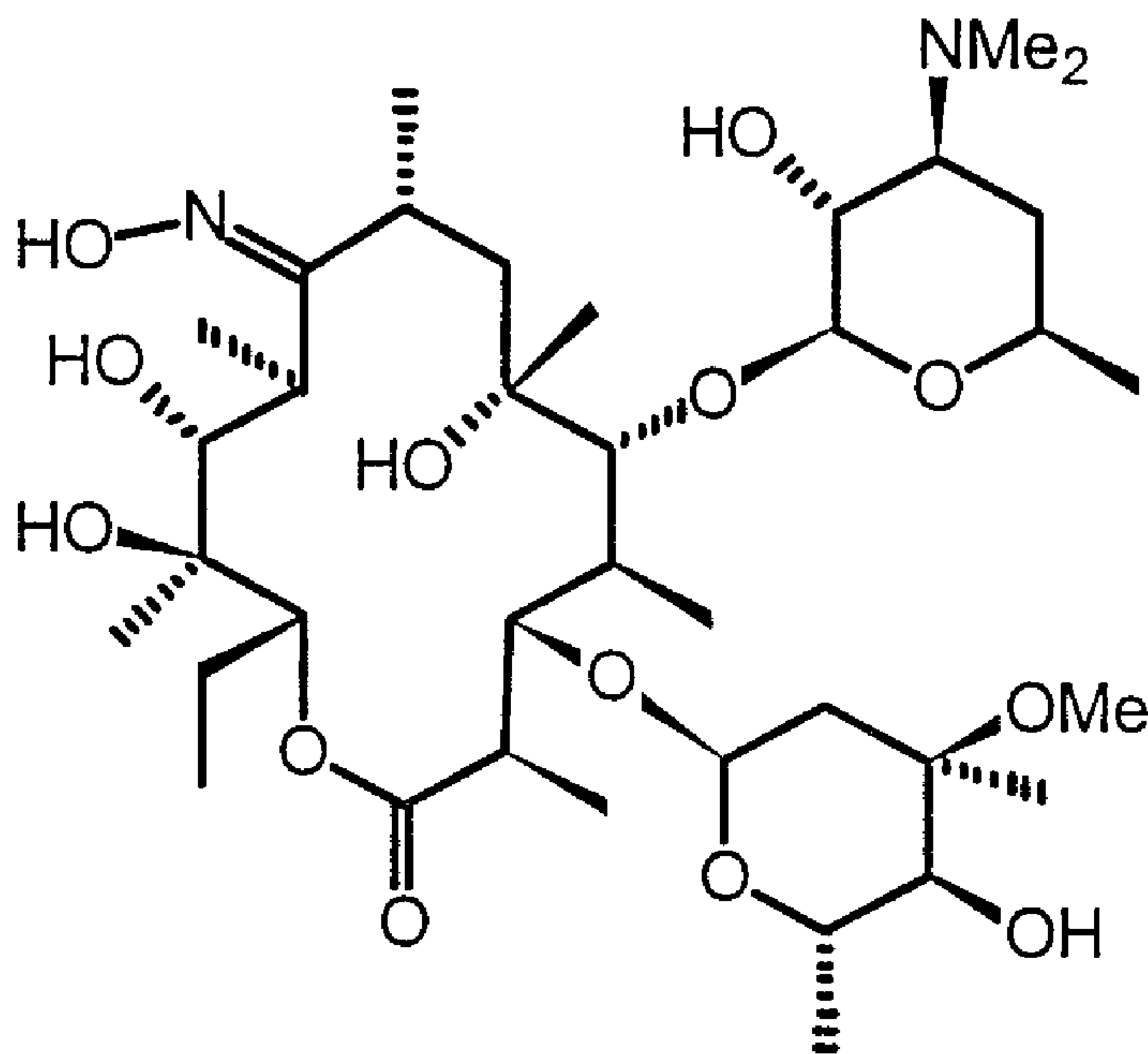




(86) Date de dépôt PCT/PCT Filing Date: 2000/03/24  
 (87) Date publication PCT/PCT Publication Date: 2000/10/05  
 (85) Entrée phase nationale/National Entry: 2001/08/07  
 (86) N° demande PCT/PCT Application No.: FR 2000/000753  
 (87) N° publication PCT/PCT Publication No.: 2000/058327  
 (30) Priorité/Priority: 1999/03/29 (99/03885) FR

(51) Cl.Int.<sup>7</sup>/Int.Cl.<sup>7</sup> C07H 17/08  
 (71) Demandeur/Applicant:  
MÉRIAL, FR  
 (72) Inventeurs/Inventors:  
ODDON, GILLES, FR;  
PAUZE, DENIS, FR;  
GUEVEL, RONAN, FR;  
LARGEAU, DENIS, FR;  
LHERMITTE, FREDERIC, FR;  
LEON, PATRICK, FR  
 (74) Agent: FETHERSTONHAUGH & CO.

(54) Titre : PROCÉDE POUR REDUIRE IMIDATES POUR PRODUIRE UN MACROCYCLE 8A-AZALIDE  
 (54) Title: METHOD FOR REDUCING IMIDATES TO PRODUCE AN 8A-AZALIDE MACROCYCLE



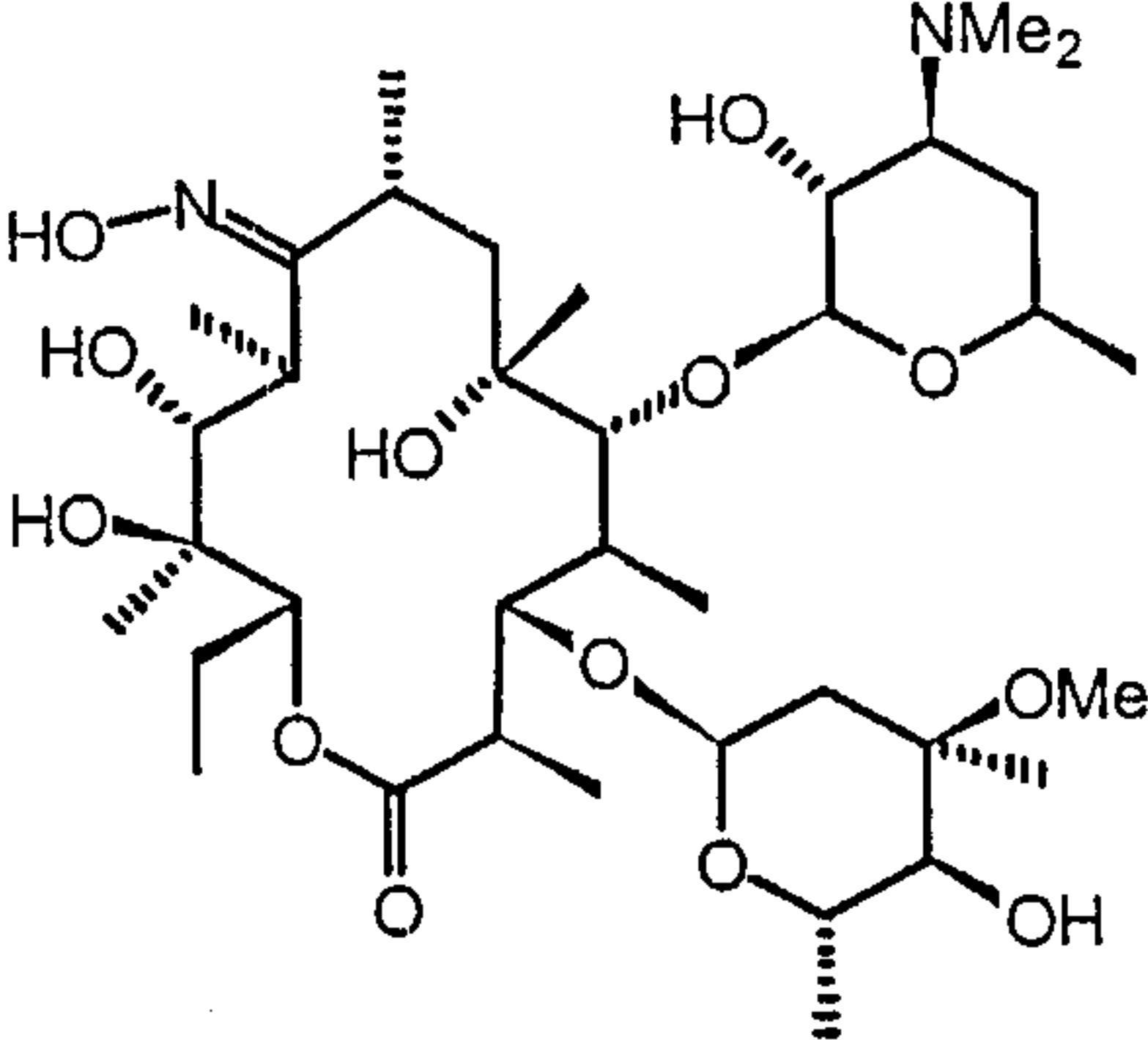
II

(57) Abrégé/Abstract:

Procédé utile pour réduire les intermédiaires imidates issus du réarrangement stéréospécifique de Beckmann d'un composé de formule générale (II) caractérisé en ce que lesdits intermédiaires ne sont pas isolés dudit milieu réactionnel à base de pyridine et y sont directement réduits à l'aide d'une quantité suffisante en borohydrure activé.



