

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 30.05.00.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 07.12.01 Bulletin 01/49.

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

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : Merial Société par actions simplifiée — FR.

72 Inventeur(s) : DHAINAUT JILDAZ, LEON PATRICK, LHERMITTE FREDERIC et ODDON GILLES.

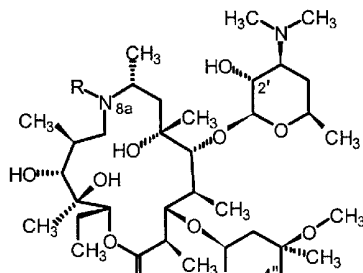
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : CABINET LAVOIX.

54 PROCÉDE UTILE POUR TRANSFORMER LA FONCTION CARBONYLE EN POSITION 4" DU MOTIF CLADINOSE D'UN AZA MACROLIDE EN UN DERIVE AMINE.

57 L'invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule générale I

- la déprotection éventuelle de la fonction hydroxyle en position 2', pour conduire au composé de formule générale I attendu.



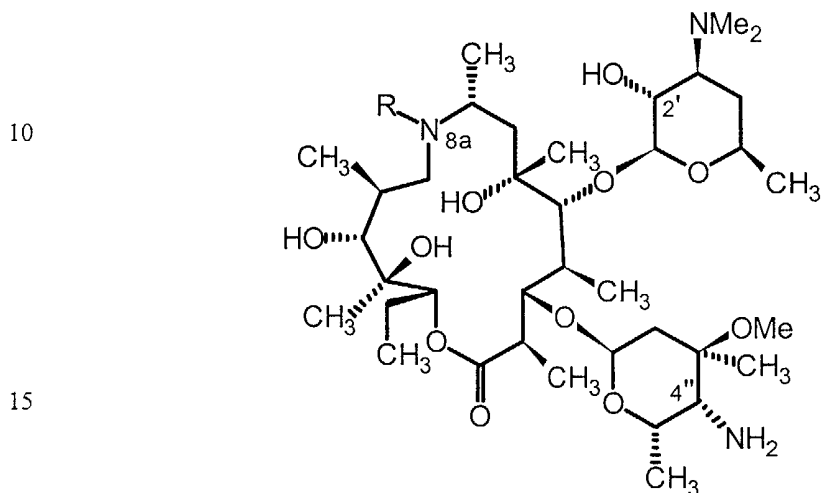
par amination réductrice du dérivé (4 ") -carbonyle correspondant, caractérisé en ce qu'il comprend:

- la mise en présence dudit dérivé (4 ") -carbonyle avec au moins un réactif azoté et un acide de Lewis dans des conditions favorables à la transformation de la fonction carbonyle 4 "
- la réduction du mélange résultant à l'aide d'un agent réducteur, et



La présente invention a pour objet un procédé notamment utile pour transformer la fonction carbonyle en position 4'' du motif cladinose d'un aza-macrolide en un dérivé aminé.

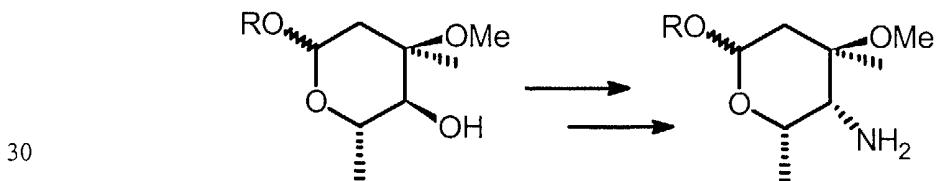
La présente invention concerne plus particulièrement le domaine des antibiotiques macrolides de type érythromycine et plus particulièrement leurs dérivés aza-macrolides qui font l'objet du brevet EP 508 699 et répondent à la formule générale suivante :



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 arylesulfonyle en C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, le cas échéant substitués.

20 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 (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> c'est-à-dire avec inversion de configuration que l'on peut illustrer comme suit :
- 25

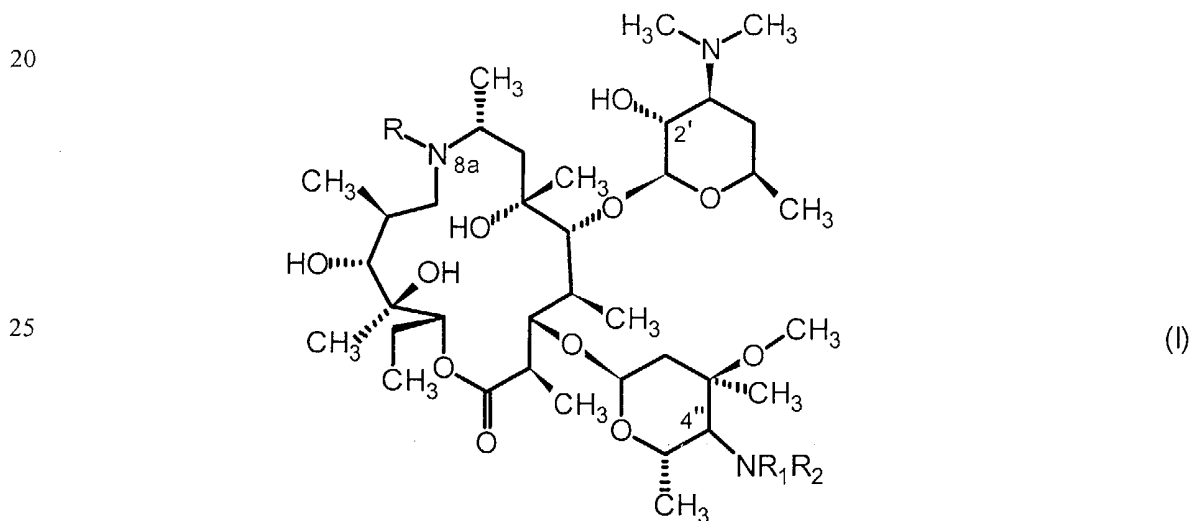


En fait, la voie actuellement retenue pour assurer cette transformation de la fonction 4''(S)-OH en 4''(R)-NH<sub>2</sub> n'est pas totalement appropriée à une production à l'échelle industrielle.

