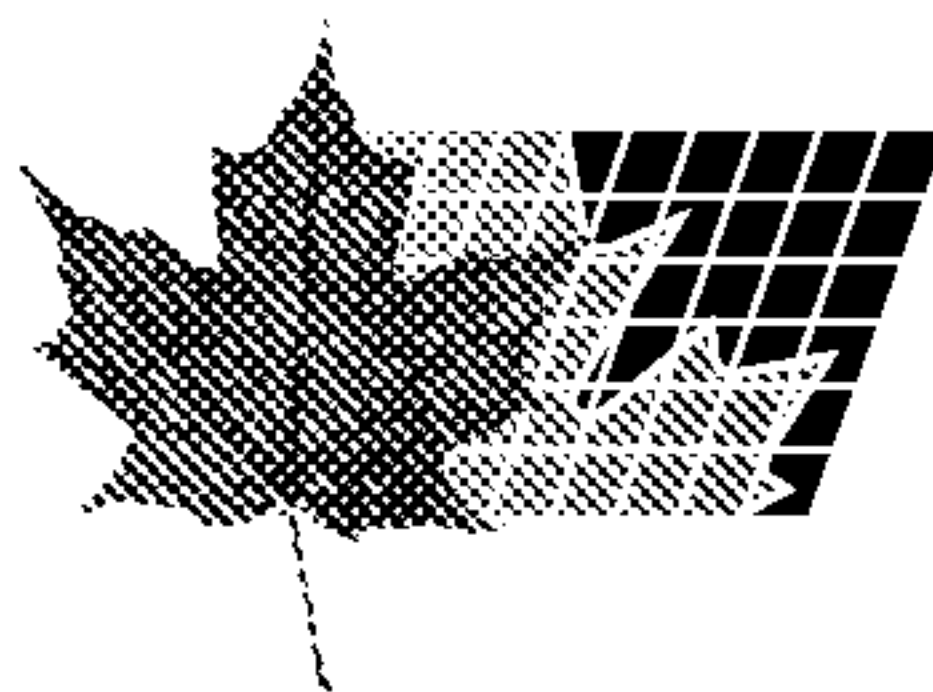




(21) (A1) **2,321,114**
(86) 1999/02/24
(87) 1999/09/02

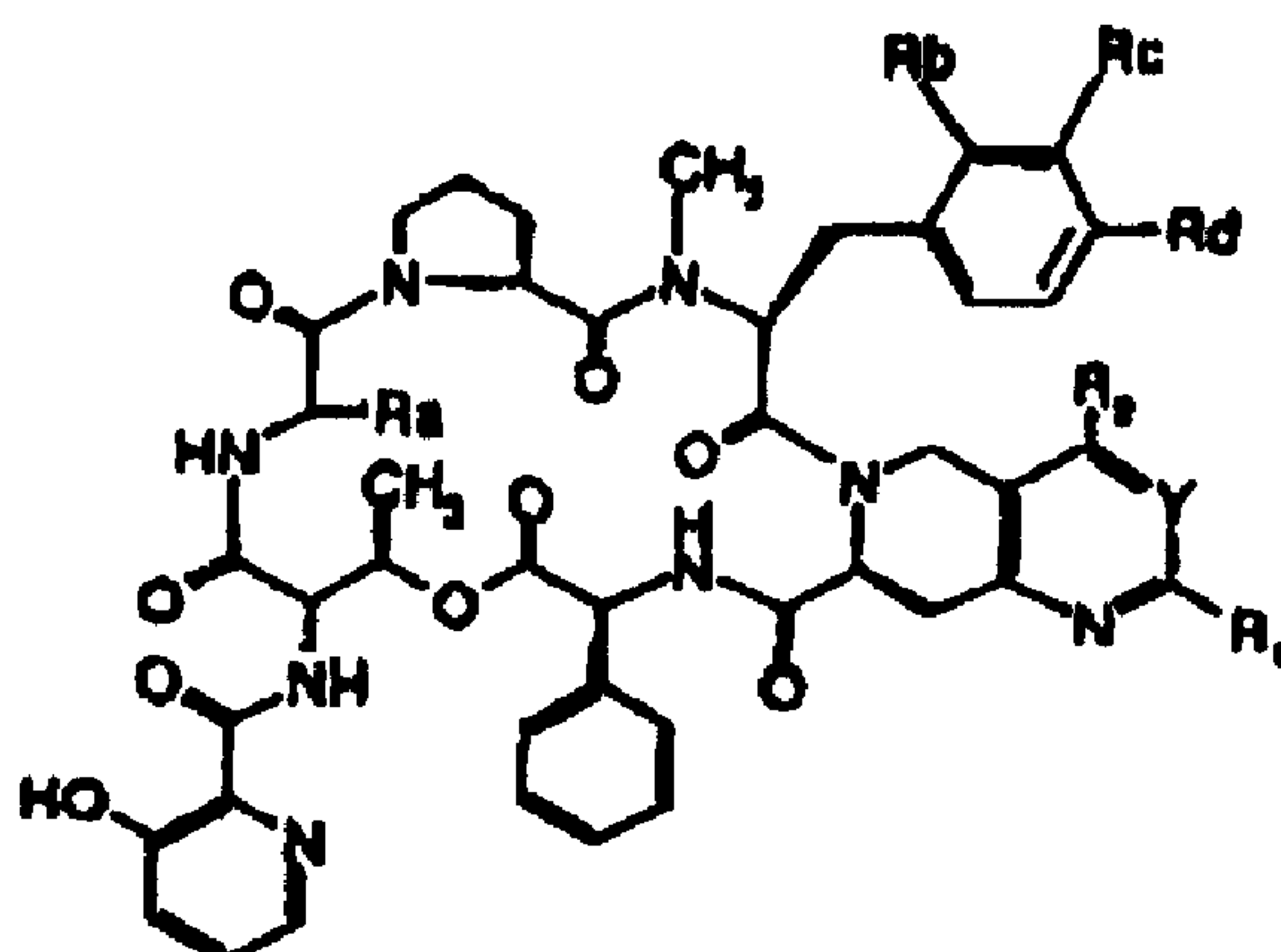
(72) DESMAZEAU, PASCAL, FR
(72) DOERFLINGER, GILLES, FR
(72) RIBEILL, YVES, US
(72) BACQUE, ERIC, FR
(72) BARRIERE, JEAN-CLAUDE, FR
(72) DUTRUC-ROSSET, GILLES, FR
(72) PUCHAULT, GERARD, FR
(71) AVENTIS PHARMA S.A., FR

