

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①1 N° de publication :
(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

2 733 236

②1 N° d'enregistrement national : **95 04585**

⑤1 Int Cl⁶ : C 07 K 7/64, A 61 K 38/12

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 18.04.95.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : 25.10.96 Bulletin 96/43.

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) : RHONE POULENC RORER SA
SOCIETE ANONYME — FR.

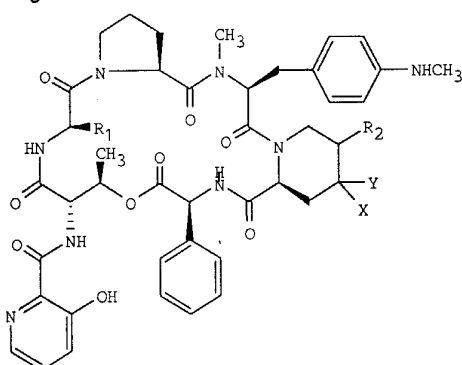
⑦2 Inventeur(s) : BARRIERE JEAN CLAUDE, LEFEVRE
PATRICK, GRONDARD LUC et MUTTI STEPHANE.

⑦3 Titulaire(s) :

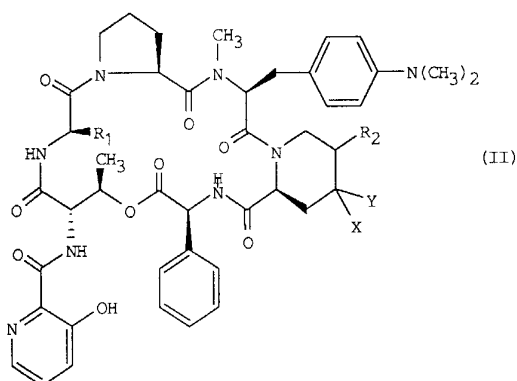
⑦4 Mandataire :

⑤4 PROCEDE DE PREPARATION DE STREPTOGRAMINES.

⑤7 Procédé de préparation de streptogramines de for-
mule générale:



(I)



(II)

dans laquelle soit R₁ est méthyle ou éthyle, R₂ est H et X
et Y forment ensemble un radical oxo, soit R₁ est éthyle, R₂
et X représentent H et Y est H ou OH, soit R₁ est éthyle R₂
est OH et X et Y forment ensemble un radical oxo, par dé-
méthylation d'un dérivé de synergistine de formule géné-
rale:

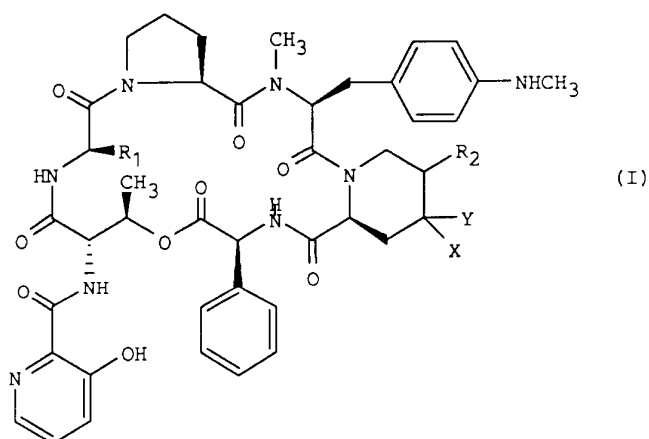
dans laquelle R₁, R₂, X et Y sont définis comme ci-
dessus, par traitement par un periodate en milieu acétique
suivi d'un traitement en milieu acide aqueux ou d'un traite-
ment par un agent capable de consommer le formaldéhyde
in situ.