Elle implique successivement une oxydation de la fonction hydroxyle en position 4'' en fonction cétonique puis la transformation de cette cétone en oxime qui par réduction conduit à un mélange d'environ 1 pour 1 du dérivé aminé attendu et de son épimère en 4''. Les isomères obtenus à l'issue de cette voie de synthèse, sont obtenus avec un rendement faible de l'ordre de 20 % et sont en outre difficilement séparables par chromatographie. C'est ainsi que pour un rendement brut de réaction de l'ordre de 20 % on obtient seulement environ 7 % du dérivé aminé avec inversion de configuration.

La présente invention a précisément pour objet de proposer une nouvelle voie d'accès à ces dérivés aminés en position 4'' avec un rendement satisfaisant.

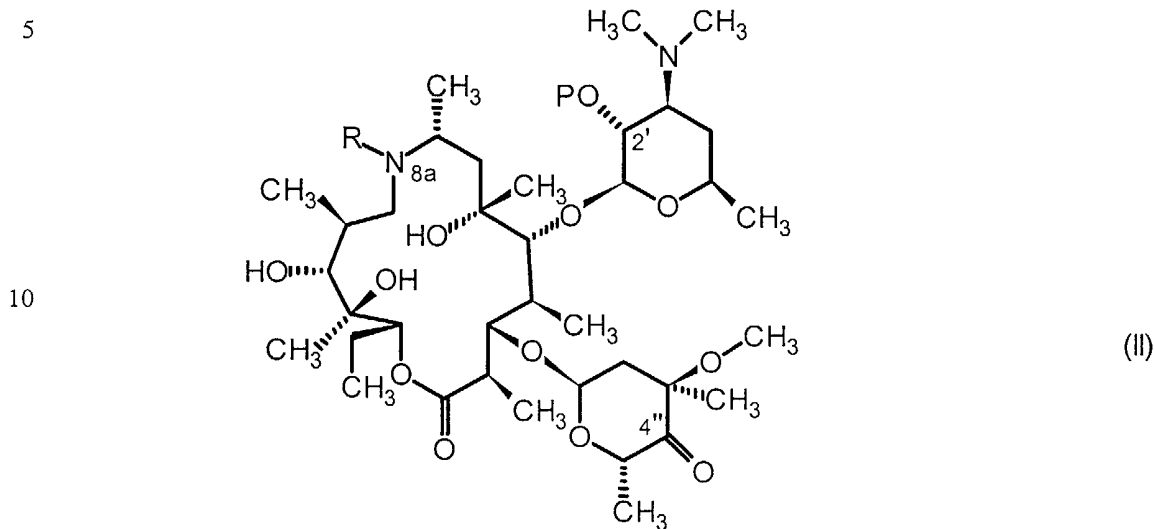
Plus précisément, la présente invention a pour objet un procédé de préparation d'un composé de formule générale I



dans laquelle :

- 30
- R est 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 arylsulfonyle en C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>, le cas échéant substitués et
  - R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent
    - un atome d'hydrogène,

• un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements aryles le cas échéant substitués, ou un groupement aryle en C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> le cas échéant substitué, par amination réductrice d'un composé de formule générale II



15 avec :

- R tel que défini en formule générale I, et
  - P représentant un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur,
- caractérisé en ce qu'il comprend :
- 20 - la mise en présence dudit composé de formule générale II avec au moins un réactif azoté et un acide de Lewis dans des conditions favorables à la transformation de la fonction carbonyle en 4'',
  - la réduction du mélange résultant à l'aide d'un agent réducteur, et
  - 25 - éventuellement la déprotection de la fonction hydroxyle en position 2',
- pour conduire au composé de formule générale I attendu.

On obtient à l'issue dudit procédé les deux formes isomériques R et S du dérivé 4'' aminé attendu. Toutefois, la diastéréosélectivité est telle que la forme 4''R est obtenue généralement majoritairement. Comme il ressort des exemples soumis ci-après, le procédé revendiqué peut avantageusement

30

conduire à un mélange 4''R/4''S avec un rapport molaire de 60/40 et pouvant atteindre jusqu'à 90/10.

En conséquence, le procédé revendiqué s'avère particulièrement intéressant pour obtenir ce dérivé (4''R)-amino dont la séparation avec la forme  
5 (4''S)-amino obtenue minoritairement peut alors être opérée par les techniques connues de l'homme de l'art.

Dans le cadre de la présente invention, on fait donc réagir un composé de formule générale II avec un agent azoté et un acide de Lewis dans des conditions suffisantes pour permettre la transformation de la fonction  
10 carbonyle en position 4''. Lorsque cette transformation est achevée, on réduit directement le mélange résultant pour obtenir le composé de formule générale I.

Avantageusement, le procédé revendiqué ne nécessite pas d'étape intermédiaire et permet l'enchaînement des deux réactions au sein d'un  
15 même milieu réactionnel.