(51) Int.Cl.⁶ C07K 7/06, A61K 38/08, A61K 38/05

(30) 1998/02/26 (9802316) FR

(54) **DÉRIVÉS DE STREPTOGRAMINES, LEUR PRÉPARATION ET
LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT**

(54) **STREPTOGRAMIN DERIVATIVES, PREPARATION METHOD
AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME**



(I)

(57) Dérivés du groupe B des streptogramines de formule générales (I) dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂ et Y sont définis comme décrit dans la description. Ces dérivés sont particulièrement intéressants comme agents antimicrobiens, éventuellement associés à au moins un dérivé de streptogramine du groupe A.

(57) The invention concerns group B streptogramin derivatives of general formula (I) wherein Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂ and Y are as defined in the description. Said derivatives are particularly useful as antimicrobial agents, optionally combined with at least one group A streptogramin derivative.

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : C07K 7/06, A61K 38/08, 38/05	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/43699 (43) Date de publication internationale: 2 septembre 1999 (02.09.99)
--	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00409

(22) Date de dépôt international: 24 février 1999 (24.02.99)

(30) Données relatives à la priorité:
98/02316 26 février 1998 (26.02.98) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US):
RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond Aron, F-92160 Antony (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): DESMAZEAU, Pascal [FR/FR]; 45, rue des Marronniers, F-91250 Tigery (FR). DOERFLINGER, Gilles [FR/FR]; Bâtiment B3, Résidence les Millepertuis, F-91940 Les Ulis (FR). RIBEILL, Yves [FR/US]; 313 Meeting House Circle, Raleigh, NC 27615 (US). BACQUE, Eric [FR/FR]; 19, rue Colas, F-91390 Morsang sur Orge (FR). BARRIERE, Jean-Claude [FR/FR]; 24, rue Max Ernst, F-91400 Bures sur Yvette (FR). DUTRUC-ROSSET, Gilles [FR/FR]; 21, avenue du Docteur Arnold Netter, F-75012 Paris (FR). PUCHAULT, Gérard [FR/FR]; 7, rue des Marguilliers, F-77139 Marcilly (FR).

(74) Mandataire: LOBJOIS, Françoise; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond Aron, F-92165 Antony Cedex (FR).

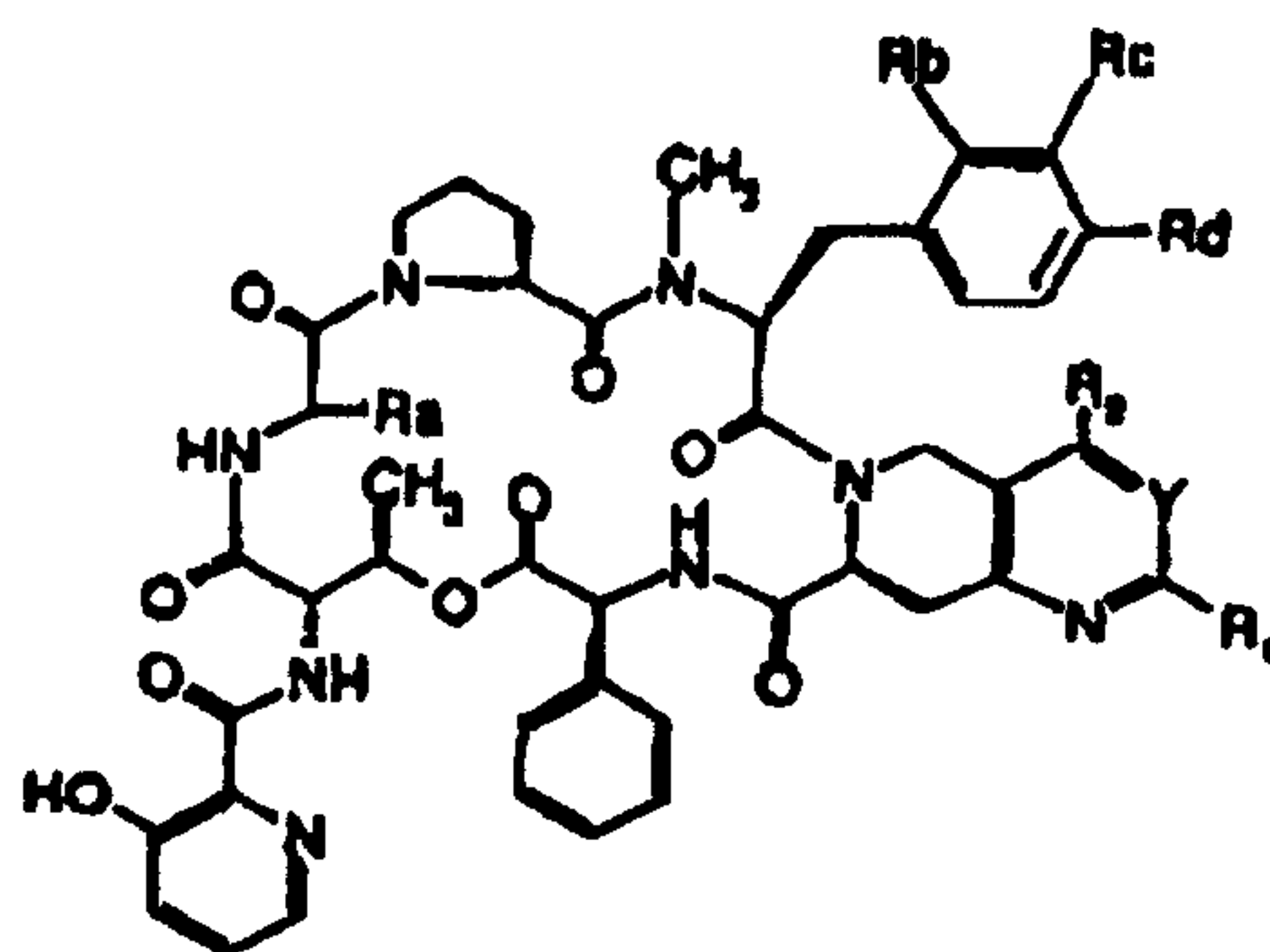
(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, 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).