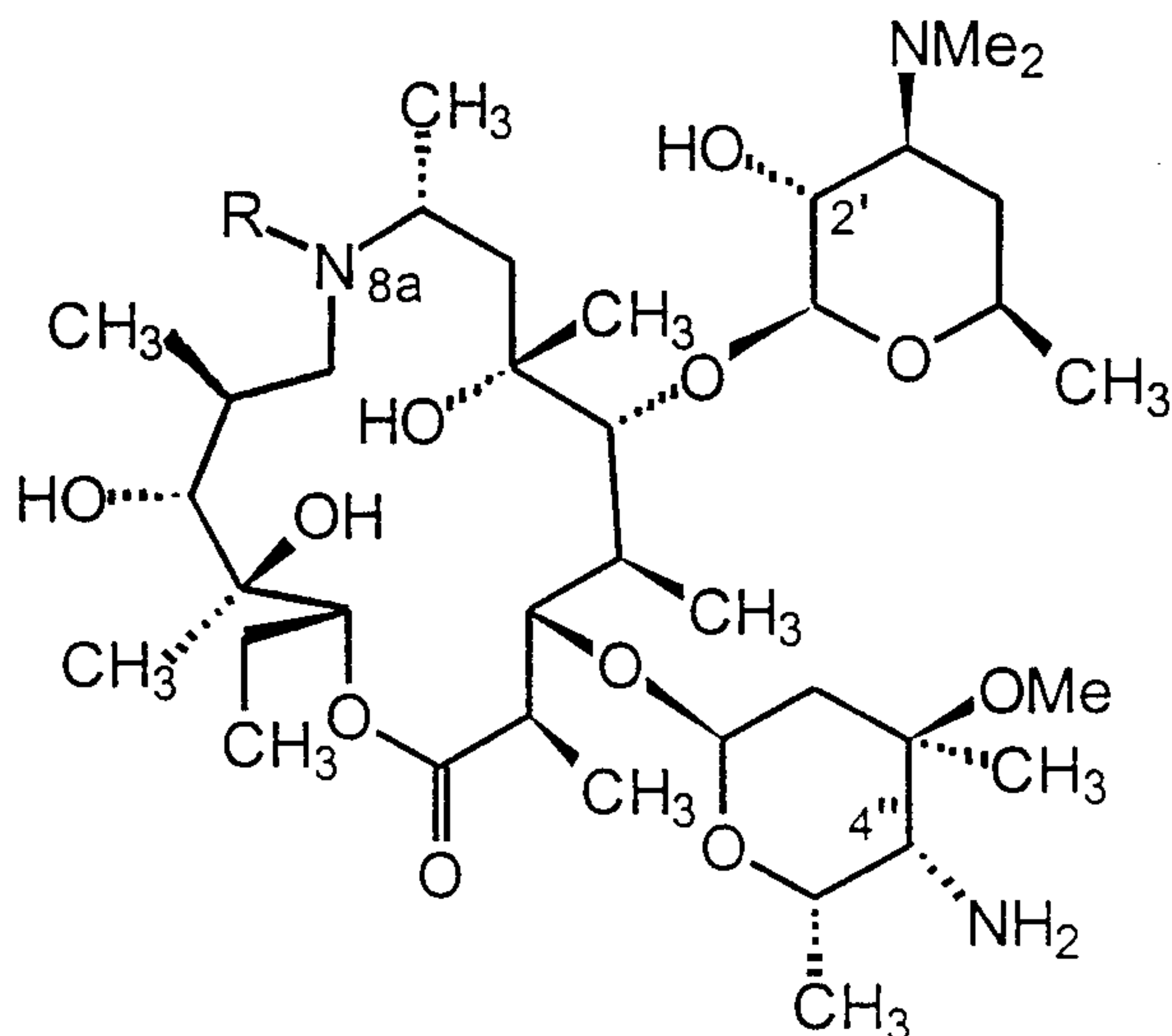
## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

|   |                  |   |
|---|------------------|---|
| <p>(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> :<br/><b>C07H 17/08</b></p>  | <p><b>A1</b></p> | <p>(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/58327</b><br/>(43) Date de publication internationale: 5 octobre 2000 (05.10.00)</p>   |
| <p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00753<br/>(22) Date de dépôt international: 24 mars 2000 (24.03.00)<br/>(30) Données relatives à la priorité:<br/>99/03885 29 mars 1999 (29.03.99) FR<br/>(71) Déposant: MERIAL [FR/FR]; 17, rue Bourgelat, F-69002 Lyon (FR).<br/>(72) Inventeurs: LEON, Patrick; 9, chemin de la Vernique, F-69160 Tassin la Demi-Lune (FR). LHERMITTE, Frédéric; 25, rive d'Ozon, F-69360 Saint Symphorien d'Ozon (FR). LARGEAU, Denis; 14, rue Grande Charrière, F-69390 Vourles (FR). GUEVEL, Ronan; 166, avenue des Frères Lumière, F-69008 Lyon (FR). PAUZE, Denis; 162, rue de l'Ozon, F-69360 Solaize (FR). ODDON, Gilles; 6, allée du Parc, F-69003 Lyon (FR).<br/>(74) Mandataire: JACOBSON, Claude; Cabinet Lavoix, 2, place d'Estienne d'Orves, F-75441 Paris Cedex 09 (FR).</p> |                  | <p>(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b><br/><i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p> |
| <p>(54) Title: METHOD FOR REDUCING IMIDATES TO PRODUCE AN 8A-AZALIDE MACROCYCLE<br/>(54) Titre: PROCEDE POUR REDUIRE IMIDATES POUR PRODUIRE UN MACROCYCLE 8A-AZALIDE</p>  |                  |   |
| <div style="text-align: center;">  <p>(II)</p> </div>   |                  |   |
| <p>(57) Abstract</p> <p>A method for reducing imidate intermediates arising from Beckmann stereospecific rearrangement of a compound of general formula (II), characterized in that said intermediates are not isolated from the pyridine-based reaction medium and are directly reduced with the aid of a sufficient quantity of activated borohydride.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Procédé utile pour réduire les intermédiaires imidates issus du réarrangement stéréospécifique de Beckmann d'un composé de formule générale (II) caractérisé en ce que lesdits intermédiaires ne sont pas isolés dudit milieu réactionnel à base de pyridine et y sont directement réduits à l'aide d'une quantité suffisante en borohydrure activé.</p>   |                  |   |

## PROCEDE POUR REDUIRE IMIDATES POUR PRODUIRE UN MACROCYCLE 8A-AZALIDE

La présente invention a pour objet un procédé utile pour réduire efficacement les intermédiaires imidates issus d'un réarrangement de Beckmann d'un macrocycle 8a-azalide.

La présente invention concerne plus particulièrement le domaine des antibiotiques macrolides de type érythromycine et plus particulièrement leurs dérivés aza-macrolides qui font l'objet du brevet EP 508 699 et répondent à la formule générale suivante :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alkényle en C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> ou aylesulfonyle en C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, le cas échéant substitués.

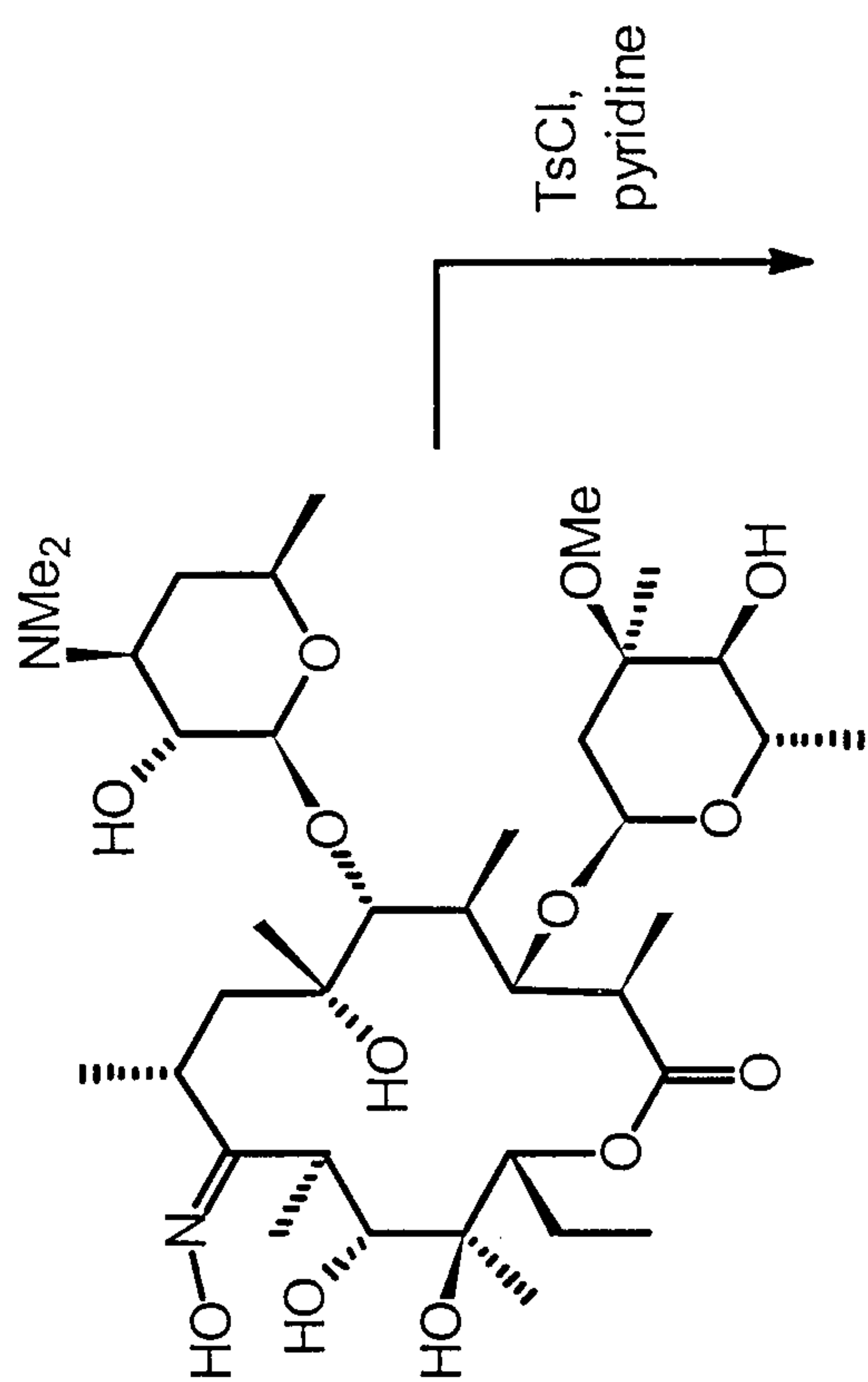
Ces composés sont obtenus à partir de l'érythromycine et leur synthèse implique deux étapes majeures :