Comme réactif azoté, on peut notamment utiliser un composé choisi parmi l'ammoniac, les sels d'ammonium comme l'acétate d'ammonium, le chlorhydrate d'ammonium, les amines primaires  $\text{NH}_2\text{R}_A$ , les amines secondaires  $\text{NH}(\text{R}_A)_2$  avec les radicaux  $\text{R}_A$  identiques ou différents représentant  
20 un groupement alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{10}$ , aryle en  $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{12}$  ou silyle de type  $\text{SiR}_B\text{R}_C\text{R}_D$  dans lequel les groupements  $\text{R}_B$ ,  $\text{R}_C$  et  $\text{R}_D$  identiques ou différents, peuvent être un groupement alkyle ou aryle.

Convient tout particulièrement à l'invention la benzylamine, l'ammoniac et l'hexaméthylidisilazane.

25 Le réactif azoté peut être utilisé à raison de 1 à 30 équivalents par rapport au composé de formule générale II et de préférence à raison de 1 à 10 équivalents.

En ce qui concerne l'acide de Lewis, il est de préférence aprotique.

30 Convient tout particulièrement comme acide de Lewis, les complexes organométalliques des éléments de la colonne IVB, IIIA ou IIB du tableau de la classification périodique et en particulier ceux à base de titane, de zinc et d'aluminium. Les substituants sur ces complexes peuvent être de type

alcoxy, acyloxy, sulfonate, halogéné, base de Schiff, acétylacétonate ou ligand  $\pi$ -donneur tel que cyclopentadiényle.

Conviennent ainsi à l'invention les composés suivants :  
l'isopropoxyde de titane (IV), l'isopropoxyde d'aluminium (III), l'isopropoxyde bis  
5 (acétyl acétonate) de titane (IV), le trifluoroacétate de zinc (II).

Cet acide de Lewis peut ainsi être utilisé à raison de 1 à 30 équivalents par rapport au composé de formule générale II et plus préférentiellement à raison de 1 à 10 équivalents.

Comme discuté précédemment, l'acide de Lewis et le réactif azoté  
10 sont dans une première étape mis en présence du composé de formule générale II.

Il est ainsi possible de faire réagir :

- l'acide de Lewis et le composé de formule générale II avant d'introduire le réactif azoté,
- 15 - l'acide de Lewis avec le réactif azoté puis le composé de formule générale II ou encore
- simultanément le réactif azoté, le composé de formule générale II et l'acide de Lewis.

Quel que soit l'ordre de mise en présence retenu, l'agent  
20 réducteur n'est lui ajouté qu'à partir du moment où la transformation de la fonction cétonique en 4'' est achevée.

Avantageusement, on procède directement à la réduction du milieu réactionnel à l'aide d'un agent réducteur.

Conviennent tout particulièrement à l'invention comme agent  
25 réducteur les hydrures métalliques. De préférence, il s'agit d'un hydrure d'aluminium ou de bore et plus préférentiellement de bore substitué ou non.

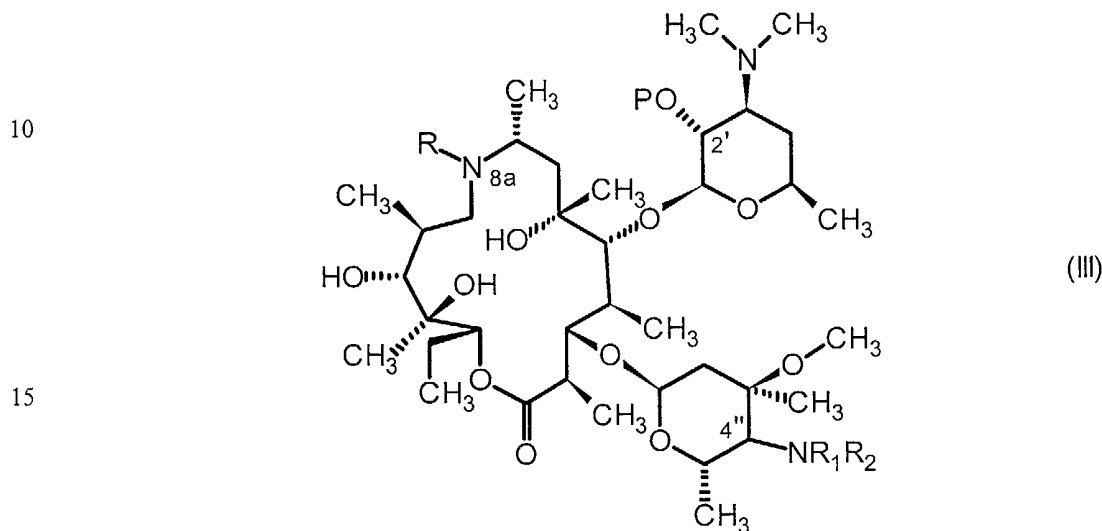
Peuvent ainsi être utilisés comme borohydrures substitués, les borohydrures mono-, di- ou tri- substitués par :

- des acides mono- ou di- carboxyliques comme  $\text{RCO}_2\text{H}$  avec R  
30 représentant un groupement alkyle ou aryle le cas échéant substitué,
- des alcools de type ROH avec R tel que défini ci-dessus, ou
- des diols-1,2, 1,3 ou 1,4

et associés à un contre cation, de nature soit alcaline tel Li, Na, K, soit organique de type ammonium quaternaire ou encore métallique tel zinc, calcium, zirconium.

Conviennent tout particulièrement à l'invention les borohydrures de sodium, de lithium et de zinc, ou le dibenzoyloxyborohydrure de sodium.

L'agent réducteur est utilisé en quantité suffisante pour former le composé de formule générale III :



Généralement, la quantité utilisée varie de 1 à 10 équivalents et plus préférentiellement de 1 à 5.