Publiée

Avec rapport de recherche internationale.

(54) Title: STREPTOGRAMIN DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND COMPOSITIONS CONTAINING SAME

(54) Titre: DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT



(I)

(57) Abstract

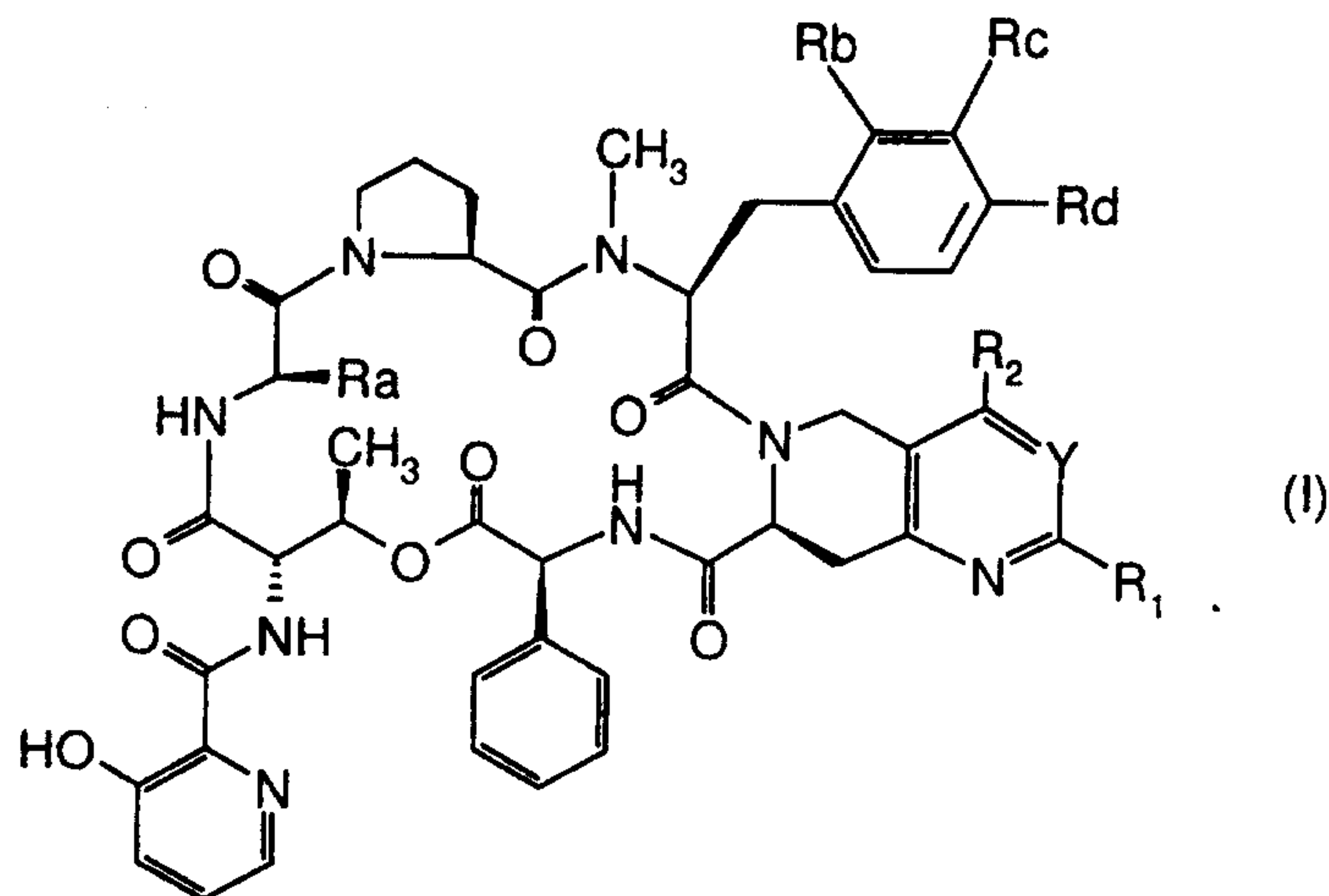
The invention concerns group B streptogramin derivatives of general formula (I) wherein Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂ and Y are as defined in the description. Said derivatives are particular useful as antimicrobial agents, optionally combined with at least on group A streptogramin derivative.

(57) Abrégé

Dérivés du groupe B des streptogramines de formule générales (I) dans laquelle Ra, Rb, Rc, Rd, R₁, R₂ et Y sont définis comme décrit dans la description. Ces dérivés sont particulièrement intéressants comme agents antimicrobiens, éventuellement associés à au moins un dérivé de streptogramine du groupe A.

