

①②

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 11.09.01.

③③ Priorité :

④③ Date de mise à la disposition du public de la
demande : 14.03.03 Bulletin 03/11.

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

⑥① Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : GUERBET SA Société anonyme —
FR.

⑦② Inventeur(s) : ALARD PATRICK et LE GRENEUR
SOIZIC.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

⑤④ PROCÉDE DE PREPARATION DE LA DISORBITYLAMINE.

⑤⑦ L'invention concerne un procédé de préparation de la
disorbitylamine par hydrogénation catalytique à partir de D-
glucose et de N-benzylamine.

Ce procédé comprend les étapes consistant à:

1) soumettre à une hydrogénation en présence d'un ca-
talyseur métallique non débenzylant une solution alcoolique
de N-benzylamine et de 1, 2 à 2, 5 équivalents molaires de
D-glucose pour obtenir de la N-benzylglucamine

2) soumettre ensuite à l'action de l'hydrogène en pré-
sence d'un catalyseur métallique un mélange de N-benzyl-
glucamine avec de 1, 2 à 2, 5 équivalents molaires de D-
glucose dans des conditions d'hydrogénolyse des benzyla-
mines et de réduction des imines.

FR 2 829 492 - A1



La présente invention concerne un procédé de préparation de l'un des stéréoisomères de la bis-(pentahydroxyhexyl)amine : l'imino-bis(1-deoxy D-glucitol) ou disorbitylamine.

Cet aminoalcool connu, dérivé de monosaccharide, est comme certains de ses isomères, une matière première pour la préparation de composés hydrophiles dans divers domaines techniques; on le trouve notamment utilisé pour certains produits de contraste pour l'imagerie médicale. L'un de ces produits, le P792, qui est un chelate de gadolinium décrit dans MAGMA (2001) 12,121-127 et EP-A-922700, est en cours d'étude clinique et il était souhaitable d'avoir un procédé de préparation industrialisable, qui permette d'obtenir dans de bonnes conditions économiques, avec un matériel classique, cet aminoalcool avec une pureté satisfaisante, notamment dépourvu d' amines, y compris isomères, susceptibles de former au cours de la synthèse du P792 d'autres carboxamides, génératrices d'impuretés dans le produit de contraste.

Les méthodes décrites dans la littérature pour la préparation de la disorbitylamine ou d'autres bis-(polyhydroxyalkyl)amines, dérivées d'aldoses, ne répondent pas à ces critères de coût, de rendement et de pureté.

Ainsi, dans J Org. Chem. 28(10), 1963, 2784-89, il est mentionné que la di-(1,1'-D glucityl)amine (ou disorbitylamine) résulte de l'hydrogénation catalytique dans le méthanol de la di-(D-glucosyl)amine, elle-même obtenue par action de NH_3 sur le D-glucose en présence de NH_4Cl ; le rendement brut n'est que de 66% (méthode B) et les conditions opératoires sont difficilement applicables à de grands volumes puisqu'une pression d'hydrogène de l'ordre de 170×10^5 Pa et une température de 200°C sont mises en œuvre; en outre le sorbitol, la glucamine et d'autres impuretés, notamment dues à la température élevée, sont difficiles à séparer du produit brut obtenu.

D'après Carbohydrate Research 243, 1993, 259-271, la bis-(D-glucose 2,3,4,5,6-pentahydroxyhexyl)amine, ou disorbitylamine, est préparée par hydrogénation d'un mélange de D-glucose et de D-glucose-2,3,4,5,6-pentahydroxyhexylamine, aussi dénommée glucamine ou 1-aminosorbitol, sous une pression de 10^7 Pa mais avec un rendement de 32% seulement. De plus, les procédés connus de préparation de la glucamine, matière première de cette réaction d'hydrogénation, ne sont pas satisfaisants même si dans EP-A-536939,

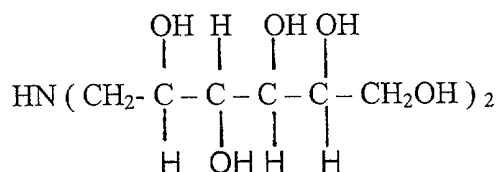
publié en Avril 1993, il est décrit un procédé amélioré qui consiste à effectuer l'hydrogénation, en présence de nickel de Raney et d'un carboxylate d'ammonium, d'un mélange de glucose et de NH_3 dans l'eau et sous une pression de 10^6 Pa mais le rendement n'est que de l'ordre de 50% et un certain nombre d'impuretés se forment, notamment dues aux réarrangements du saccharide.

