



(21) (A1) **2,215,991**
(86) 1996/04/16
(87) 1996/10/24

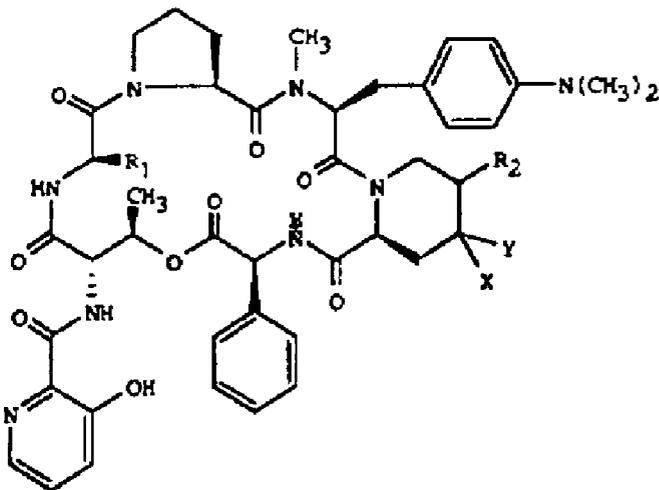
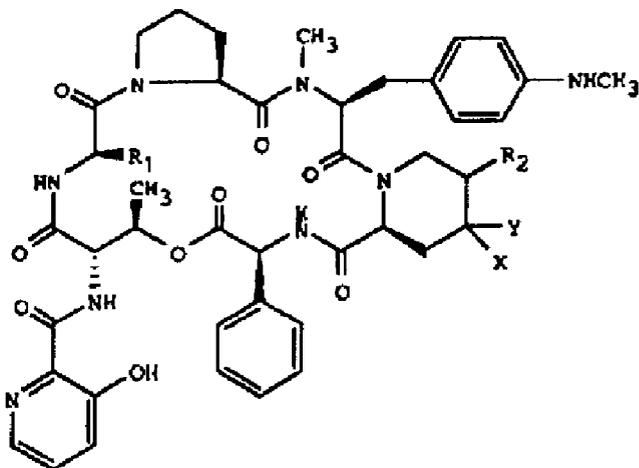
(72) BARRIERE, Jean-Claude, FR
(72) GRONDARD, Luc, FR
(72) LEFEVRE, Patrick, FR
(72) MUTTI, Stéphane, FR
(71) RHONE-POULENC RORER S.A., FR

(51) Int.Cl.⁶ C07K 7/06

(30) 1995/04/18 (95 04585) FR

(54) **METHOD FOR PREPARING STREPTOGRAMINES**

(54) **PROCEDE DE PREPARATION DE STREPTOGRAMINES**





(21) (A1) **2,215,991**
(86) 1996/04/16
(87) 1996/10/24

(57) Procédé de préparation de streptogramines de formule générale (I) dans laquelle soit R_1 est méthyle ou éthyle, R_2 est H et X et Y forment ensemble un radical oxo, soit R_1 est éthyle, R_2 et X représentent H et Y est H ou OH, soit R_1 est éthyle R_2 est OH et X et Y forment ensemble un radical oxo, par déméthylation d'un dérivé de synergistine de formule générale (II) dans laquelle 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 aqueux.

(57) A method for preparing streptogramines of general formula (I), wherein R_1 is methyl or ethyl, R_2 is H and X and Y together form an oxo radical, or R_1 is ethyl, R_2 and X are H and Y is H or OH, or else R_1 is ethyl, R_2 is OH and X and Y together form an oxo radical, by demethylating a synergistin derivative of general formula (II), wherein R_1 , R_2 , X and Y are as defined above, by means of a treatment with a periodate in an acetic medium, followed by a treatment in an aqueous medium.





PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIETE INTELLECTUELLE
Bureau international

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

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 7/06	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/33213 (43) Date de publication internationale: 24 octobre 1996 (24.10.96)
---	-----------	--

<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00575</p> <p>(22) Date de dépôt international: 16 avril 1996 (16.04.96)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 95/04585 18 avril 1995 (18.04.95) FR</p> <p>(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92160 Antony (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): BARRIERE, Jean-Claude [FR/FR]; 24, rue Max-Ernst, F-91440 Bures-sur-Yvette (FR). GRONDARD, Luc [FR/FR]; 9, square Babord, F-91080 Courcouronnes (FR). LEFEVRE, Patrick [FR/FR]; 1, rue Faie-Félix, F-94300 Vincennes (FR). MUTTI, Stéphane [FR/FR]; 136, avenue d'Argenteuil, F-92600 Asnières (FR).</p> <p>(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</p>	<p>(81) Etats désignés: AL, AU, BB, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KP, KR, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, brevet ARIPO (KE, LS, MW, SD, SZ, UG), brevet eurasiatique (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p>Publiée Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</p>
---	--