FR 2 733 236 - A1



PROCEDE DE PREPARATION DE STREPTOGRAMINES

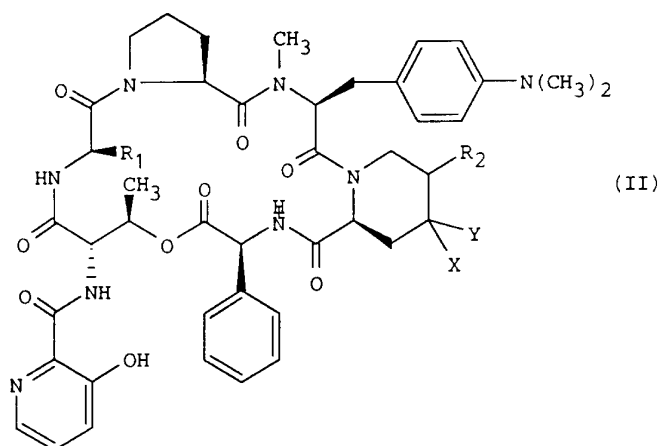
La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de streptogramines de formule générale :



5 dans laquelle :

- soit le radical R_1 représente un groupe méthyle ou éthyle, le radical R_2 représente un atome d'hydrogène et X et Y forment ensemble un radical oxo,
- soit R_1 représente un radical éthyle, R_2 et X représentent un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,
- 10 - soit R_1 représente un radical éthyle R_2 représente un radical hydroxy et X et Y forment ensemble un radical oxo,

à partir d'un dérivé de synergistine de formule générale :



dans laquelle les radicaux R_1 , R_2 , X et Y sont définis comme ci-dessus.

Les streptogramines sont une classe de composés connue comprenant des composantes du groupe B [auquel appartient les produits de formule générale (I)] qui associés à des composants du groupe A, provoquent
5 une synergie de l'action antimicrobienne.

Le produit de formule générale (I) pour lequel R_1 est éthyle et R_2 est hydrogène est connu sous le nom de pristinamycine IB. Le produit de formule générale (I) pour lequel R_1 est méthyle et R_2 est
10 hydrogène est connu sous le nom de vernamycine Bδ. Le produit de formule générale (II) pour lequel R_1 est éthyle et R_2 est hydrogène est connu sous le nom de pristinamycine IA. Le produit de formule générale (II) pour lequel R_1 est méthyle et R_2 est hydrogène est connu sous le nom de pristinamycine IC ou vernamycine Bγ. Le produit
15 de formule générale (II) pour lequel R_1 est éthyle et R_2 est hydroxy est connu sous le nom de pristinamycine ID.

Des méthodes générales de déméthylation étaient déjà connues comme par exemple les méthodes décrites dans Tet. Lett., 18, 1567 (1977) ; J. Org. Chem., 49, 2795 (1984) ; J. C. S. Chem. Comm., 905 (1989),
20 Tet. Lett., 33, 6991 (1992), cependant ces méthodes n'étaient pas adaptables à des produits fragiles comme les streptogramines, soit parce que la réaction n'intervenait pas, soit parce que les conditions opératoires étaient dégradantes vis à vis de ces produits. D'autres encore faisaient intervenir des réactifs toxiques et non
25 totalement éliminables du produit final, ce qui est inacceptable du point de vue pharmaceutique.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les streptogramines de formule générale (I) pouvaient être obtenues par déméthylation du dérivé correspondant de
30 formule générale (II) par traitement par un periodate en milieu acétique suivi d'un traitement en milieu acide aqueux ou d'un traitement par un agent capable de consommer le formaldéhyde in situ.

Le periodate utilisé est avantageusement le periodate de tétra N-butyl ammonium ou un periodate alcalin (periodate de sodium). La réaction s'effectue dans un solvant tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme, dichloréthane, trichloréthane par exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple) ou dans le tétrahydrofuranne, la N-méthyl pyrrolidone ou éventuellement un mélange de ces solvants en présence ou non d'éthylène glycol. La réaction s'effectue à une température comprise entre 20 et 40°C.