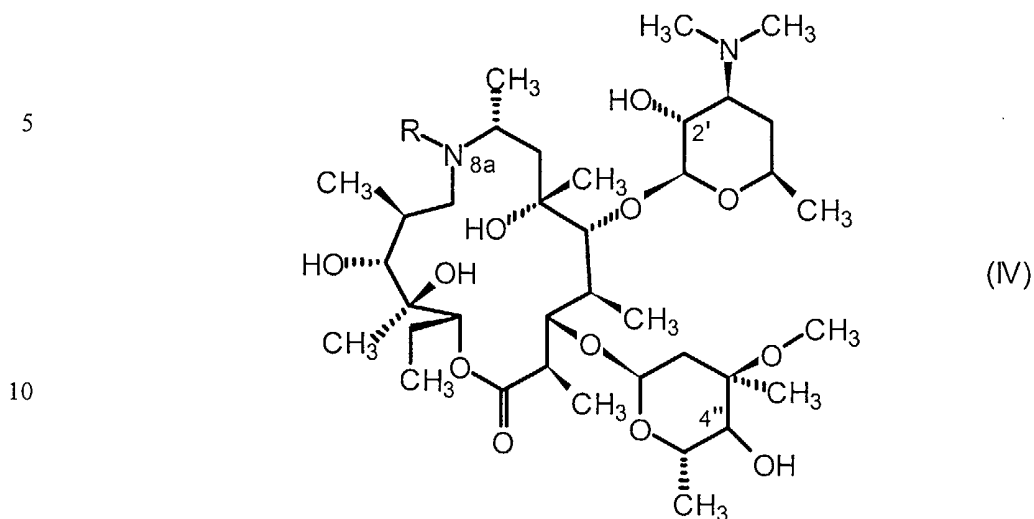
L'ensemble du procédé est généralement réalisé au sein d'un solvant organique.

Ce solvant peut être notamment choisi parmi les hydrocarbures aromatiques comme le toluène, les solvants halogénés tel le dichlorométhane, les alcools comme le méthanol, les nitriles comme l'acétonitrile, les éthers comme le THF et les sulfoxides comme le DMSO.

En ce qui concerne les autres paramètres réactionnels, à savoir température et durée de réaction, leur ajustement relève des compétences de l'homme de l'art. La réaction peut ainsi être conduite à une température comprise entre  $-30^{\circ}\text{C}$  et la température de reflux du solvant et cette température réactionnelle peut varier en cours de réaction.

30

En ce qui concerne le composé de formule générale II, il est généralement obtenu au préalable à partir du composé de formule générale IV :



par protection de la fonction hydroxyle en position 2' dudit  
15 composé puis oxydation de la fonction hydroxyle en position 4''.

La protection est réalisée de manière classique à l'aide d'un groupement protecteur de fonction hydroxyle conventionnel tels ceux figurants dans « Protective groups in organic synthesis » Second Edition Theodora W. Greene, P. G. Wuts, Wiley Intersciences p10-142. Les protocoles de réalisation  
20 des opérations, protection et déprotection, sont également décrits dans l'ouvrage référencé ci-dessus.

En ce qui concerne l'oxydation, elle peut être réalisée selon le protocole décrit dans EP 508 699.

A l'issue de la réduction selon le procédé revendiqué, on procède  
25 donc si nécessaire à la déprotection de la fonction en 2'.

Selon des variantes préférées de l'invention, on utilise à titre d'acide de Lewis, l'isopropoxyde de titane ou d'aluminium. En ce qui concerne le réactif azoté associé, il est de préférence choisi parmi l'ammoniac, l'hexaméthylsilazane et la benzylamine. Dans ces conditions, le solvant utilisé  
30 est de préférence choisi parmi le dichlorométhane, le tétrahydrofurane et le toluène.

L'agent réducteur préféré est le borohydrure de sodium ou de lithium.

Selon une première variante de l'invention, le composé de formule II en solution dans un solvant organique, de préférence le toluène ou le dichlorométhane, est ajouté à un mélange de l'acide de Lewis tel l'isopropoxyde de titane IV ou l'isopropoxyde d'aluminium III avec le réactif azoté, comme la  
5 benzylamine, l'hexaméthylidisilazane ou l'ammoniac, et l'ensemble est maintenu agité à température ambiante et éventuellement chauffé à reflux du milieu réactionnel.

Dans une seconde variante, on met en présence l'acide de Lewis, tel l'isopropoxyde de titane (IV), avec le composé de formule II au sein d'un  
10 solvant organique comme le THF ou le toluène et l'on procède ensuite à l'addition lente du réactif azoté, de préférence l'hexaméthylidisilazane. L'ensemble est maintenu agité à température ambiante et éventuellement chauffé à reflux du milieu réactionnel.

Selon une troisième variante, le composé de formule générale II  
15 est mélangé avec le réactif azoté de préférence l'ammoniac dans un solvant organique. L'acide de Lewis, de préférence le diisopropoxyde bis(acétylacétonate) de titane en solution dans le même solvant organique, y est ensuite ajouté et l'ensemble est maintenu agité à température ambiante et éventuellement chauffé à reflux du milieu réactionnel.

20 Quelle que soit la variante considérée, la réduction est réalisée consécutivement par ajout direct de l'agent réducteur dans le milieu réactionnel. On laisse la réduction s'achever puis l'on procède à une hydrolyse du milieu réactionnel puis à au moins une extraction.

On procède ensuite si nécessaire à la déprotection du composé  
25 de formule générale III de manière à obtenir le composé de formule générale I qui est ensuite isolé selon un mode opératoire conventionnel qui implique généralement des opérations d'extraction, de lavage puis de séchage.