(54) Title: METHOD FOR PREPARING STREPTOGRAMINES

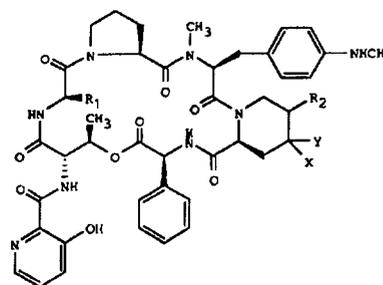
(54) Titre: PROCEDE DE PREPARATION DE STREPTOGRAMINES

(57) Abstract

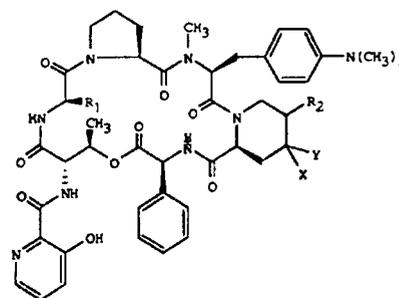
A method for preparing streptogramins of general formula (I), wherein R₁ is methyl or ethyl, R₂ is H and X and Y together form an oxo radical, or R₁ is ethyl, R₂ and X are H and Y is H or OH, or else R₁ is ethyl, R₂ is OH and X and Y together form an oxo radical, by demethylating a synergistin derivative of general formula (II), wherein R₁, R₂, X and Y are as defined above, by means of a treatment with a periodate in an acetic medium, followed by a treatment in an aqueous medium.

(57) Abrégé

Procédé de préparation de streptogramines de formule générale (I) 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 déméthylation d'un dérivé de synergistine de formule générale (II) 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 milieux aqueux.



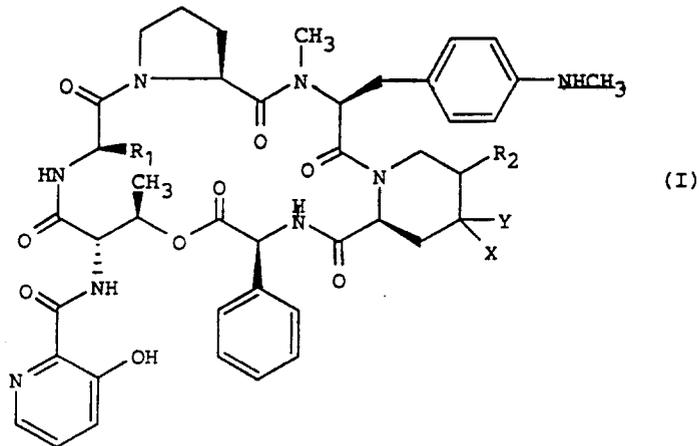
(I)



(II)

PROCEDE DE PREPARATION DE STREPTOGRAMINES

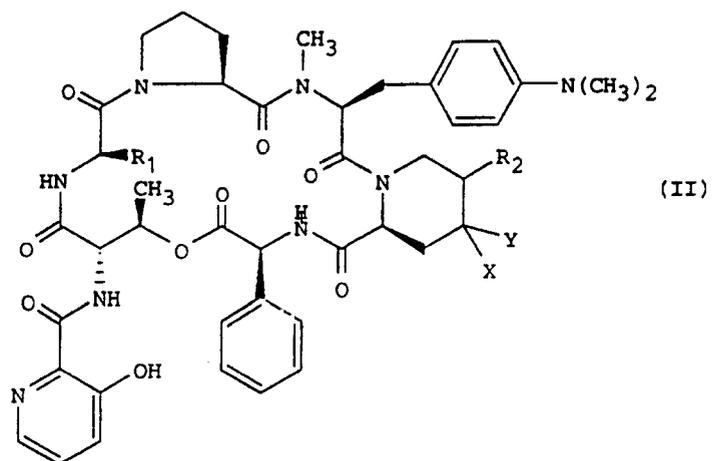
La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de streptogramines de formule générale :



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 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 hydrogène est connu sous le nom de vernamycine B δ . 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 B γ . Le produit 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), 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 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 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 tétrahydrofurane, 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
5 comprise entre 20 et 40°C.

Le traitement subséquent est une hydrolyse en milieu aqueux libérant du formaldéhyde. Il est possible d'opérer par traitement du produit obtenu, en milieu aqueux homogène additionné d'un acide fort ou, directement en milieu biphasique acide ou non ; notamment on peut
10 opérer dans un mélange dichlorométhane/eau. Dans ce cas de préférence le pH du milieu aqueux sera faiblement acide ; il est entendu que l'acidité du milieu sera apportée indifféremment par addition d'un acide fort ou faible.