DERIVES DE STREPTOGRAMINES, LEUR PREPARATION ET LES
COMPOSITIONS QUI LES CONTIENNENT

La présente invention concerne des dérivés du groupe B des streptogramines de formule générale :



5

dans laquelle

Y est un atome d'azote ou un radical $=CR_3-$,

- R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 8 carbones), alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical $NR'R''$, R' et R'' identiques ou différents pouvant être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle (1 à 3 carbones), ou pouvant former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle de 3 à 8 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène le soufre ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons), benzyle, phényle ou phényle substitué tel que défini ci-dessus pour la définition de R_1]
- ou bien lorsque Y est un radical $=CR_3-$, R_1 peut être aussi halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle dont la partie alcoyle est

20

- éventuellement substituée par $\text{NR}'\text{R}''$, alcoylsulfinylméthyle, alcoylsulfonylméthyle, acyloxyméthyle, benzoyloxyméthyle, cyclopropylaminométhyle ou $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}'\text{R}''$ (n étant un entier de 1 à 4 et R' et R'' étant définis comme ci-dessus), ou bien si R_3 est un atome d'hydrogène, R_1 peut être aussi formyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle, ou $-\text{CONR}'\text{R}''$ pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus,
- ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R_1 peut être aussi un radical $-\text{XR}^\circ$ pour lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre, un radical sulfinyle ou sulfonyle, ou un radical NH et R° est un radical alcoyle (1 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), hétérocyclylméthyle (3 à 8 chaînons) dont la partie hétérocyclyle est attachée au radical méthyle par un atome de carbone, phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical $-(\text{CH}_2)_n\text{NR}'\text{R}''$ pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus et n est un entier de 2 à 4, ou bien, si X représente NH, R° peut aussi représenter l'atome d'hydrogène,
- R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),
- R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle ou carbamoyle de structure $-\text{CO}-\text{NR}'\text{R}''$ dans laquelle R' et R'' sont définis comme précédemment,
- Ra est un radical méthyle ou éthyle, et
- Rb , Rc et Rd ont les définitions ci-après :
- 1) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,
 - 2) Rb est un atome d'hydrogène, Rc est un atome d'hydrogène, de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), et Rd est un radical $-\text{NMe}-\text{R}'''$ pour lequel R''' représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle (2 à 4C), ou alcényle (2 à 8C) éventuellement substitué par phényle, cycloalcoyl(3 à 6C)méthyle, benzyle, benzyle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino,

- alcoylamino ou dialcoylamino], hétérocyclylméthyle ou hétérocyclyléthyle dont la partie hétérocyclyle est saturée ou insaturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons), phényle, phényle substitué tel que défini ci-avant pour la définition de R_1 ou benzyle], ou bien R''' représente un radical cyanométhyle, ou $-CH_2C(=O)Re$ pour lequel soit Re est $-OR'e$, $R'e$ étant hydrogène, alcoyle (1 à 6 carbones), alcényle (2 à 6 carbones), benzyle ou hétérocyclylméthyle dont la partie hétérocyclyle contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote soit Re est un radical alcoylamino, alcoyl méthyl amino, hétérocyclylamino ou hétérocyclyl méthyl amino dont la partie hétérocyclyle est saturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, benzyle ou alcoyloxycarbonyle,
- 3) R_b est un atome d'hydrogène, R_d est un radical $-NHCH_3$ ou $-N(CH_3)_2$ et R_c est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), [si R_d est $-N(CH_3)_2$],
- 4) R_b et R_d sont des atomes d'hydrogène et R_c est un atome d'halogène, ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 5) R_b et R_c sont des atomes d'hydrogène et R_d est un atome d'halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyl éthyl amino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, alcoyle (1 à 6C), phényle ou trihalogénométhyle,
- 6) R_b est un atome d'hydrogène et R_c est un atome d'halogène ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 3C), et R_d est un atome d'halogène ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,

7) R_c est un atome d'hydrogène et R_b et R_d représentent un radical méthyle,

ainsi que leurs sels, qui présentent une activité antibactérienne particulièrement intéressante, seuls ou associés à un dérivé du groupe A des streptogramines.