10 Le traitement subséquent en milieu acide s'effectue soit en milieu acide fort, soit par un acide faible, en milieu aqueux. Il est possible d'opérer en milieu homogène ou biphasique; notamment on peut opérer dans un mélange dichlorométhane/eau. Les acides utilisés peuvent être notamment choisis parmi l'acide trifluoracétique, l'acide
15 sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide méthane sulfonique, l'acide p.toluène sulfonique ou l'acide formique. Le traitement en milieu acide s'effectue à une température comprise entre 0 et 40°C.

Lorsque l'on effectue le traitement subséquent par un agent capable de consommer le formaldéhyde in situ, cet agent est choisi
20 avantageusement parmi l'hydroxylamine, un bisulfite (bisulfite de sodium par exemple), ou l'eau oxygénée en milieu aqueux. On opère notamment en milieu biphasique à une température comprise entre 0 et 40°C, à un pH compris entre 1 et 7, de préférence on opère dans un mélange dichlorométhane/ eau.

25 Les produits de formule générale (I) ainsi obtenus peuvent être purifiés, le cas échéant, par les méthodes habituelles comme la cristallisation, la précipitation, la chromatographie flash ou la CLHP.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R₁ représente un
30 radical éthyle, R₂ et X représentent un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy sont des produits nouveaux de la famille des streptogramines.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif, illustrent le procédé selon l'invention.

Exemple 1

On place dans un tricol, 540 g de pristinamycine I brute
5 [pristinamycine I_A 72,2 % (433 g), pristinamycine I_B 4,2 % (25 g),
pristinamycine I_C 2,67 % (16 g), pristinamycine I_D 3,17 % (19 g)] en
solution dans un mélange de 1460 cm³ de dichlorométhane, 500 cm³
d'acide acétique et de 40 cm³ d'éthylène glycol. On ajoute 97,5 g de
10 périodate de tétra N-butyl ammonium en maintenant la température à
30°C. Après 3 heures d'agitation à 30°C, la réaction est arrêtée par
addition, sous agitation, de 2000 cm³ d'eau déminéralisée. La phase
aqueuse est décantée et la phase organique lavée à nouveau par 2000
cm³ d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est décantée et la phase
organique concentrée jusqu'à un volume de 800 cm³. On ajoute au
15 concentrat 1000 cm³ de méthyl éthyl cétone et le mélange est
concentré sous pression réduite (1,5 kPa) à un volume de 1300 cm³. On
ajoute de la méthyl éthyl cétone jusqu'à un volume total de 2400 cm³
et le mélange est refroidi à 0°C. Le solide précipité est filtré,
lavé par 3 fois 250 cm³ de méthyl éthyl cétone puis séché à 40°C sous
20 pression réduite (1,5 kPa). On obtient ainsi 441 g d'un solide blanc
qui est mis en solution dans 8800 cm³ d'acide chlorhydrique 0,25 N et
agité pendant 1 heure puis extrait par 3500 cm³ de dichlorométhane en
ajustant le pH de la phase aqueuse à 4 avec de la soude à 30 %. La
phase organique est décantée, lavée par 3500 cm³ d'eau puis
25 concentrée à sec sous pression réduite (50 kPa à 30°C) jusqu'à un
volume de 1100 cm³ environ. A cette solution on ajoute 2200 cm³
d'éthanol et on poursuit l'évaporation sous pression réduite jusqu'à
1800 cm³. On ajoute alors 3500 cm³ d'éthanol. Les cristaux obtenus
sont filtrés à 10°C, filtrés puis rincés par 3 fois 330 cm³ d'éthanol
30 froid, puis séchés à 40°C sous pression réduite (1,5 kPa). On obtient
ainsi 360 g de pristinamycine I_B sous forme de cristaux blancs, pure
à 80,7 %, soit contenant 290,4 g de pristinamycine I_B.

Par ailleurs il a été obtenu 1,1 % de vernamycine Bδ soit un
rendement de transformation de 41,2 %, et 2% de pristinamycine de

formule générale (I) dans laquelle R_1 est éthyle et R_2 est hydroxy soit un rendement de transformation de 63 % (dosage CLHP).