- la création du macrocycle 8a-azalide au départ de l'oxime 9 (E) de l'érythromycine isomérisée en oxime 9 (Z) qui subit un réarrangement stéréospécifique de Beckmann et
- la modification du groupe cladinose en position 4'' consistant en la transformation du 4''(S)-OH en 4''(R)-NH<sub>2</sub>.

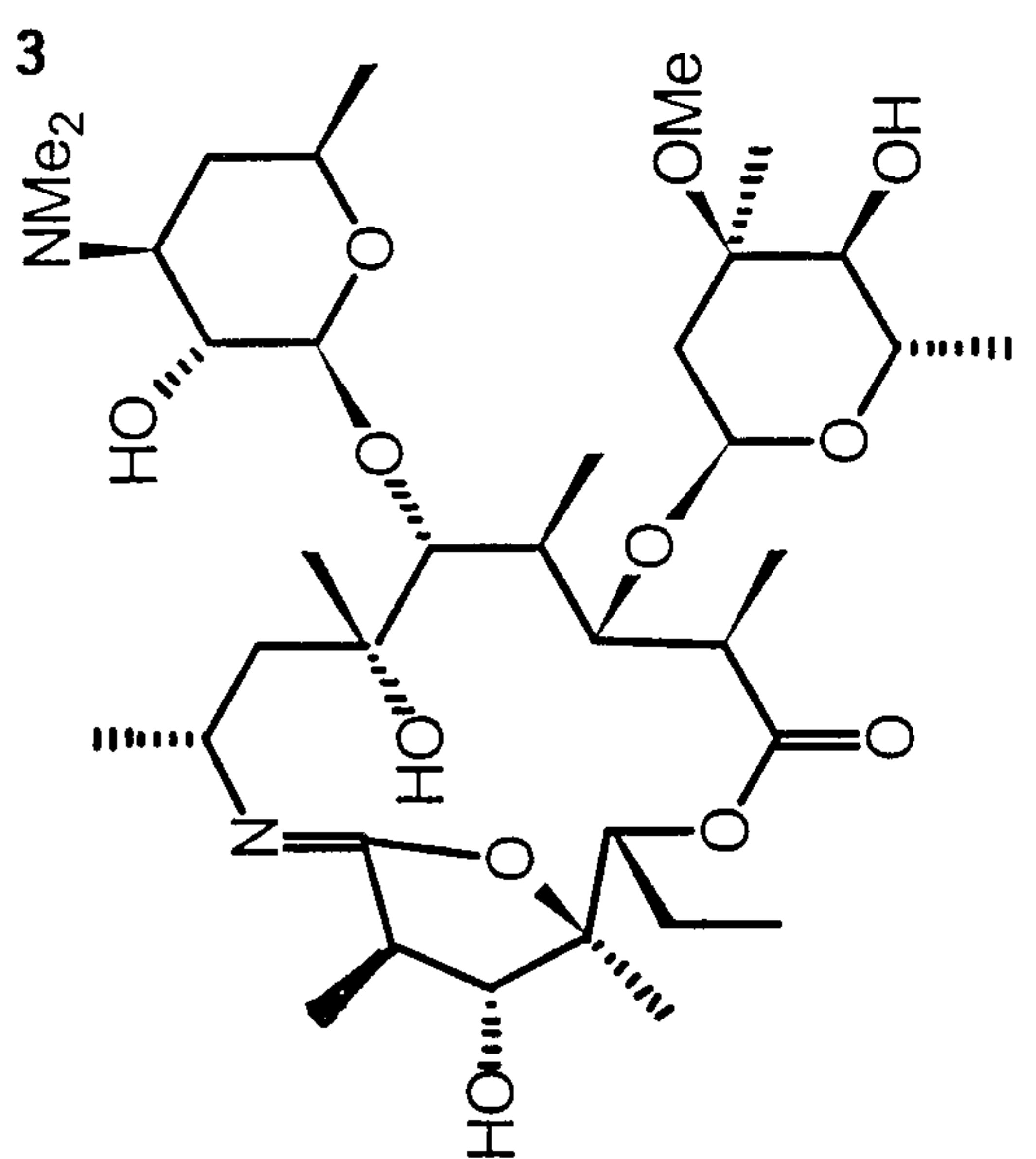
La présente invention concerne plus particulièrement la première étape et vise à proposer un nouveau procédé pour la réduction des intermédiaires imidates obtenus à l'issu du réarrangement de Beckmann du dérivé érythromycine 9(Z) oxime.

5

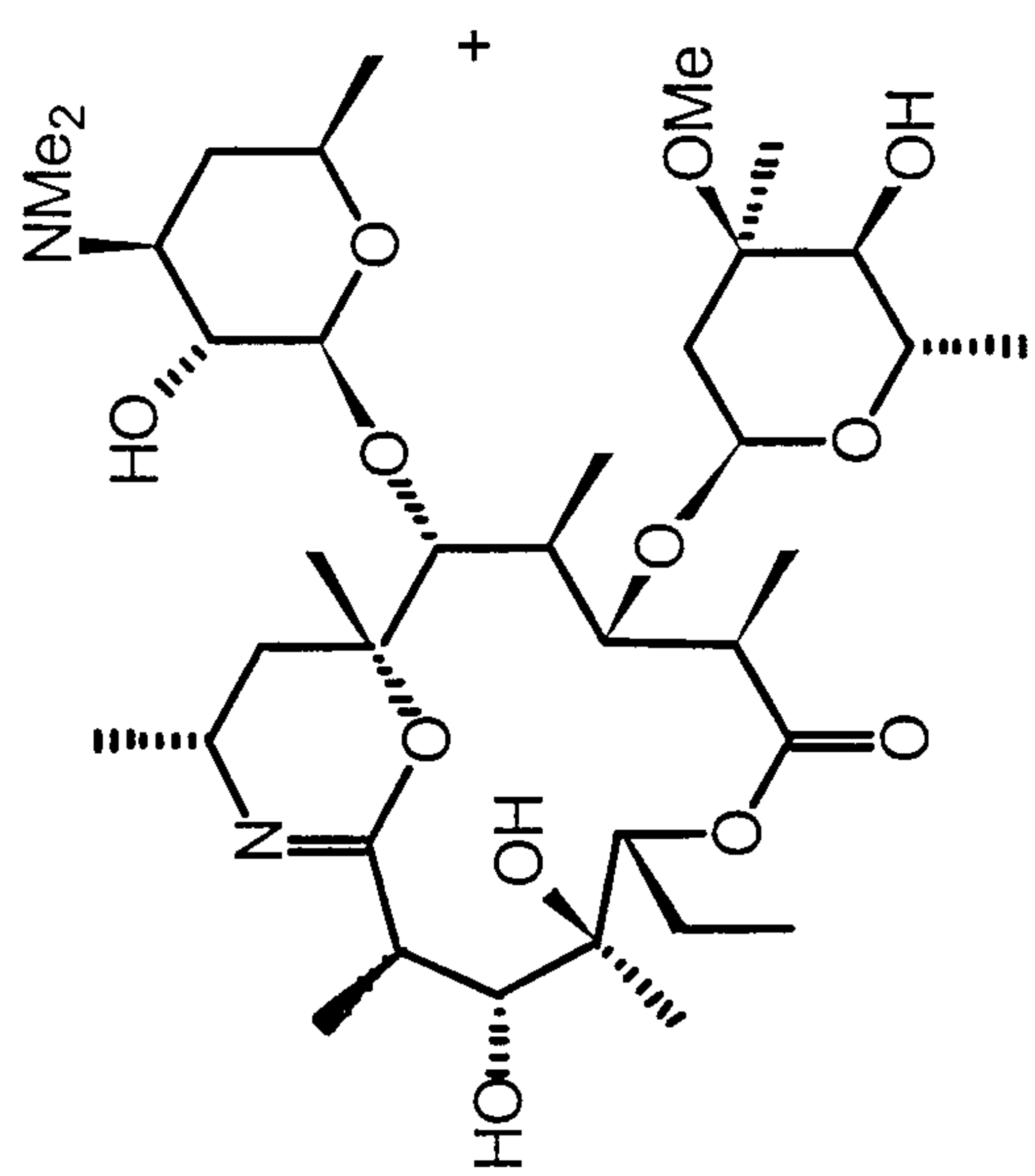
La voie classique de synthèse peut être schématisée de la manière suivante :