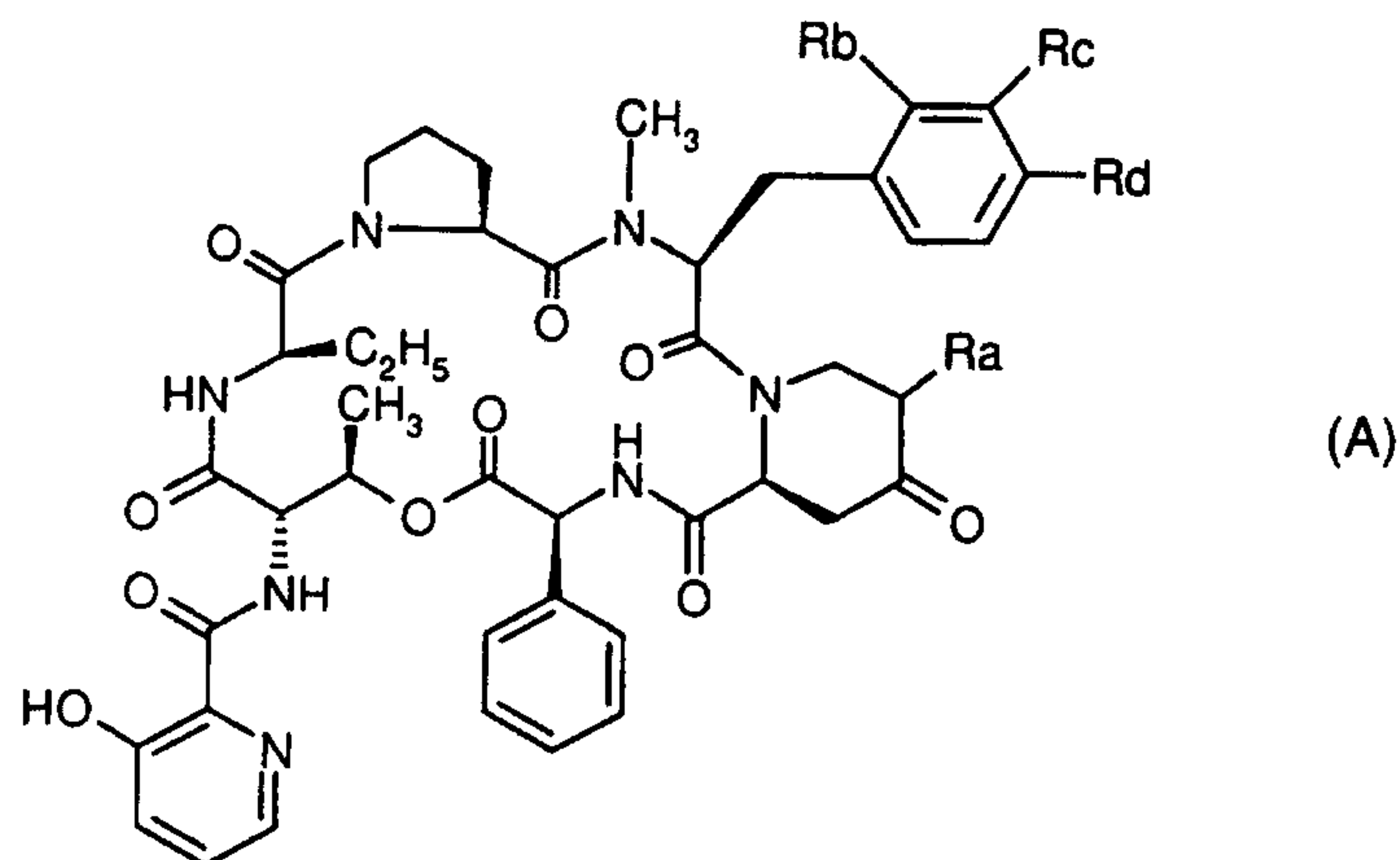
Dans la formule générale (I) ci-dessus, les atomes d'halogène peuvent être choisis
5 parmi le fluor, le chlore, le brome ou l'iode ; les radicaux alcoyle ou acyle sont droits ou ramifiés et, sauf mention spéciale, contiennent 1 à 4 atomes de carbone. Il en est de même pour les radicaux alcoyle qui seront cités ci-après. Les radicaux alcényle peuvent être également en chaîne droite ou ramifiée.

Par ailleurs, à titre d'exemple, lorsque R' et R'' forment ensemble un hétérocycle
10 avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, ce dernier contient 1 ou 2 hétéroatomes et peut être par exemple choisi parmi pyrrolidinyle, pipéridino, morpholino, thiomorpholino, pipérazinyle, méthylpipérazinyle, imidazolidinyle, méthylimidazolidinyle. A titre d'exemple lorsque R₁ ou R° représentent hétérocyclyle, lorsque -NR'R'' et/ou R''' sont substitués par hétérocyclyle ou lorsque R''' représente
15 hétérocyclylméthyle, le radical hétérocyclyle contient 1 ou 2 hétéroatomes et peut être par exemple choisi parmi pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, thiényle, furyle, imidazolyle, éventuellement substitués ou parmi les hétérocycles cités ci-dessus à titre préférentiel pour -NR'R''.

Parmi les streptogramines connues, la pristinamycine (RP 7293), antibactérien
20 d'origine naturelle produit par *Streptomyces pristinaespiralis* a été isolée pour la première fois en 1955. La pristinamycine commercialisée sous le nom de Pyostacine[®] est constituée principalement de pristinamycine IA associée à la pristinamycine IIA.

Un autre antibactérien de la classe des streptogramines : la virginiamycine, a été
25 préparé à partir de *Streptomyces virginiae*, ATCC 13161 [Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955)]. La virginiamycine (Staphylomycine[®]) est constituée principalement de facteur S associé au facteur M₁.

Des dérivés hémisynthétiques de streptogramines représentés par la structure :