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

**EXEMPLE 1**

Synthèse de la 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-N-benzylamino-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A

5 Une solution d'isopropoxyde de titane (IV) (0,3 ml, 1 mmol, 8 équiv.) et de benzylamine (100 mg, 0,93 mmol, 7,4 équiv.) est agitée 1h à température ambiante. Une solution de 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (100 mg, 0,12 mmol) dans du THF (0,5 ml) est additionnée. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant  
10 96h puis est additionnée une solution 2M de borohydrure de lithium dans du THF (0,25 ml, 0,5 mmol, 4 équiv.). Après 2 h de réaction, le milieu réactionnel est hydrolysé par addition de méthanol, puis dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique pH=3 (10 ml). La phase aqueuse est séparée et basifiée à pH=10 avec de la soude, extraite avec de  
15 l'acétate d'éthyle (2x20 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. L'analyse RMN indique la formation majoritaire de la 4"-deoxy-4"(R)-N-benzylamino-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A.

**EXEMPLE 2**

20 Synthèse de la 4"-deoxy-4"-*(R)*-amino-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A

2.1/ avec le système  $Ti(Oi-Pr)_4/HMDS/LiBH_4$ :

25 Une solution d'isopropoxyde de titane (IV) (7,5 ml, 25,4 mmol, 4 équiv.) et d'hexaméthylidisilazane (10,5 ml, 50 mmol, 8 équiv.) est agitée 5h à température ambiante. Une solution de 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (5 g, titre= 69 % p/p, 4,4 mmol) dans du toluène (20 ml) est alors additionnée et l'ensemble est agité 4h à  
30 température ambiante puis 20 h à 70°C. Après retour à température ambiante, on additionne une solution à 10 % de borohydrure de lithium dans du THF (5 ml, 22,9 mmol, 3,6 équiv.) diluée dans du toluène (15 ml). Après 2h de réaction, on additionne du méthanol puis le milieu est dilué avec de l'acétate d'éthyle et

versé sur de l'eau (50 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 puis séparée après extraction et basifiée à pH=10 par addition de soude. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2x 60 ml), les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées (4,27 g). Le brut est repris dans du méthanol (30 ml) et cette solution est chauffée 24 h à 45°C. Après évaporation du méthanol, l'analyse HPLC indique un rapport (4"*R*)/(4"*S*)=73/27 et un rendement de 41% pour le dérivé (4"*R*)-amino.

### 2.2/ avec le système Ti(*Oi*-Pr)<sub>4</sub>/HMDS/NaBH<sub>4</sub>:

Une solution d'isopropoxyde de titane (IV) (3,75 ml, 12,7 mmol, 2,9 équiv.) et de 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (5 g, titre= 69 % p/p, 4,4 mmol) dans du THF (15 ml) est agitée 5 h à température ambiante. De l'hexaméthylidisilazane (5,25 ml, 24,9 mmol, 5,6 équiv.) est additionné lentement à température ambiante. Le mélange réactionnel est ensuite chauffé 20 h à 55 °C. Après retour à température ambiante, on additionne par petites fractions du borohydrure de sodium (1 g, 26,4 mmol, 6 équiv.). Après 18 h d'agitation, le mélange réactionnel est versé sur de l'eau pH=3 (50 ml) et de l'acétate d'éthyle (20 ml). Après extraction, la phase aqueuse est séparée, basifiée à pH=10 et extraite avec de l'acétate d'éthyle (2x50 ml). Les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées (4,44 g). Le brut est repris dans du méthanol (30 ml) et cette solution est chauffée 24 h à 45°C. Après évaporation du méthanol, l'analyse HPLC indique un rapport (4"*R*)/(4"*S*)=76/24 et un rendement de 60% pour le dérivé (4"*R*)-amino.

25

### 2.3/ avec le système Al(*Oi*-Pr)<sub>3</sub>/NH<sub>3</sub>/LiBH<sub>4</sub>:

On fait barboter pendant 10 min de l'ammoniac dans une solution toluénique (2 ml) d'isopropoxyde d'aluminium (III) (1 g, 4,9 mmol, 3,9 équiv.). On additionne ensuite une solution de 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (0,500 g, 0,63 mmol) dans du toluène (0,6 ml). Après 42 h d'agitation à température ambiante, le mélange réactionnel est refroidi à 0°C puis on additionne une solution 2M de borohydrure de lithium dans du THF (1,27 ml, 2,5 mmol, 4 équiv.). Après 5 h d'agitation, on additionne

30

du méthanol puis le milieu est dilué avec de l'acétate d'éthyle et versé sur de l'eau (30 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 puis séparée après extraction et basifiée à pH=10 par addition de soude. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2x40 ml), les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. Le brut est repris dans du méthanol (10 ml) et cette solution est chauffée 24 h à 45°C. Après évaporation du méthanol (0,382 g), l'analyse HPLC indique un rapport (4"*R*)/(4"*S*)=88/12 et un rendement de 56% pour le dérivé (4"*R*)-amino.

10 2.4/ avec le système  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{NH}_3/\text{LiBH}_4$ :

On fait barboter pendant 30 min de l'ammoniac dans une solution d'isopropoxyde de titane (IV) (1,5 ml, 5,1 mmol, 4 équiv.). Ce mélange est ensuite transféré sur une solution de 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (1 g, titre = 72% p/p, 0,9 mmol) dans du dichlorométhane (1 ml). Après 24 h d'agitation à température ambiante, on additionne une solution à 10% (dans le THF) de borohydrure de lithium (0,93 g, 5 mmol, 4 équiv.) diluée avec du THF (1 ml). Après 2 h d'agitation, on additionne du méthanol puis le milieu est dilué avec de l'acétate d'éthyle et versé sur de l'eau (30 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 puis séparée après extraction et basifiée à pH=10 par addition de soude. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2x40 ml), les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées (0,96 g). Le brut est repris dans du méthanol (10 ml) et cette solution est chauffée 24 h à 45°C. Après évaporation du méthanol, l'analyse HPLC indique un rapport (4"*R*)/(4"*S*)=72/38 et un rendement de 73% pour le dérivé (4"*R*)-amino.