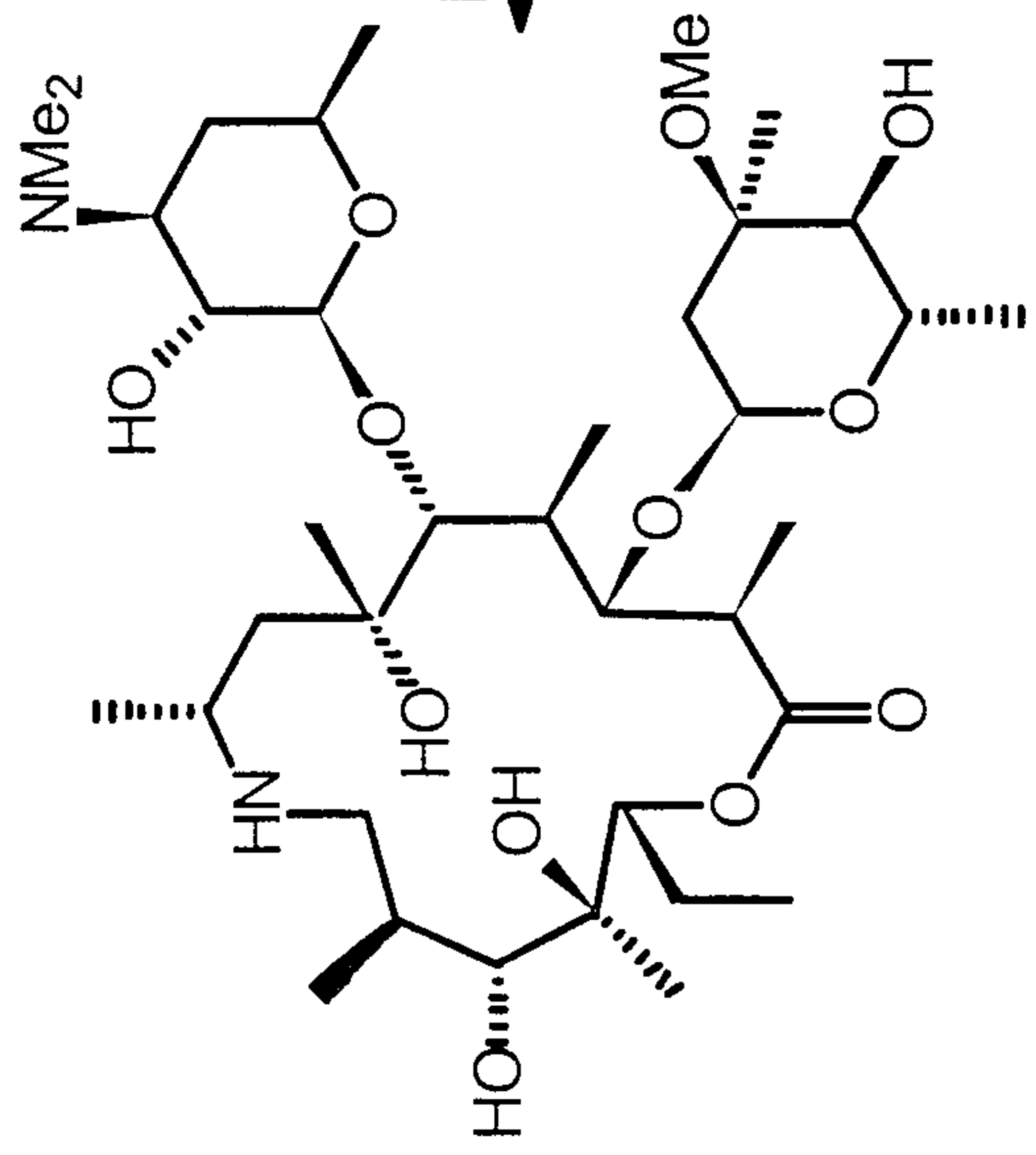
TsCl,  
pyridine



IV



NaBH<sub>4</sub>  
Ethylène glycol



5

10

15

En fait, les conditions réactionnelles actuelles ne sont pas extrapolables à l'échelle industrielle.

Tout d'abord, elles nécessitent d'isoler les intermédiaires imidates III et IV. En effet, l'enchaînement de la réduction au borohydrure de sodium, directement sur le milieu réactionnel contenant lesdits intermédiaires imidates est inopérant du fait du caractère inhibiteur de la pyridine. De plus, ces intermédiaires sont peu stables et se déshydratent facilement à l'isolement. Il en résulte donc une chute significative du rendement.

D'autre part, l'imidate de formule IV est sensible à l'épimérisation en position 10, conduisant ainsi à une perte supplémentaire de produit.

Enfin, les conditions de réduction actuellement retenues à savoir borohydrure de sodium dans l'éthylène glycol ne sont pas suffisamment efficaces à l'égard de l'imidate de formule III.

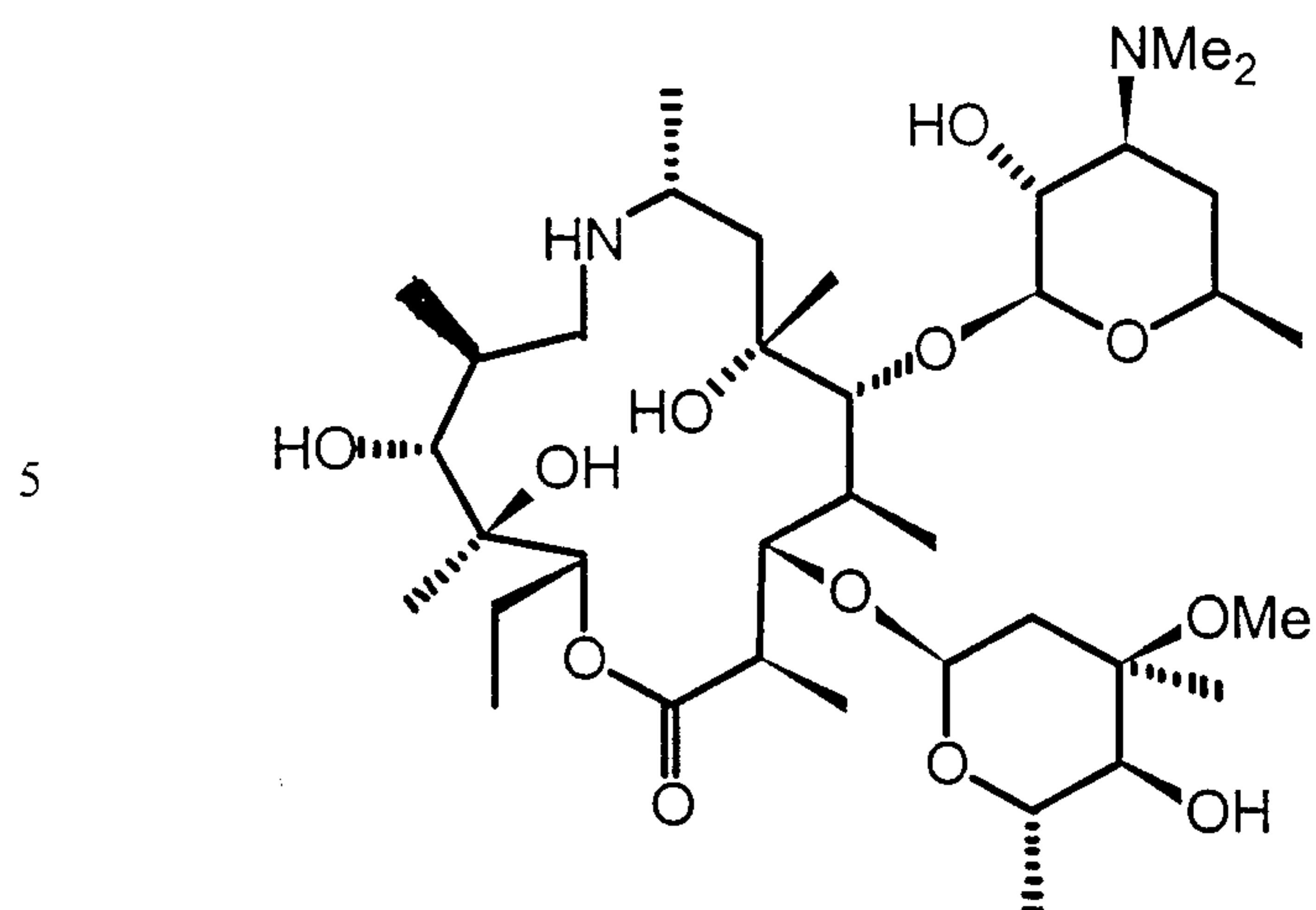
En conséquence, il est difficile dans les conditions expérimentales actuelles d'obtenir un rendement global de ces deux étapes à savoir réarrangement de Beckmann et réduction au borohydrure dans l'éthylène glycol, via l'isolement intermédiaire des deux imidates, qui soit supérieur à 30 %.

La présente invention a précisément pour objet de proposer une alternative efficace à la voie de synthèse discutée ci-dessus.