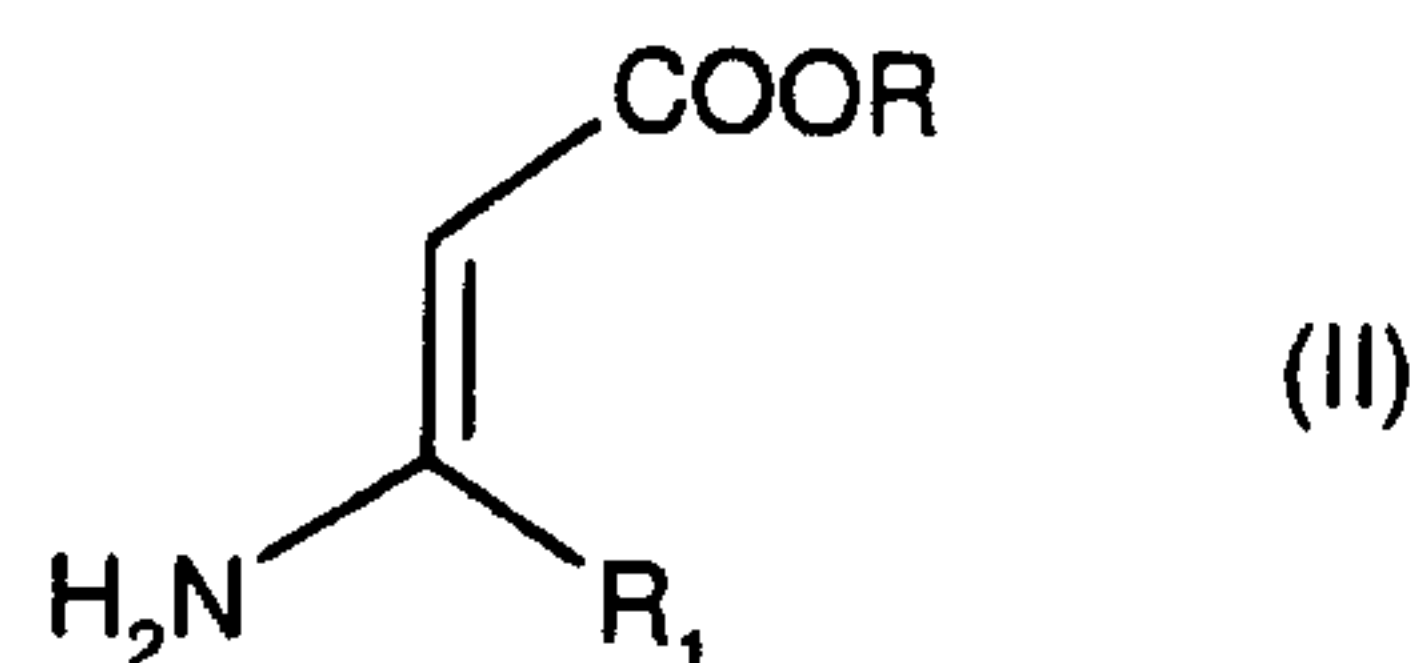


dans laquelle,

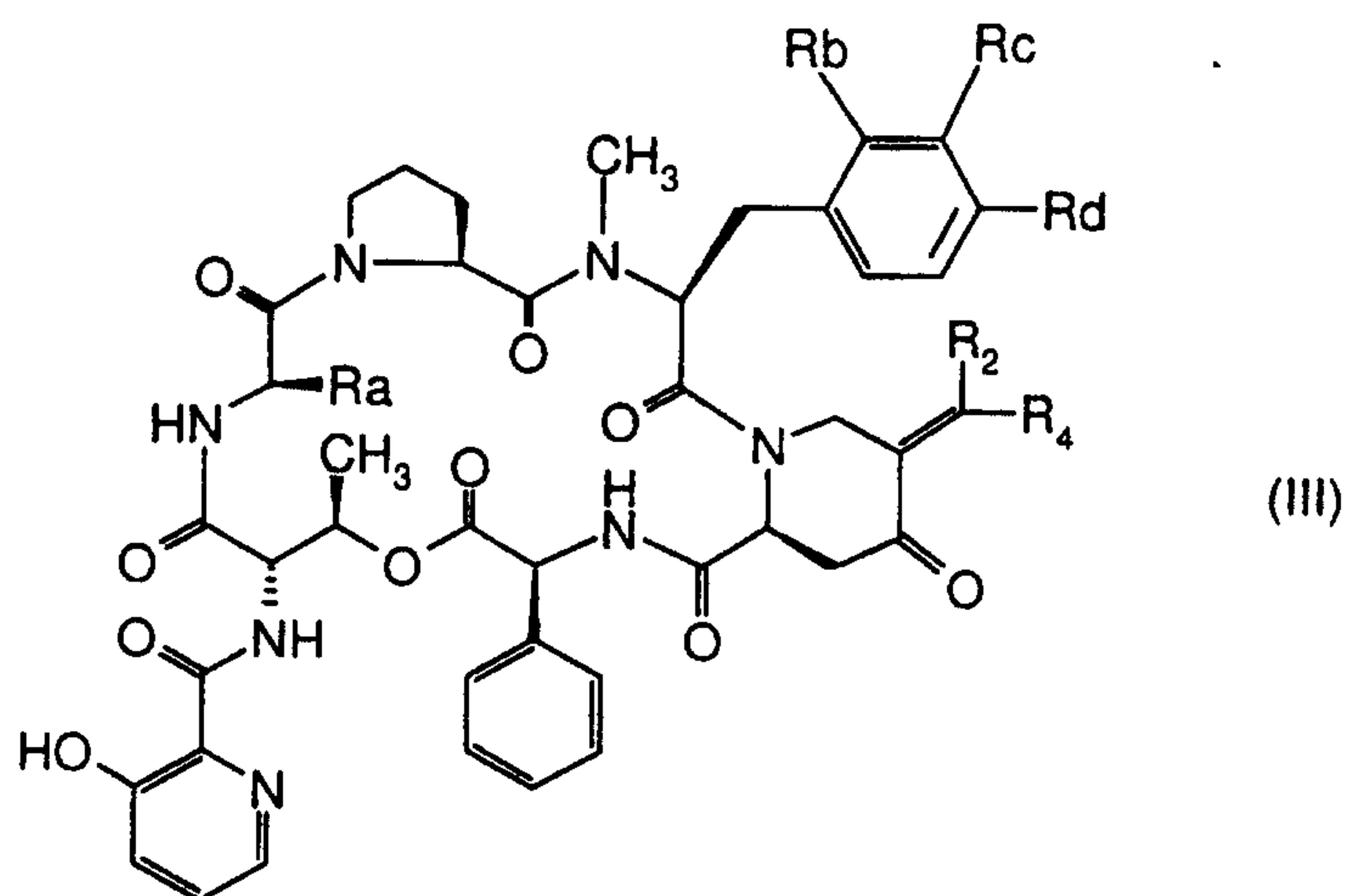
- Ra est un radical de structure $-\text{CH}_2\text{R}'\text{a}$ pour lequel R'a est un radical du type hétérocyclylthio pouvant être substitué ou bien représente un radical de structure $=\text{CHR}'\text{a}$ pour lequel R'a est un radical alcoylamino, alcoyloxy ou alcoylthio substitués, ou un radical du type hétérocyclylamino, hétérocyclyoxy, hétérocyclylthio pouvant être substitués, Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical diméthylamino, ou bien
- Ra est un atome d'hydrogène et Rb est hydrogène ou méthyle, Rc et Rd sont hydrogène ou divers substituants
- ont été décrits dans les brevets ou demandes de brevet EP 133097, EP 248703, EP 770132 et EP 772630. Associés à une composante hémisynthétique du groupe A des streptogramines, ils manifestent une synergie d'action et sont utilisables comme agents antibactériens soit par voie injectable seulement, soit uniquement par voie orale.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) sont particulièrement intéressants du fait de leur activité puissante à la fois par voie orale et parentérale ce qui leur apporte un avantage indéniable dans le cas notamment de traitements d'infections graves, en milieu hospitalier par voie injectable, suivis d'un traitement ambulatoire par voie orale plus facile à administrer aux patients. Ainsi le praticien ne se trouve plus dans l'obligation de changer le patient de médicament entre la fin du traitement hospitalier et la fin globale du traitement.