Auparavant dans J. Amer. Chem. Soc. 79, 1957, 3541-3544, F. Kagan a décrit l'obtention de glycamines, dont la glucamine, par hydrogénolyse de la N-benzylglycamine correspondante, elle-même obtenue par hydrogénation catalytique d'un mélange de benzylamine et d'aldose mais en soulignant que le procédé était peu intéressant pour une fabrication à grande échelle, puisque pour obtenir un aminoalcool primaire de qualité il fallait le purifier par l'intermédiaire d'une base de Schiff. En outre, l'hydrogénation, en présence de catalyseur mixte, de l'aldose et la benzylamine ne lui donnait pas de meilleurs résultats, notamment parce qu'il se forme une quantité non négligeable de l'amine secondaire, comme F Kagan l'a démontré en préparant de la D(-)-didulcetylamine à partir de galactose.

Néanmoins le présent déposant n'a pu obtenir en appliquant ce dernier type de méthode, (hydrogénation catalytique d'un mélange de benzylamine et d'au moins 2 équivalents molaires de glucose) de la disorbitylamine de qualité satisfaisante avec un rendement acceptable.

Il restait donc à trouver un procédé applicable à grande échelle permettant de préparer de la disorbitylamine qui ne contienne que des quantités inférieures à 1% d'amines primaires, telles que benzylamine ou glucamine et d'autres amines secondaires, y compris de leurs régio et stéréoisomères.

L'invention concerne un procédé de fabrication, qui répond à ce besoin, et met en œuvre des matières premières et des réactifs commercialisés en quantités industrielles, dont le D-glucose, ce qui permet d'obtenir pur le stéréoisomère recherché de la bis-(pentahydroxyhexyl)amine, de formule :



Ce procédé consiste

- 5 1/ à soumettre à une hydrogénation une solution alcoolique de N-benzylamine et de 1,2 à 2,5 équivalents molaires de D-glucose pour obtenir la N-benzylglucamine, en présence d'un catalyseur métallique non débenzylant,

- 10 2/ à soumettre ensuite à l'action de l'hydrogène en présence de catalyseur métallique un mélange de N-benzylglucamine avec de 1,2 à 2,5 équivalents molaires de D-glucose, dans des conditions d'hydrogénolyse des benzylamines et de réduction des imines.

- 15 A chaque étape, on se limitera de préférence à un excès de 1,5 à 1,8 équivalents molaires de D-glucose pour ne pas augmenter le prix de revient du procédé et pour faciliter les étapes d'isolement et de purification du produit final, mais on pourrait aussi introduire plus de 2,5 équivalents de D-glucose .

- 20 Au cours de la première étape, la formation et la réduction de l'aldimine résultant de la condensation de l'aldose sur l'amine primaire sont effectuées successivement et simultanément sans débenzylation de l'amine grâce à un choix correct du catalyseur et des conditions opératoires, que l'homme du métier pourra préciser lors de petits essais préalables. Parmi les catalyseurs utiles pour cette étape, connus pour leur action sur la réduction des imines, désactivés si nécessaire pour qu'ils ne causent pas de débenzylation, on peut citer le nickel ou le cobalt de Raney, le platine sur un support tel que le charbon pulvérulent ou
25 encore l'oxyde de platine. On préfère le platine sur charbon à 5% et jusqu'à 10%.

- 30 Pour la seconde étape, le catalyseur doit permettre à la fois la débenzylation de l'amine et la réduction de l'imine qui se forme intermédiairement entre l'aldose et l'amine primaire ; dans ce cas on préfère le palladium sur support, comme le palladium à 5% sur charbon . On pourrait aussi utiliser un mélange de catalyseurs spécifiques de chaque type de réaction.

Les catalyseurs sont introduits à chaque étape dans le milieu réactionnel en proportions usuelles, par exemple de 5% à 20% en poids de pâte de métal à 5% sur charbon hydraté à 50% environ, par rapport au poids de l'amine et mieux de 10% à 12%; on peut les introduire en 2 fois au cours de l'hydrogénation.