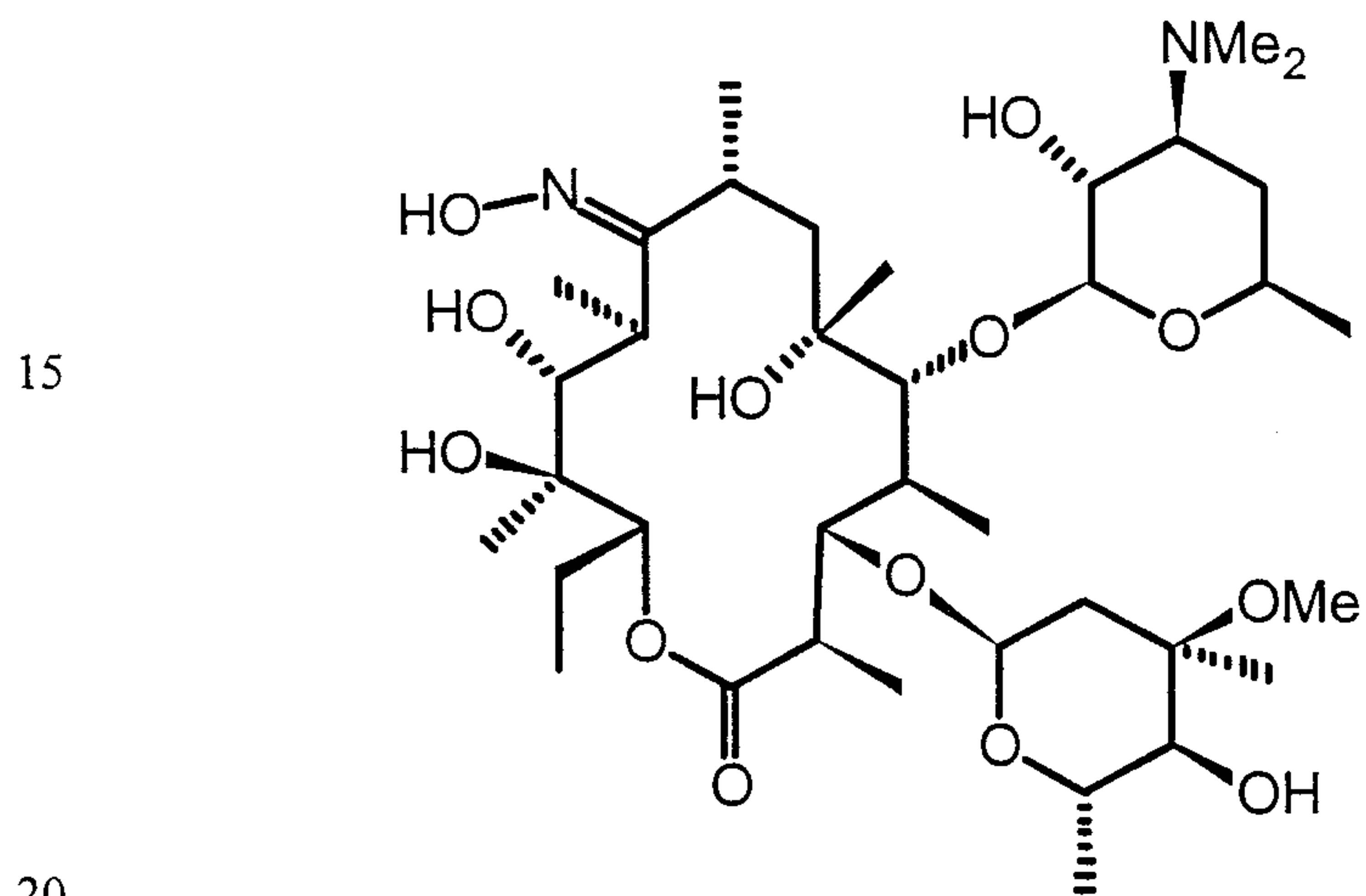
De manière inattendue, les inventeurs ont constaté qu'il était possible de réaliser avec un rendement très satisfaisant la réduction des composés intermédiaires imidates III et IV sans procéder à leur isolement préalable dudit milieu de réarrangement de Beckmann, sous réserve de sélectionner un agent réducteur spécifique.

Plus précisément, la présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule générale I