Selon l'invention les dérivés de streptogramine pour lesquels Y est un radical $=CR_3-$ et R_3 est autre qu'un radical alcoyle, peuvent être préparés par action d'un énamino ester de formule générale :



- 5 dans laquelle R_1 est défini comme précédemment et R représente le reste d'un ester facilement hydrolysable ou un radical alcoyle, sur le dérivé de 5δ-méthylène pristinamycine correspondant, de formule générale :



- dans laquelle R_a , R_b , R_c et R_d sont définis comme précédemment, R_2 est défini
 10 comme précédemment et R_4 est un atome d'hydrogène, ou R_2 représente un atome d'hydrogène et R_4 est un atome d'hydrogène ou un radical dialcoylamino, suivie le cas échéant de la transformation de l'ester obtenu en un acide, puis éventuellement de sa décarboxylation, ou de la transformation de l'acide en un radical carbamoyle selon le dérivé de formule générale (I) souhaité, et/ou suivie le cas échéant de la
 15 transformation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R_1 est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R_1 est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyle ou $-CONR'R''$ et/ou suivie éventuellement de la mono N-déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R_d est un radical

diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement suivie de la transformation en un sel lorsqu'ils existent.

On entend par reste d'un ester facilement hydrolysable, par exemple et à titre non limitatif, le reste de l'ester benzylique, méthylique, triméthylsilyléthylique, éthylique,
5 allylique, t.butylique.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un alcool par exemple (méthanol, éthanol notamment), à une température comprise entre 40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

La transformation en acide, en amide, ou la décarboxylation pour obtenir un dérivé
10 dans lequel R_3 est carboxy, carbamoyle de structure $-CO-NR'R''$ ou un atome d'hydrogène, s'effectuent selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule et plus particulièrement selon les méthodes citées ci-après dans les exemples.

Notamment, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de pristinamycine de formule
15 générale (I) pour lequel R_3 est un radical carboxy, on prépare avantageusement l'ester benzylique. L'hydrolyse des esters s'effectue selon les méthodes connues qui n'altèrent pas le reste de la molécule, par exemple les méthodes mentionnées par T.W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in Organic Chemistry,
20 Plenum Press (1973). A titre d'exemple, le reste de l'ester benzylique peut être hydrolysé par traitement par le 1,4-cyclohexadiène en présence d'hydroxyde de palladium sur charbon, en milieu alcoolique (méthanol, éthanol par exemple), à une température comprise entre 0 et 60°C.

Lorsque l'on veut préparer un dérivé de formule générale (I) pour lequel R_3 est
25 $-CO-NR'R''$, le produit de formule générale (I) obtenu pour lequel R_3 est carboxy est traité selon les méthodes habituelles de transformation des acides en amides, qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation (carbodiimide par

exemple) à une température comprise entre 0 et 60°C, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), un amide (diméthylformamide, N-méthylpyrrolidone par exemple).

Lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_3 est un atome d'hydrogène, le produit pour lequel R_3 est carboxy est 5 décarboxylé selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut opérer selon la méthode décrite par Barton, Tetrahedron, 44(17), 5479-86 (1988), par formation de l'ester de N-hydroxypyridine-2-thione, puis photolyse en présence de tertbutylthiol par exemple.

- 10 La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_d est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 821697 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.
- 15 La transformation du radical R_1 = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).