5 Les 2 étapes du procédé ont lieu de façon classique sous une pression d'hydrogène pratiquement constante supérieure à la pression atmosphérique, à une valeur comprise entre 5×10^5 Pa et 5×10^6 Pa, de préférence voisine de 2×10^6 Pa, pression qui sera maintenue pendant quelques heures, au moins jusqu'à consommation de la quantité théorique de H_2 .

10 La température d'hydrogénation sera comprise entre 25°C et 70°C, de préférence entre 40°C et 60°C.

On peut engager dans la seconde étape la solution obtenue à la fin de la première, éventuellement après concentration partielle et/ ou traitement à chaud par un agent adsorbant, tel qu'un noir de carbone, une silice ou une alumine; on
15 peut aussi se contenter d'éliminer le catalyseur. En outre, la N-benzylglucamine brute peut être isolée et être recristallisée dans l'éthanol ou le méthanol aqueux.

Les 2 étapes sont effectuées dans un solvant alcoolique qui peut être le méthanol ou l'éthanol aqueux comportant de 30 à 60 % en volume d'eau. La concentration des amines de départ et du D-glucose engagés est choisie pour
20 qu'ils soient pratiquement solubilisés à la température de la réaction et que le produit final ne précipite pas à chaud.

On peut recristalliser éventuellement la disorbitylamine obtenue dans le méthanol aqueux ou isoler son chlorhydrate.

Exemple 1

25 1/ On dissout 108 g de D-glucose et 43 g de benzylamine dans 800 ml d'un mélange de méthanol et d'eau (1/1 -v/v) et on effectue l'hydrogénation à 50°C, sous $3 \cdot 10^6$ Pa de pression d'hydrogène dans un hydrogénateur de 4 l après addition de 4,3 g de pâte à 50% d'eau de Pt/C à 5% (type 117 de chez Johnson Matthey). Après 6 heures, le milieu est agité à cette température avec
30 4 g de noir de carbone puis filtré à chaud; le précipité formé à température ambiante est isolé et séché pour donner 71 g d'une poudre qui ne contient que

de faibles quantités de glucamine et moins de 10% de glucose. Un 2^{ème} jet peut être obtenu après concentration de la solution et/ou addition de méthanol.

rendement global : 70%

5 2/ On introduit 40 g de la poudre précédente et 40 g de D-glucose dans 280 ml de méthanol aqueux (6/4 –v/v) et on effectue une hydrogénation dans un appareil de 1 l sous une pression de H₂ de 30. 10⁵ Pa, à 50°C, en présence de 4 g de pâte hydratée à 50% de palladium sur charbon à 5% (type 37 Jonhson Matthey). Lorsqu'il n'y a plus d'adsorption d'hydrogène , le catalyseur est séparé
10 et les solvants éliminés sous pression réduite. L'huile résiduelle est concrétisée par addition de 400 ml de méthanol.

On isole ainsi 35 g de poudre de disorbitylamine qui contient moins de 2% de glucose et des traces de glucamine et qui est purifiée par traitement avec du méthanol ou avec de l'éthanol à une température comprise entre 40°C et
15 60°C.

On obtient ainsi 30g de poudre de point de fusion en capillaire : 166 °C

Exemple 2

1/ On dissout à 50°C, 90 g de D-glucose et 36 g de N-benzylamine dans
20 350 ml de méthanol aqueux (50/50 - v/v) et on soumet le mélange pendant 8 heures, en présence de 5,4 g de poudre de Pt/C à 5% (référence 117 de Johnson Matthey), à une pression de 2.10⁶ Pa d'hydrogène dans un appareil de 1 l. Le catalyseur est alors éliminé par filtration chaude et le solvant éliminé sous pression réduite. L'huile résiduelle est dissoute à 45°C dans 850 ml de
25 méthanol aqueux (70/30- v/v) et le précipité formé dans la solution revenue à température ambiante est isolé. On obtient ainsi 45 g de N-benzylglucamine contenant moins de 3 % d'impuretés.