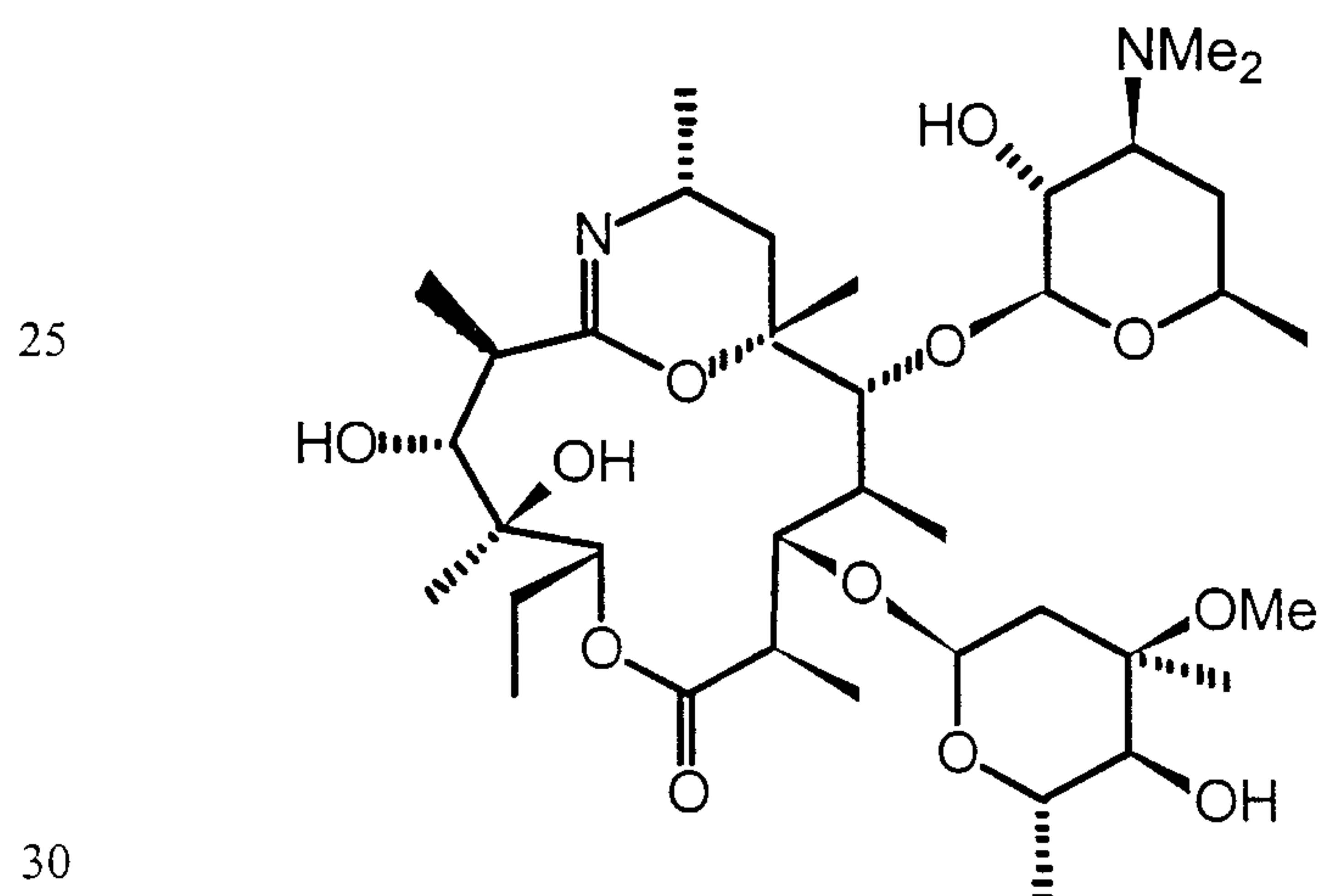
5



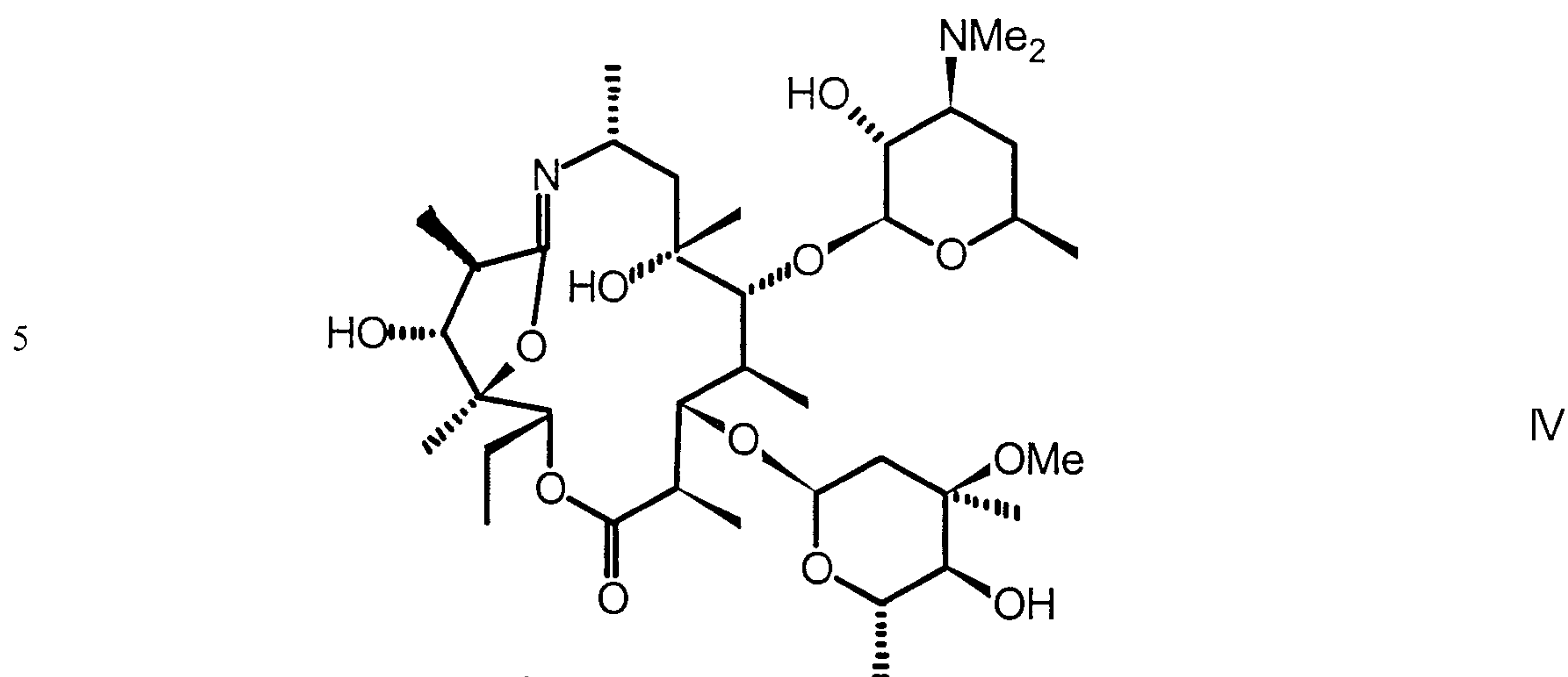
10 via le réarrangement stéréospécifique de Beckmann dans un milieu réactionnel à base de pyridine d'un composé de formule générale II



en deux intermédiaires imidates III et IV



6



10

15 puis la réduction desdits composés III et IV caractérisé en ce que lesdits composés III et IV formés dans le milieu réactionnel du réarrangement de Beckmann ne sont pas isolés dudit milieu et y sont directement réduits en un composé de formule générale I à l'aide d'une quantité suffisante en borohydrure

15 activé.

De manière surprenante l'utilisation d'un borohydrure activé à la place du borohydrure de sodium conventionnellement mis en œuvre, permet d'une part de s'affranchir efficacement de l'étape d'isolement des intermédiaires imidates qui est préjudiciable en terme de rendement et de réaliser plus

20 efficacement leur réduction en conservant la pyridine comme solvant de réaction. Ceci a pour avantage de conduire à un rendement global nettement amélioré au regard des 30 % évoqués précédemment.

25 Le borohydrure activé retenu dans le cadre de la présente invention présente un pouvoir de réduction supérieur à celui du borohydrure de sodium dans les conditions opératoires du procédé revendiqué.

Au sens de la présente invention, on entend couvrir par borohydrure activé un borohydrure activé par un cation acide de Lewis, un borohydrure d'ammonium quaternaire, ou encore un borohydrure activé par un

30 solvant.

A titre représentatif des borohydrures activés par un cation acide de Lewis on peut notamment citer les borohydrures activés par un cation choisi parmi les atomes de lithium et calcium.

En ce qui concerne l'activation des borohydrures par un solvant elle associe généralement audit borohydrure un solvant choisi parmi les alcools en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>. Il s'agit préférentiellement du méthanol et de l'éthylène glycol. Ils sont de préférence utilisés à raison de 1 à 100 équivalents par rapport au dérivé  
5 de la formule générale II.

A titre représentatif des borohydrures d'ammonium quaternaire, on peut plus particulièrement citer le borohydrure de tétrabutylammonium.

Généralement, le borohydrure activé est introduit en quantité suffisante, à l'issue de la réaction de réarrangement de Beckmann.

10 Toutefois, dans le cas particulier des borohydrures activés par un cation acide de Lewis ou un cation ammonium quaternaire, il est également possible de le générer dans ledit milieu réactionnel, à l'issue du réarrangement de Beckmann. Il peut être ainsi préparé in situ à partir du borohydrure de sodium ou de potassium par échange de cation avec les halogénures, de  
15 préférence chlorures ou bromures, des cations acides de Lewis ou des cations ammonium quaternaires comme le tétrabutylammonium.

Le borohydrure activé peut être utilisé à raison d'environ 1 à 20 et de préférence de 1 à 8 équivalents par rapport au dérivé érythromycine 9(Z) oxime de formule II.

20 La réaction de réduction est généralement conduite à basse température et de préférence à une température comprise entre 0°C et 5°C et dans un laps de temps suffisant pour conduire à la formation du composé de formule générale I.

A l'issue de la réduction, ledit composé de formule générale I peut  
25 être isolé du milieu réactionnel selon un mode opératoire conventionnel qui implique généralement des opérations d'extraction, de lavage puis de séchage.

En ce qui concerne le réarrangement de Beckmann subi par le composé de formule générale II, il est réalisé dans des conditions  
30 expérimentales classiques et plus préférentiellement conformément au procédé exposé dans la demande EP 508 699. La réaction est dans ce cas particulier conduite dans la pyridine anhydre, avec une solution de chlorure de tosyle et dans un solvant organique de type éther tel que les THF, diéthyléther,

méthylterbutyléther ou dans le toluène. Le solvant organique est généralement présent en quantité suffisante pour dissoudre le chlorure de tosyle.

Le procédé revendiqué a donc pour avantage, comparativement au procédé conventionnel discuté précédemment, de permettre l'enchaînement du réarrangement de Beckmann sur l'érythromycine 9 (Z) oxime et de la réduction des intermédiaires imidates ainsi formés sans requérir l'isolement desdits intermédiaires imidates.

Les exemples figurant ci-après sont présentés à titre illustratif non limitatif de la présente invention.

L'ensemble des essais sont réalisés sous atmosphère inerte.

#### **EXEMPLE 1 :**

A une solution d'oxime-(Z) (5,0 g, 6,53 mmol, 1 équiv.) dans de la pyridine anhydre (30 ml) à 0°C est ajoutée au goutte à goutte une solution de chlorure de tosyle (3,2 g, 0,1 mmol, 2,6 équiv.) dans du MTBE anhydre (14 ml). La durée d'addition est de 45 min. Le mélange réactionnel a une coloration jaune. Après 1h30 de maintien à 0°C (contrôle par HPLC) est ajoutée en 30 min. une solution 2M de borohydrure de lithium dans du THF (13,5 ml, 0,158 mmol, 4 équiv.). Après 4h de maintien à 0°C, la réaction est finie d'après l'analyse HPLC. Le mélange réactionnel est alors versé sur un mélange d'eau (100 ml) et de dichlorométhane (50 ml). Le pH de la phase aqueuse est de 11,5. On ramène le pH à 9 par addition d'acide chlorhydrique concentré à 36 %. Après 30 min. d'agitation à température ambiante, la phase organique est séparée puis lavée avec de l'eau (100 ml) pendant 10 min. La phase organique est à nouveau séparée et mélangée avec de l'eau (50 ml). Le pH de la phase aqueuse est ramenée à 4,5 par addition d'acide chlorhydrique concentré à 36 % (13,5 g). La phase aqueuse est séparée et lavée avec du dichlorométhane (50 ml) pendant 10 min. La phase aqueuse limpide et incolore est séparée: la valeur du pH est ramenée à 9 par addition d'une solution aqueuse 9N de soude (15 g). La phase aqueuse se trouble. On effectue ensuite trois extractions avec du dichlorométhane (3x50 ml). Les phases organiques rassemblées sont évaporées. Le résidu est ensuite repris par de l'acétate

d'éthyle (25 ml) et de l'heptane (50 ml). Après évaporation des solvants, on récupère finalement 3,8 g de brut.

### **EXEMPLE 2 :**

5 A une solution d'oxime-(Z) (5,0 g, 6,53 mmol, 1 équiv.) dans de la pyridine anhydre (30 ml) à 0°C est ajoutée au goutte à goutte une solution de chlorure de tosyle (3,2 g, 0,1 mmol, 2,6 équiv.) dans du MTBE anhydre (14 ml). La durée d'addition est de 45 min. Le mélange réactionnel a une coloration jaune. Après 1h30 de maintien à 0°C (contrôle par HPLC) est ajouté en 20 min.  
10 le borohydrure de tetrabutylammonium (7,06 g, 0,158 mmol, 4 équiv.). Après 2h30 de maintien à 0°C, la réaction est finie d'après l'analyse HPLC. Le mélange réactionnel est alors versé sur un mélange d'eau (100 ml) et de dichlorométhane (50 ml). Le pH de la phase aqueuse est de 9,8. On ramène le pH à 9 par addition d'une solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique (1 g).  
15 Après 30 min. d'agitation à température ambiante, la phase organique est séparée puis lavée avec de l'eau (100 ml) pendant 10 min. Le pH de la phase aqueuse est de 8,7. La phase organique est à nouveau séparée et mélangée avec de l'eau (100 ml). Le pH de la phase aqueuse est ramenée de 8,9 à 4,0 par addition d'une solution aqueuse 2N d'acide chlorhydrique (104,9 g). La  
20 phase aqueuse est séparée et lavée avec du dichlorométhane (50 ml) pendant 10 min. La phase aqueuse limpide et incolore est séparée: la valeur du pH est ramenée à 9 par addition d'une solution aqueuse 9N de soude (22 g). La phase aqueuse se trouble. On effectue ensuite trois extractions avec du dichlorométhane (3x50 ml). Les phases organiques rassemblées sont  
25 évaporées. Le résidu est ensuite repris par de l'acétate d'éthyle (25 ml) et de l'heptane (100 ml). Après évaporation des solvants, on récupère finalement 5,28 g de brut.