2.5/ avec le système  $\text{Ti}(\text{acac})_2(\text{O}i\text{-Pr})_2/\text{NH}_3/\text{LiBH}_4$ :

On solubilise de la 4"-deoxy-4"-oxo-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (100 mg, 0,13 mmol) dans une solution 2N d'ammoniac dans l'isopropanol (0,27 ml). On additionne ensuite une solution à 75% de diisopropoxyde bis(acétylacétonate) de titane dans l'isopropanol (0,13 ml, 0,27 mmol, 2 équiv.). Après 20 h d'agitation à température ambiante, on additionne une solution 2M de borohydrure de lithium dans du THF (0,27 ml, 0,53 mmol, 4

équiv.). Après 1,5 h de réaction, on additionne du méthanol puis le milieu est dilué avec de l'acétate d'éthyle et versé sur de l'eau (20 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 puis séparée après extraction et basifiée à pH=10 par addition de soude. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2x15 ml), les phases  
5 organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. L'analyse HPLC indique un rapport (4"R)/(4"S)=61/39.

• 2.6/ avec le système  $\text{Zn}(\text{OCOCF}_3)_2/\text{HMDS}/\text{NaBH}_4$ :

10 Un mélange de 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (100 mg, 0,13 mmol), de trifluoroacétate de zinc (43 mg, 1,4 mmol, 1,15 équiv.) et d'hexaméthylsilazane (0,2 ml, 0,9 mmol, 7 équiv.) dans de l'acétate d'éthyle est chauffé 13 h à 60°C. Après retour à température ambiante, on additionne du borohydrure de sodium (20 mg, 0,53  
15 mmol, 4 équiv.). Après 18 h d'agitation, le milieu est dilué avec du méthanol et agité 24 h à température ambiante. Le milieu est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et versé sur de l'eau (20 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 puis séparée après extraction et basifiée à pH=10 par addition de soude. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2x15 ml), les phases organiques  
20 rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. L'analyse HPLC indique un rapport (4"R)/(4"S)=50/50.

2.7/ avec le système  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{HMDS}/(\text{PhCO}_2)_2\text{BH}_2\text{Na}$ :

25 A une solution de 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (200 mg, 0,25 mmol) dans de l'acétonitrile (2 ml) à température ambiante sont successivement rajoutés de l'hexaméthylsilazane (0,5 ml, 2,4 mmol, 9,3 équiv.) et de l'isopropoxyde de titane (IV) (0,12 ml, 0,41 mmol, 1,6 équiv.). Après 48 h d'agitation à température ambiante, on rajoute une suspension de dibenzoyloxyborohydrure de sodium  
30 (10 équiv.) (préparé par réaction entre 1 équiv. de borohydrure de sodium et 2 équiv. d'acide benzoïque) dans du THF (1 ml). Après 18h d'agitation à température ambiante, le milieu est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et versé sur de l'eau (20 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 puis séparée après extraction et basifiée à pH=10 par addition de soude. Après

extraction à l'acétate d'éthyle (2x15 ml), les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. L'analyse HPLC indique un rapport (4"R)/(4"S)=73/27.

5 2.8/ avec le système  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{HMDS}/\text{Zn}(\text{BH}_4)_2$ :

A une solution de 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (100 mg, 0,13 mmol) dans de l'acétonitrile (1 ml) à température ambiante sont successivement rajoutés de l'hexaméthylsilazane (0,25 ml, 1,2 mmol, 9,3 équiv.) et de l'isopropoxyde de titane (IV) (60  $\mu\text{l}$ , 0,20  
10 mmol, 1,6 équiv.). Après 48 h d'agitation à température ambiante, on rajoute du borohydrure de zinc (8 équiv.). Après 18 h d'agitation à température ambiante, le milieu est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et versé sur de l'eau (20 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 puis séparée après extraction et basifiée à pH=10 par addition de soude. Après extraction à l'acétate d'éthyle  
15 (2x15 ml), les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. L'analyse HPLC indique un rapport (4"R)/(4"S)=73/27.

2.9/ avec le système  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{HMDS}/n\text{-pentOBH}_3\text{Na}$ :

A une solution de 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (100 mg, 0,13 mmol) dans de l'acétonitrile (1 ml) à  
20 température ambiante sont successivement rajoutés de l'hexaméthylsilazane (0,25 ml, 1,2 mmol, 9,3 équiv.) et de l'isopropoxyde de titane (IV) (60  $\mu\text{l}$ , 0,20 mmol, 1,6 équiv.). Après 48 h d'agitation à température ambiante, on rajoute *n*-pentoxyborohydrure de sodium (9 équiv.; préparé par réaction entre 1 équiv. de borohydrure de sodium et 1 équiv. de *n*-pentanol). Après 18 h d'agitation à  
25 température ambiante, le milieu est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle (10 ml) et versé sur de l'eau (20 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 puis séparée après extraction et basifiée à pH=10 par addition de soude. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2x15 ml), les phases organiques rassemblées  
30 sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. L'analyse HPLC indique un rapport (4"R)/(4"S)=63/37.