Un 2^{ème} jet de 19 g cristallise à partir de la solution du résidu de concentration des eaux mères dans 300 ml de méthanol aqueux (70/30 –v/v)
30 rendement cumulé : 72%

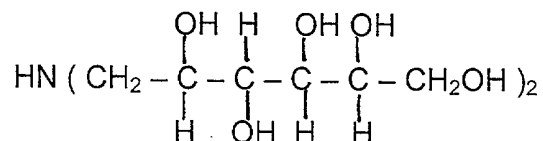
2/ On hydrogène à 60°C, sous une pression de 2.10⁶ Pa d'hydrogène, pendant 7 heures, 5 g de N-benzylglucamine et 4 g de glucose dans 60 ml de méthanol aqueux (70/30 - v/v) en présence de 0,8 g de pâte de catalyseur

(Pd/C à 5%; type 58 Johnson Matthey); on remplace alors le catalyseur par la même quantité de catalyseur frais et poursuit l'hydrogénation . En fin de réaction le produit est isolé par précipitation dans le méthanol aqueux.

rendement 55 %

Revendications

- 1) Procédé de préparation d'un isomère de la bis-(pentahydroxyhexyl)amine de
5 formule



caractérisé en ce qu'il consiste

- 10 1) à soumettre à une hydrogénation en présence d'un catalyseur métallique non débenzylant une solution alcoolique de N-benzylamine et de 1,2 à 2,5 équivalents molaires de D-glucose pour obtenir de la N-benzylglucamine
- 2) à soumettre ensuite à l'action de l'hydrogène en présence d'un catalyseur métallique un mélange de N-benzylglucamine avec de 1,2 à 2,5 équivalents
15 molaires de D-glucose dans des conditions d'hydrogénolyse des benzylamines et de réduction des imines.
- 2) Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que qu'on fait réagir de 1,5 à 1,8 équivalents molaires de D-glucose sur l'amine à chaque étape.
- 20 3) Procédé selon l'une des revendications 1 ou 2 caractérisé en ce que, à chaque étape la pression d'hydrogène est comprise entre $5 \cdot 10^5$ et $5 \cdot 10^6$ Pa et que la température est comprise entre 30°C et 70°C.
- 25 4) Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel le solvant est du méthanol ou de l'éthanol en mélange avec de 30% à 60% d'eau (v/v).
- 5) Procédé selon l'une des revendications précédentes dans lequel le catalyseur de la première étape est du platine désactivé sur support.
- 30 6) Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce que dans la seconde étape le catalyseur est du palladium sur support.

- 7) Procédé selon l'une des revendications précédentes caractérisé en ce qu'on effectue la seconde hydrogénation sans isoler la N-benzylglucamine.

**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

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

2829492

N° d'enregistrement
national

FA 609317
FR 0111749

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		
D,Y	KAGAN, F. ET AL.: J. AM. CHEM. SOC., vol. 79, 1957, pages 3541-4, XP002202170 * le document en entier *	1-4,6,7	C07C215/12
D,Y	HODGE J E ET AL: "PREPARATION AND PROPERTIES OF DIALDITYLAMINES" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. EASTON, US, vol. 10, no. 28, 1963, pages 2784-2789, XP001073612 ISSN: 0022-3263 * page 2784 - page 2785 *	1-4,6,7	
D,A	EP 0 922 700 A (GUERBET SA) 16 juin 1999 (1999-06-16) * abrégé * * page 14, ligne 56 - page 15, ligne 34 *	1-4,6	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07C
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
13 juin 2002		Krische, D	
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 0111749 FA 609317**

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 **13-06-2002**

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
EP 0922700 A	16-06-1999	FR 2772025 A1	11-06-1999
		AU 743361 B2	24-01-2002
		AU 9613398 A	01-07-1999
		BR 9805801 A	20-03-2001
		CN 1225922 A	18-08-1999
		CZ 9804054 A3	16-06-1999
		EP 0922700 A1	16-06-1999
		HU 9802849 A2	28-10-1999
		JP 3020938 B2	15-03-2000
		JP 11279163 A	12-10-1999
		NO 985762 A	11-06-1999
		NZ 333264 A	26-05-2000
		PL 330214 A1	21-06-1999
		TR 9802559 A2	21-06-1999
		US 6187285 B1	13-02-2001