### **EXEMPLE 3 :**

30 Le borohydrure de calcium (à partir de borohydrure de sodium (303 mg) et de chlorure de calcium (444 mg) dans du THF (8 ml)) est préparé selon la mode opératoire décrit dans la publication de H. C. Brown, S. Narasimhan, Y. M. Choi, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4702-4708.

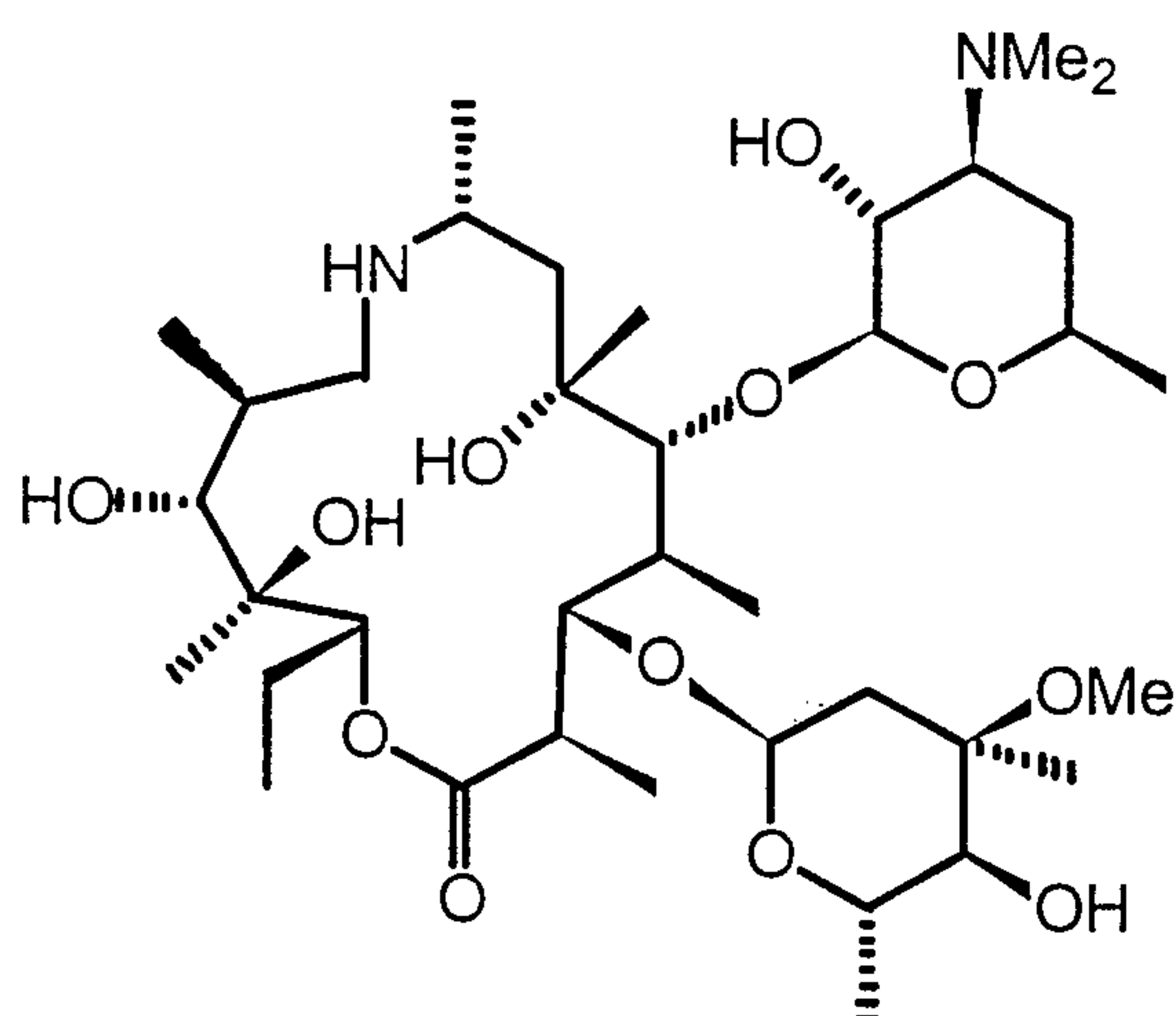
A une solution d'oxime-(Z) (750 mg, 1,0 mmol, 1 équiv.) dans de la pyridine anhydre (5 ml) à 0°C est ajoutée au goutte à goutte une solution de chlorure de tosyle (496 mg, 0,1 mmol, 2,6 équiv.) dans du MTBE anhydre (2 ml). Le mélange réactionnel a une coloration jaune. Après 2h de maintien à 0°C (contrôle par HPLC) est ajoutée la suspension de borohydrure de calcium dans du THF précédemment préparée. Après 30 min de maintien à 0°C, la réaction est finie d'après l'analyse HPLC. Le mélange réactionnel est alors versé sur un mélange d'eau (20 ml) et de dichlorométhane (50 ml). Le pH de la phase aqueuse est de 11,9. On ramène le pH à 9 par addition d'acide chlorhydrique concentré à 36 %. Après 30 min. d'agitation à température ambiante, la phase organique est séparée puis lavée avec de l'eau (2x20 ml) et enfin avec de la saumure (20 ml). Après séchage sur sulfate de sodium et co-évaporation avec de l'heptane (100 ml), on récupère 1,26 g de brut.

**REVENDEICATIONS**

1. Procédé de préparation d'un composé de formule générale

I

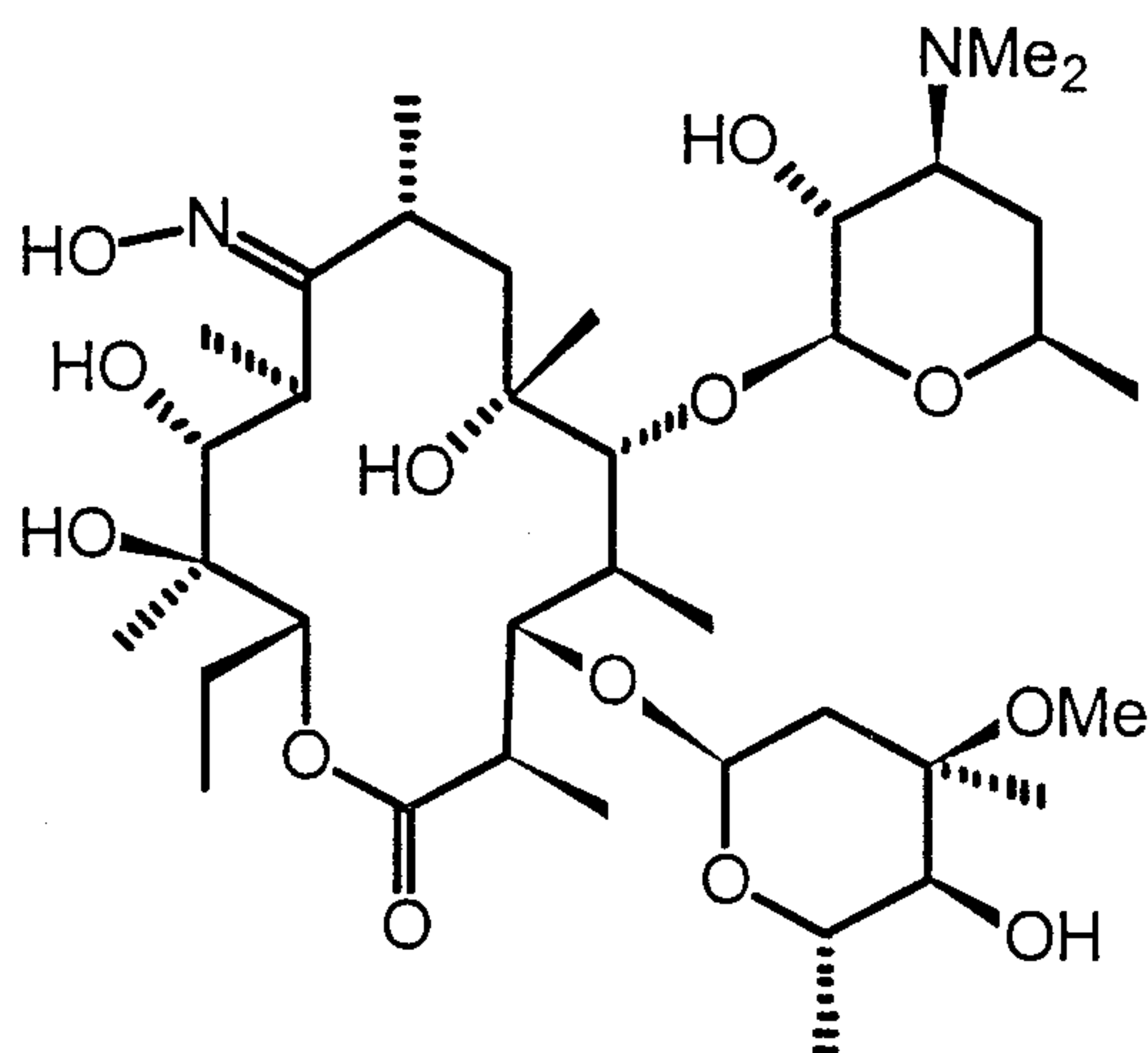
5



10

via le réarrangement stéréospécifique de Beckmann dans un milieu réactionnel à base de pyridine d'un composé de formule générale II