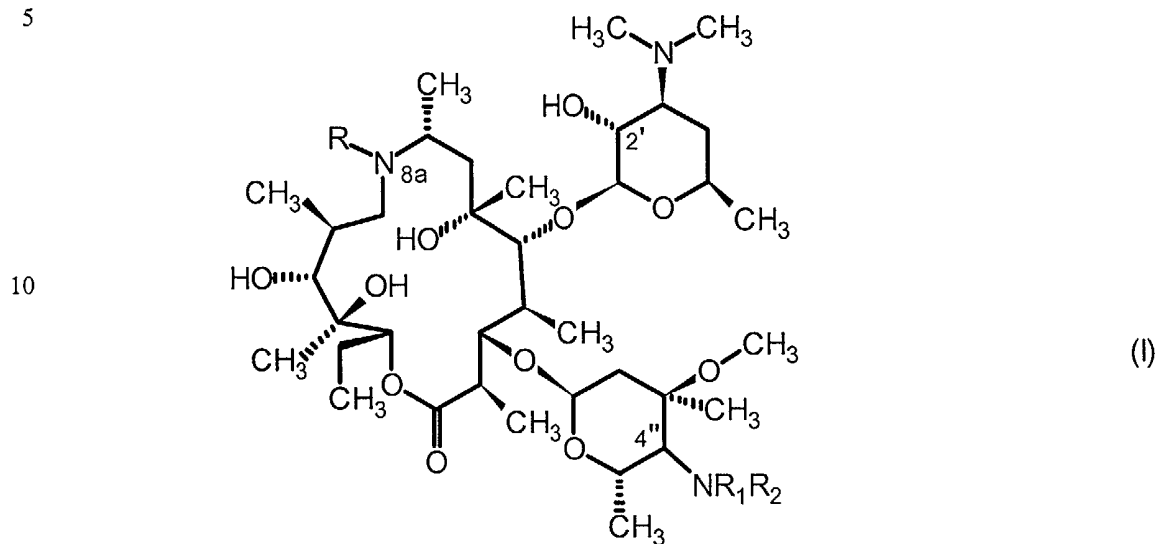
2.10/ avec le système  $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4/\text{HMDS}/\text{LiBH}_4$ :

Une solution d'isopropoxyde de titane (IV) (0,15 ml, 0,5 mmol, 4 équiv.) et d'hexaméthylsilazane (0,11 ml, 0,5 mmol, 4 équiv.) est agitée 1h à  
5 température ambiante. La 2'-O-acétyl-4"-deoxy-4"-oxo-9-deoxo-8a-aza-8a-méthyl-8a-homoérythromycine A (0,100 g, 0,13 mmol) est alors additionnée et cette solution est agitée 18h à température ambiante. On additionne une solution 2M de borohydrure de lithium dans du THF (0,25 ml, 0,5 mmol, 4 équiv.). Après 4 h de réaction, on additionne du méthanol puis le milieu est  
10 dilué avec de l'acétate d'éthyle et versé sur de l'eau (10 ml). La phase aqueuse est acidifiée à pH=2-3 puis séparée après extraction et basifiée à pH=10 par addition de soude. Après extraction à l'acétate d'éthyle (2x 20 ml), les phases organiques rassemblées sont séchées sur sulfate de sodium et évaporées. Le brut est repris dans du méthanol (10 ml) et cette solution est chauffée 24 h à  
15 45°C. Après évaporation du méthanol, l'analyse HPLC indique un rapport (4"R)/(4"S)=91/9.

## REVENDEICATIONS

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

5



15

dans laquelle :

- R est 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 arylsulfonyle en C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> le cas échéant substitués et

- R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, identiques ou différents, représentent

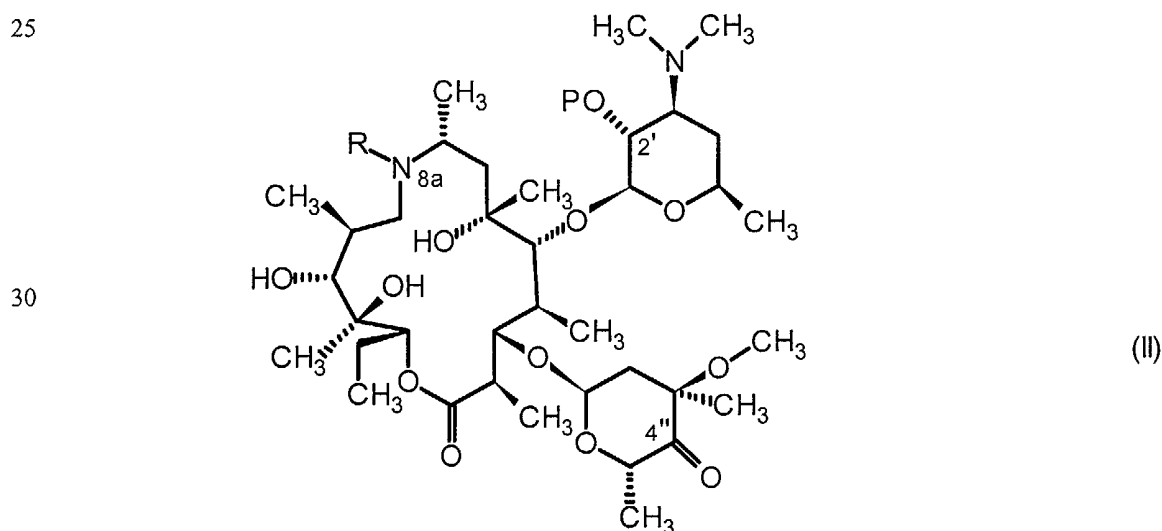
20

• un atome d'hydrogène,

• un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements aryles le cas échéant substitués, ou un groupement aryle en C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub> le cas échéant substitué,

par amination réductrice d'un composé de formule générale II :

25



30

- avec R tel que défini en formule générale I, et  
- P représentant un atome d'hydrogène ou un groupement protecteur,

caractérisé en ce qu'il comprend :

- 5                   - la mise en présence dudit composé de formule générale II avec au moins un réactif azoté et un acide de Lewis dans des conditions favorables à la transformation de la fonction carbonyle 4'',
- la réduction du milieu résultant à l'aide d'un agent réducteur, et
- 10                   - éventuellement la déprotection de la fonction hydroxyle en position 2',  
pour conduire au composé de formule générale I attendu.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le composé  
15 de formule générale I est obtenu sous la forme d'un mélange de ses 2 isomères 4''R et 4''S.