Exemple 2

On place dans un tricol, 20 g de pristinamycine I [pristinamycine I_A 76,5 % (15,3 g), pristinamycine I_B 7 % (1,4 g)] en solution dans un
5 mélange de 28 cm³ de dichloro-1,2-éthane, 70 cm³ d'acide acétique et de 2 cm³ d'éthylène glycol. On ajoute 4,9 g de périodate de sodium en maintenant la température à 25°C. Après 6 heures d'agitation, la réaction est arrêtée par addition, sous agitation, de 100 cm³ d'eau
10 déminéralisée. La phase aqueuse est décantée et la phase organique lavée à nouveau par 50 cm³ d'eau déminéralisée. La phase aqueuse est décantée et la phase organique concentrée à sec sous pression réduite. Le solide est repris par 400 cm³ de méthyl isobutyl cétone et le produit extrait par 2 fois 320 cm³ puis 80 cm³ d'acide sulfurique
15 0,2 N. Les phases aqueuses sont réunies puis extraites par 400 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, concentrée à sec sous pression réduite (30 kPa) à 30°C puis séchée sous pression réduite (150 Pa) à 40°C pour donner 12,5 g d'un solide blanc contenant 72 % (9 g) de pristinamycine I_B et 5,6 % (0,7 g) de pristinamycine
20 I_A . Rendement de la conversion 84,9 %.

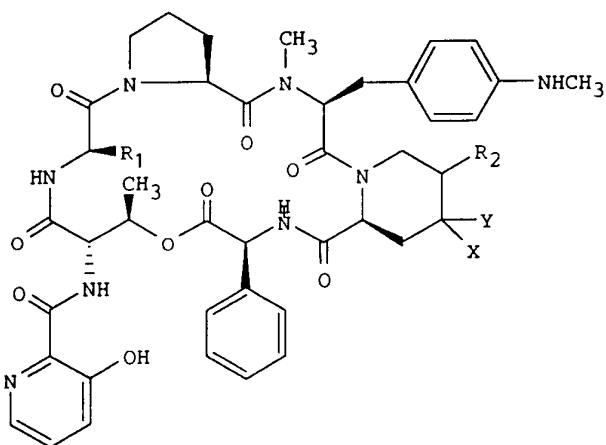
Exemple 3

On place dans un tricol, 540 g de pristinamycine I brute (pristinamycine I_A 433 g, pristinamycine I_B 25 g, pristinamycine I_C 16 g, pristinamycine I_D 19 g) en solution dans un mélange de 1460 cm³
25 de dichlorométhane, 500 cm³ d'acide acétique et de 40 cm³ d'éthylène glycol. On ajoute 97,5 g de périodate de tétra N-butyl ammonium en maintenant la température à 30°C. Après 3 heures d'agitation à 30°C, la réaction est arrêtée par addition sous agitation de 2000 cm³ d'eau déminéralisée contenant 34,7 g de chlorhydrate d'hydroxylamine. La
30 phase aqueuse est décantée puis séparée. La phase organique est lavée par 2000 cm³ d'eau. Après décantation et séparation, la phase organique est concentrée jusqu'à un miel. On verse sur ce concentrat 2500 cm³ d'acétate d'éthyle, puis on concentre jusqu'à un volume

final de 1300 cm³. On filtre la suspension à 5°C. Les cristaux sont lavés par 3 fois 400 cm³ d'acétate d'éthyle frais et séchés à 40°C sous 1500 Pa de pression résiduelle. On obtient ainsi, 331 g de produit blanc titrant 91% en pristinamycine IB.