Les acides utilisés peuvent être notamment choisis parmi l'acide
15 trifluoroacétique, l'acide 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, il est également
20 possible d'ajouter en plus un agent capable de consommer le formaldéhyde in situ, cet agent est choisi avantageusement parmi l'hydroxylamine, un bisulfite (bisulfite de sodium par exemple), ou l'eau oxygénée en milieu aqueux. L'opération s'effectue de préférence en milieu biphasique à une température comprise entre 0 et 40°C, à un
25 pH compris entre 1 et 7.

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.

30 Les produits de formule générale (I) 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 sont des produits nouveaux de la famille des streptogramines.

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

Exemple 1

On place dans un tricol, 540 g de pristinamycine I brute [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 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 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 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 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 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 B₀ soit un rendement de transformation de 41,2 %, et 2% de pristinamycine de formule générale (I) dans laquelle R₁ est éthyle et R₂ est hydroxy soit un rendement de transformation de 63 % (dosage CLHP).

35 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

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 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 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 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 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 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 I_B.

Exemple 4

On place dans un tricol 180 g de pristinamycine I brute (contenant 111,1 g de pristinamycine I_A et 35,6 g de pristinamycine I_B) en solution dans un mélange de 444 cm³ de dichlorométhane, 128 cm³ d'acide acétique et de 10 cm³ d'éthylène glycol. On ajoute 25,9 g de

periodate de tétra N-butyl ammonium. Après quatre heures d'agitation à 32°C, la réaction est arrêtée par addition, sous agitation, de 1100 cm³ d'eau de ville. Les deux phases sont décantées et séparées. La phase organique est lavée à nouveau 4 fois de suite par, à chaque

5 fois, 1400 cm³ d'eau de ville. Le pH de ces quatre lavages est réajusté à la baisse par 5 ml d'acide chlorhydrique normal pour des décantations faciles. Ces quatre lavages, décantations et séparations sont effectués à 35°C. La phase organique est concentrée d'un facteur deux environ. On verse progressivement sur ce concentrat 600 cm³

10 d'acétate d'éthyle en amorçant la cristallisation après un tiers d'addition environ. Après l'addition, on poursuit l'alimentation en acétate d'éthyle avec distillation en parallèle de façon à rester à volume constant dans le ballon, soit environ 600 cm³. Après distillation à volume constant d'environ 800 cm³, la suspension est

15 refroidie à 0°C et filtrée. Le gâteau est lavée par deux fois 125 cm³ d'acétate d'éthyle à 0°C et séché sous pression réduite (1,5 kPa) à 40°C jusqu'à poids constant. On obtient 120 g d'un produit beige clair contenant 110 g de pristinamycine IB.

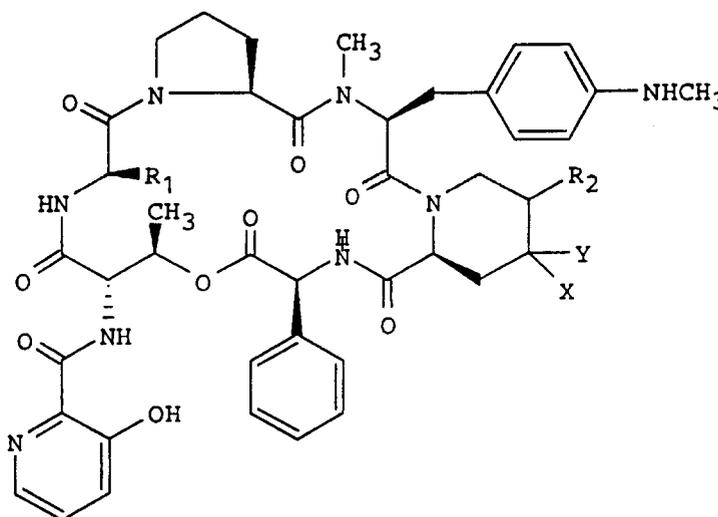
2 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le periodate est choisi parmi le periodate de tétra N-butyl ammonium ou un periodate alcalin.

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que le periodate alcalin est le periodate de sodium.

4 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le traitement subséquent est une hydrolyse en milieu aqueux, soit en milieu homogène additionné d'un acide fort, soit en milieu biphasique acide ou non.

5 - Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on additionne un agent capable de consommer le formaldéhyde in situ, choisi parmi l'hydroxylamine, un bisulfite ou l'eau oxygénée, au cours du traitement subséquent.

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.