3. Procédé selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'isomère  
20 4''R est obtenu majoritairement.

4. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le réactif azoté est choisi parmi l'ammoniac, les sels d'ammonium comme l'acétate d'ammonium, le chlorhydrate d'ammonium, les amines primaires  $\text{NH}_2\text{R}_A$ , les amines secondaires  $\text{NH}(\text{R}_A)_2$  avec les radicaux  $\text{R}_A$ , identiques ou  
25 différents, représentant un groupement alkyle en  $\text{C}_1$  à  $\text{C}_{10}$ , aryle en  $\text{C}_6$  à  $\text{C}_{12}$  ou silyle de type  $\text{SiR}_B\text{R}_C\text{R}_D$  dans lequel les groupements  $\text{R}_B$ ,  $\text{R}_C$  et  $\text{R}_D$  identiques ou différents, peuvent être un groupement alkyle ou aryle.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce que le réactif  
30 azoté est choisi parmi la benzylamine, l'hexamethyldisilazane et l'ammoniac.

6. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que le réactif azoté est introduit à raison de 1 à 30 équivalents par rapport au

composé de formule générale II et de préférence à raison de 1 à 10 équivalents.

5 7. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est aprotique.

8. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est introduit à raison de 1 à 30 équivalents par rapport au composé de formule générale II.

10

9. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est choisi parmi les complexes organométalliques des éléments de la colonne IVB, IIIA ou IIB du tableau de la classification périodique.

15

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que ledit complexe est choisi parmi l'isopropoxyde de titane (IV), l'isopropoxyde d'aluminium (III), l'isopropoxyde bis (acétyl acétonate) de titane (IV), le trifluoroacétate de zinc (II).

20

11. Procédé selon l'une des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'agent réducteur est un hydrure métallique.

12. Procédé selon la revendication 11, caractérisé en ce qu'il s'agit d'un  
25 hydrure de bore ou d'aluminium.

13. Procédé selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce qu'il s'agit du borohydrure de sodium, de lithium ou de zinc.

30 14. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce qu'il est mis en œuvre en présence d'un solvant organique choisi parmi les hydrocarbures aromatiques, notamment le toluène, les solvants halogénés comme le dichlorométhane, les alcools comme le méthanol, les

nitriles comme l'acétonitrile, les éthers comme le THF ou les sulfoxydes, comme le DMSO.

15. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que l'acide de Lewis est l'isopropoxyde de titane ou l'isopropoxyde d'aluminium, le réactif azoté est l'ammoniac, l'hexaméthylsilazane ou la benzylamine, et le solvant est le dichlorométhane, le tétrahydrofurane ou le toluène.

10 16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que l'agent réducteur est le borohydrure de sodium ou de lithium.

15 17. Procédé selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisé en ce que le composé de formule II en solution dans un solvant organique est ajouté au mélange de l'acide de Lewis et du réactif azoté.

20 18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que le composé de formule II et l'acide de Lewis sont mélangés dans un solvant organique et on ajoute lentement le réactif azoté à ce mélange.

25 19. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 16, caractérisé en ce que le composé de formule II est mélangé avec le réactif azoté dans un solvant organique et on ajoute ensuite l'acide de Lewis.

| DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS   |  | Revendication(s)<br>concernée(s) | Classement attribué<br>à l'invention par l'INPI      |
|---|--|----------------------------------|--|
| Catégorie   | Citation du document avec indication, en cas de besoin,<br>des parties pertinentes   |                                  |  |
| X,D   | EP 0 508 699 A (MERCK & CO INC)<br>14 octobre 1992 (1992-10-14)<br>page 11, flow chart III<br>exemples 90-94, 113-115, 118-120, 122-124<br>-----   | 1                                | C07D269/00   |
| A   | K SHANKARAN ET AL: "Preparation and<br>Activities of 4-Epi and 4-deoxy-4-Amino<br>Analogues Derived From<br>9-Deoxo-8a-Aza-8a-Homoerythromycin A"<br>BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY<br>LETTERS, GB, OXFORD,<br>vol. 4, no. 9, 1994, pages 1111-1116,<br>XP002118137<br>ISSN: 0960-894X<br>* le document en entier *<br>----- | 1                                |  |
|   |  |                                  | <b>DOMAINES TECHNIQUES<br/>RECHERCHÉS (Int.CL.7)</b> |
|   |  |                                  | C07H<br>A61K<br>A61P                                 |
| Date d'achèvement de la recherche   |  | Examineur                        |  |
| 12 mars 2001  |  | de Nooy, A                       |  |
| <p><b>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul<br/> Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un<br/> autre document de la même catégorie<br/> A : arrière-plan technologique<br/> O : divulgation non-écrite<br/> P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention<br/> E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure<br/> à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date<br/> de dépôt ou qu'à une date postérieure.<br/> D : cité dans la demande<br/> L : cité pour d'autres raisons</p> <p>.....<br/> &amp; : membre de la même famille, document correspondant</p> |  |                                  |  |