REVENDICATIONS

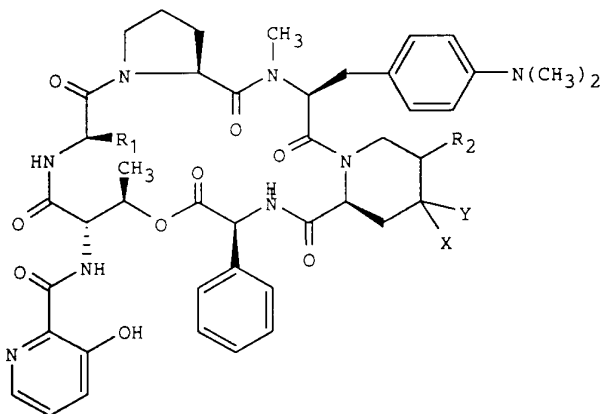
1 - Un procédé de préparation de streptogramines de formule générale :



5 dans laquelle :

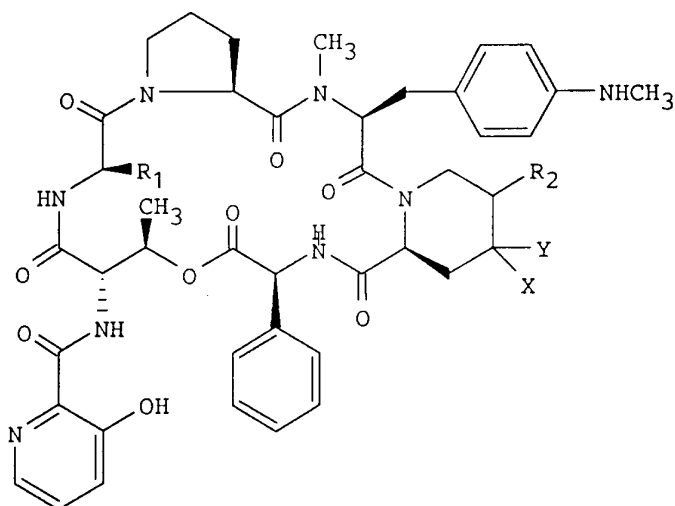
- soit le radical R_1 représente un groupe méthyle ou éthyle, le radical R_2 représente un atome d'hydrogène et X et Y forment ensemble un radical oxo,
- soit R_1 représente un radical éthyle, R_2 et X représentent un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy,
- soit R_1 représente un radical éthyle R_2 représente un radical hydroxy et X et Y forment ensemble un radical oxo,

par déméthylation d'un dérivé de synergistine de formule générale :



dans laquelle les radicaux R_1 , R_2 , X et Y sont définis comme ci-dessus, par traitement par un periodate en milieu acétique suivi d'un traitement en milieu acide aqueux ou d'un traitement par un agent capable de consommer le formaldéhyde in situ.

- 5 2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le periodate est choisi parmi le periodate de tétra N-butyl ammonium ou un periodate alcalin.
- 3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le periodate alcalin est le periodate de sodium.
- 10 4 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le traitement subséquent en milieu acide s'effectue soit en milieu acide fort, soit par un acide faible, en milieu aqueux.
- 5 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le traitement subséquent par un agent capable de consommer le
- 15 formaldéhyde in situ s'effectue au moyen de l'hydroxylamine, d'un bisulfite ou de l'eau oxygénée en milieu aqueux.
- 6 - Un dérivé de streptogramine caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



dans laquelle R_1 représente un radical éthyle, R_2 et X représentent un atome d'hydrogène et Y représente un atome d'hydrogène ou un radical hydroxy.

RAPPORT DE RECHERCHE
PRELIMINAIREétabli sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2733236

N° d'enregistrement
national

FA 512774

FR 9504585

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
A	EP-A-0 614 910 (RHONE POULENC RORER SA) 14 Septembre 1994 * exemples 1,2 * ---	1
A	FR-A-2 689 518 (RHONE POULENC RORER SA) 8 Octobre 1993 * page 5, ligne 9 - ligne 10; revendications; exemple 2 * ---	1
A	TETRAHEDRON LETT. (1983), 24(34), 3631-4 CODEN: TELEAY; ISSN: 0040-4039, 1983 TAKATA, TOSHIKAZU ET AL 'Mild and selective oxygen atom transfer: tetrabutylammonium periodate (Bu4NI04) with metalloporphyrins' * page 3633 * -----	1
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.CL.6)
		C07K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur
11 Décembre 1995		Fuhr, C
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général 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		