jour
- e : $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, Et_3SiH , Et_3N , CH_2Cl_2 , rt, 18h.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le tartrate de dibenzyle de l'étape d) est dextrogyre, le 2,3-bis(3,4-dibenzoyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate de l'étape d) est lévogyre, et l'acide chicorique synthétisé est l'acide chicorique lévogyre.

10. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que le tartrate de dibenzyle de l'étape d) est lévogyre, le 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate de l'étape d) est dextrogyre, et l'acide chicorique synthétisé est l'acide chicorique dextrogyre.

11. 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate de formule 12 :



en tant que composé nouveau.

12. Composé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il est sous forme lévogyre.

13. Composé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il est sous forme dextrogyre.

14. Procédé de synthèse du composé 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate comprenant les étapes suivantes :

- a) estérification de l'acide caféique,
- b) dibenzylation de l'ester obtenu,

- c) saponification pour obtenir l'acide 3,4-dibenzyloxy-cinnamique,
- d) diestérification de l'acide 3,4-dibenzyloxy-cinnamique en présence de tartrate de dibenzyle pour obtenir le composé 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le tartrate de dibenzyle de l'étape d) est dextrogyre, et le 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate obtenu est lévogyre.

16. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que le tartrate de dibenzyle de l'étape d) est lévogyre, et le 2,3-bis(3,4-dibenzyloxy-cinnamoyl)-dibenzyl-tartrate obtenu est dextrogyre.

17. Utilisation du composé selon l'une quelconque des revendications 11 à 13 pour la synthèse d'acide chicorique.

18. Acide chicorique obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou l'utilisation selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il est sous forme lévogyre.

19. Acide chicorique obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou l'utilisation selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il est sous forme dextrogyre.

20. Composition pharmaceutique comprenant l'acide chicorique obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou l'utilisation selon la

revendication 17, ou le composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12.

21. Utilisation de l'acide chicorique obtenu par le procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 10 ou l'utilisation selon la revendication 17 ou du composé selon l'une quelconque des revendications 10 à 12, pour la préparation d'une composition pharmaceutique.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

N° d'enregistrement
national

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 609379
FR 0112582

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	WO 99 48371 A (KING PETER J ;UNIV CALIFORNIA (US); REINECKE MANFRED G (US); ROBIN) 30 septembre 1999 (1999-09-30)	1,18-21	C07C69/732 A61K31/216 A61P31/18
Y	* page 16, ligne 8 - ligne 18; tableau 1 * * figure 10, Scheme 1, étape 'D' * * page 28 - page 29 *	2	
Y	---- T. W. GREENE: "PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS" 1991, WILEY & SONS, NEW YORK XP002202546 * page 4 * * page 156 - page 158 * * page 250 - page 252 *	2	
D,X	---- ZHAO H ET AL: "FACILE SYNTHESSES OF (2R,3R)-(-)-AND (2S,3S)-(+)-CHICORIC ACIDS" SYNTHETIC COMMUNICATIONS, MARCEL DEKKER, INC., BASEL, CH, vol. 28, no. 4, 1998, pages 737-740, XP000916763 ISSN: 0039-7911 * page 739, hydrolyse de composé 7 *	1	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
D,X	---- SCARPATI M L ET AL: "CHICORIC ACID (DICAFFEYLTARTIC ACID): ITS ISOLATION FROM CHICORY (CHICORIUM INTYBUS) AND SYNTHESIS" TETRAHEDRON, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL, vol. 4, 1985, pages 43-48, XP001064219 ISSN: 0040-4020 * page 47 * * Laevorotatory chicoric acid et dextrorotatory chicoric acid *	18,19	C07C A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
19 juin 2002		Kardinal, S	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS 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 bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0112582 FA 609379

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.

Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 19-06-2002

Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9948371 A	30-09-1999	AU 3366899 A	18-10-1999
		EP 1063888 A1	03-01-2001
		WO 9948371 A1	30-09-1999