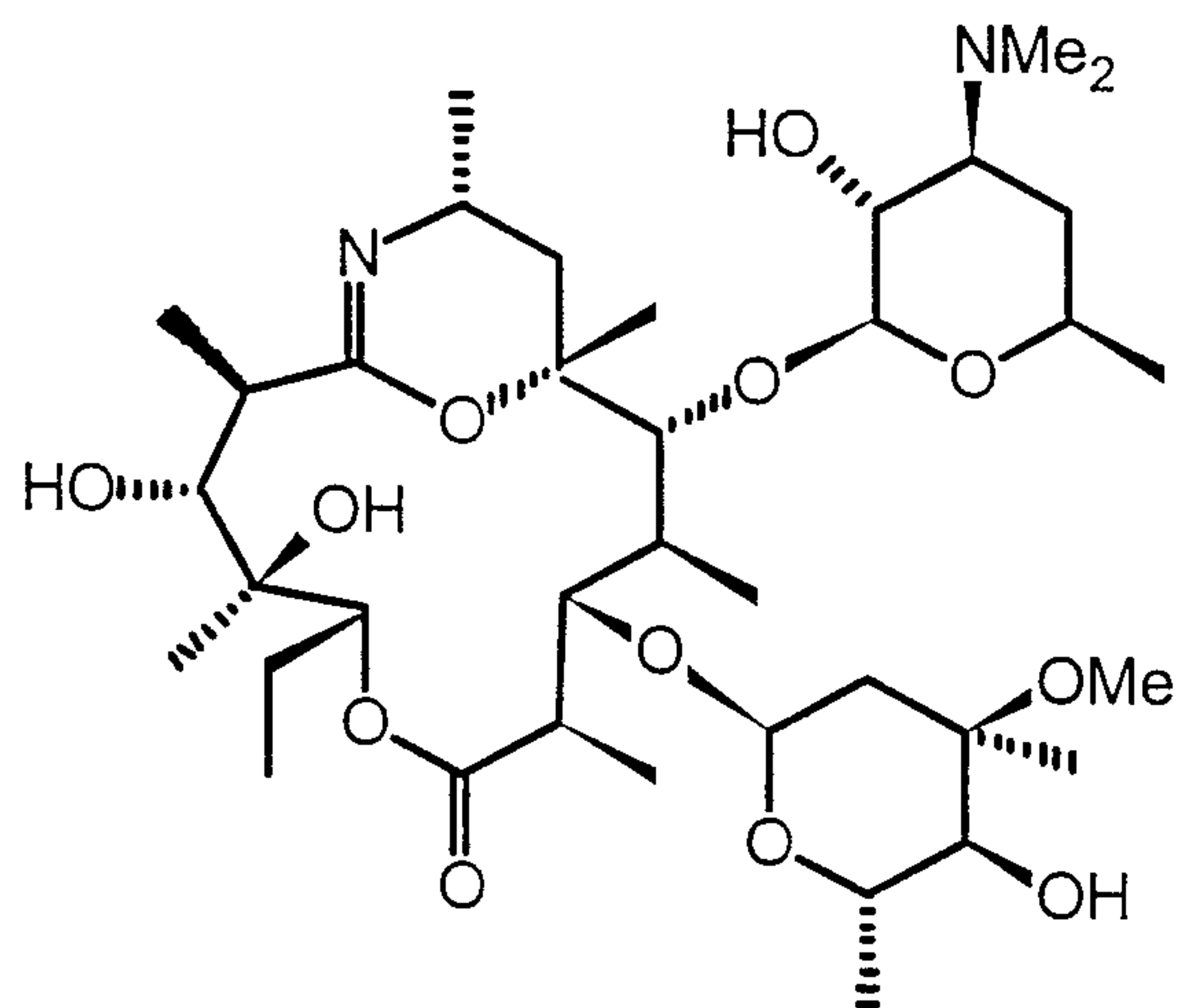
15



20

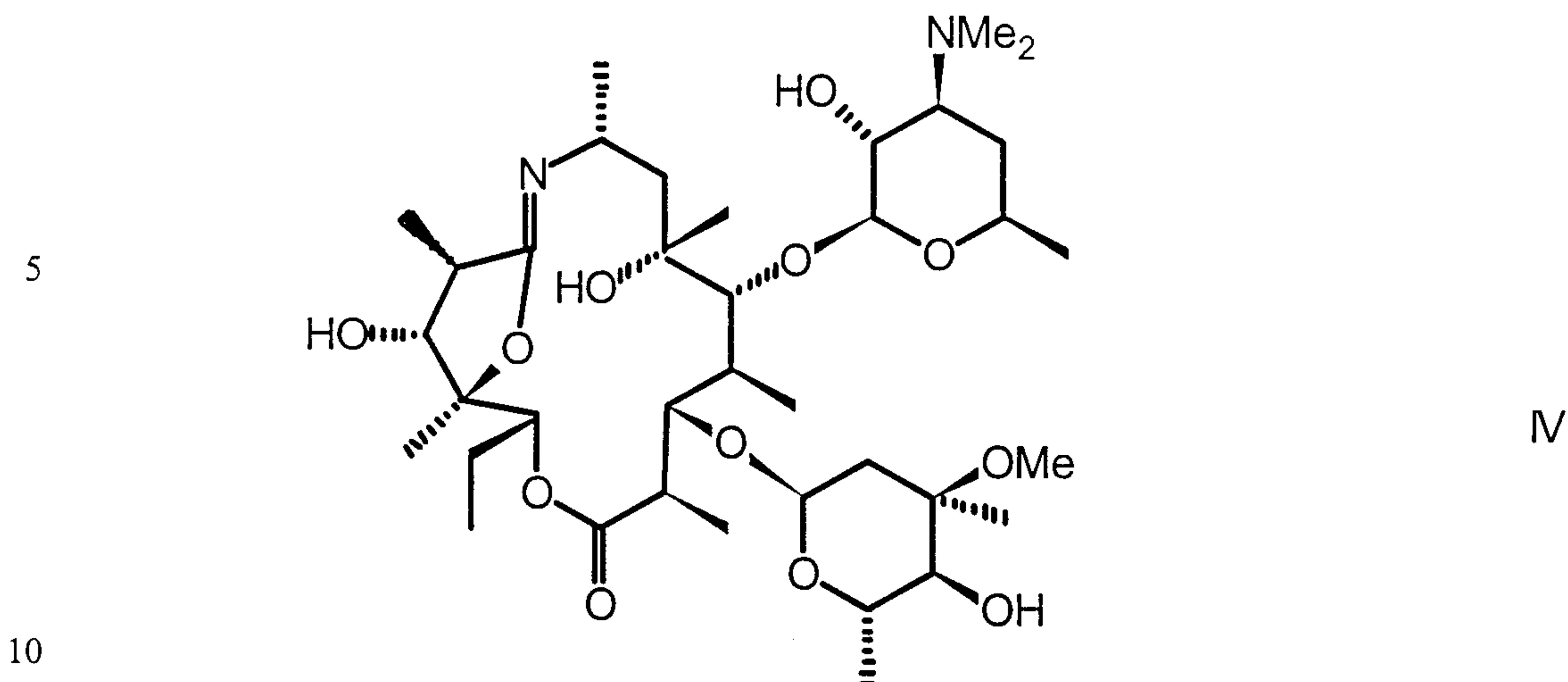
en deux intermédiaires imidates III et IV

25



30

III



puis la réduction desdits composés III et IV caractérisé en ce que lesdits composés III et IV formés dans le milieu réactionnel du réarrangement de Beckman ne sont pas isolés dudit milieu et y sont directement réduits en un composé de formule générale I à l'aide d'une quantité suffisante en borohydrure activé.

15

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le borohydrure activé est un borohydrure activé par un cation acide de Lewis.

3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le cation acide de Lewis est un atome de lithium ou de calcium.

20

4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le borohydrure est activé par un solvant.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le solvant est choisi parmi les alcools en C<sub>1</sub> à C<sub>10</sub>.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que l'alcool est le méthanol ou l'éthylène glycol.

25

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le borohydrure activé est un borohydrure d'ammonium quaternaire.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le borohydrure d'ammonium quaternaire est le borohydrure de tétrabutylammonium.

5 9. Procédé selon l'une des revendications 1 à 3 et 7 ou 8, caractérisé en ce que le borohydrure activé est généré in situ dans le milieu réactionnel issu du réarrangement de Beckmann, par échange de cations entre le borohydrure de sodium ou de potassium et au moins un halogénure d'un cation acide de Lewis ou d'ammonium quaternaire.

10 10. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le borohydrure activé est présent à raison 1 à 20 équivalents par rapport au composé de formule générale II.