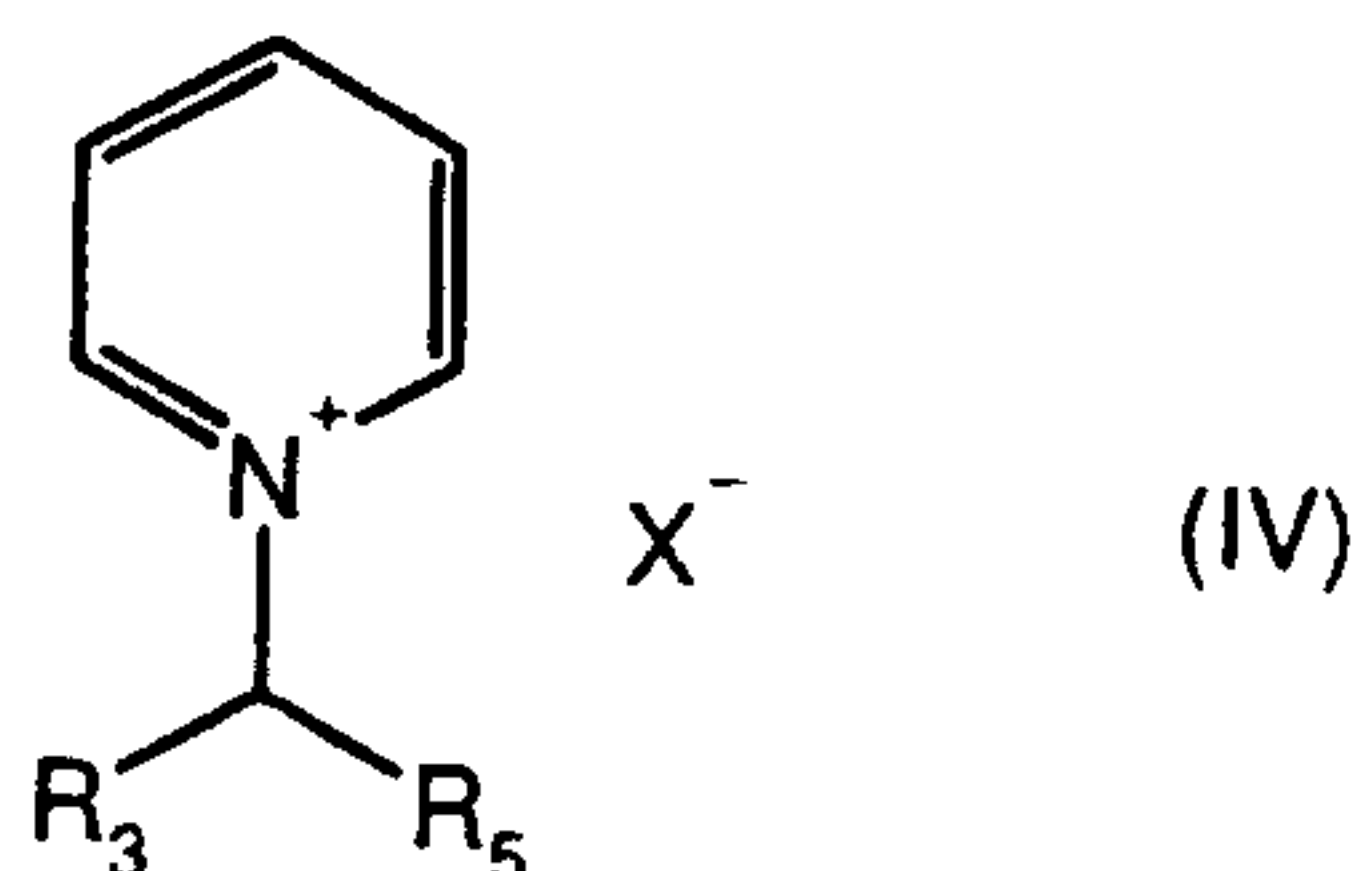
La transformation du radical R_1 = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut 20 employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical alcoyloxy-carbonyl s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411, Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

- 25 La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical carbamoyl de structure -CO-NR'R'' s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence

d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique : M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York - Tokyo (1984).

Selon l'invention les dérivés de streptogramine de formule générale (I) pour lesquels
 5 Y est un radical $=CR_3-$ et R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, peuvent être préparés par action d'un sel de pyridinium de formule générale :



dans laquelle R_3 est défini comme ci-dessus, R_5 est le reste d'une cétone $R_1-\text{CO}-$ pour lequel R_1 est défini comme ci-dessus à l'exception de représenter un radical $-\text{NR}'\text{R}''$,
 10 ou représente éventuellement un radical hydroxy protégé ou un radical nitrophényle ou bien R_5 représente le radical cyano pour obtenir un dérivé de streptogramine pour lequel R_1 est un radical amino, et X^- est un anion, sur le dérivé de méthylène-5 δ pristinamycine correspondant, de formule générale (III) dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène et Ra , Rb , Rc , Rd et R_2 sont définis comme précédemment suivie
 15 éventuellement de la libération du radical hydroxy ou le cas échéant de la réduction du radical nitrophényle pour obtenir un dérivé pour lequel R_1 est un radical aminophényle, ou suivie éventuellement de l'action d'une amine de formule générale $\text{HNR}'\text{R}''$ sur le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_1 est halogénométhyle, pour obtenir le dérivé correspondant pour lequel R_1 est un radical
 20 $-\text{CH}_2\text{NR}'\text{R}''$, ou suivie le cas échéant de la transformation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R_1 est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R_1 est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyle ou $-\text{CONR}'\text{R}''$ et/ou éventuellement de la mono N-déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour
 25 lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement suivie de la transformation en un sel, lorsqu'ils existent.

A titre non limitatif, l'anion X^- représente avantageusement un anion halogénure (bromure, chlorure ou iodure par exemple).

La réaction s'effectue généralement en présence d'un sel d'ammonium (acétate d'ammonium par exemple), dans un solvant tel qu'un alcool (méthanol, éthanol par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), un ester (acétate d'éthyle par exemple)
5 ou une cétone (acétone par exemple), à une température comprise entre 40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Lorsque le radical R_1 contient un substituant hydroxy, il est préférable de protéger préalablement ce radical selon les méthodes qui n'altèrent pas le reste de la molécule.
10 La protection et la déprotection du radical hydroxy s'effectue selon les méthodes habituelles. Par exemple la protection est effectuée par un radical acétyle ou par tout autre groupement protecteur d'hydroxy dont la mise en place et l'élimination sont mentionnées par exemple par T.W. Greene Protective Groups in Organic Synthesis, A. Wiley - Interscience Publication (1981), ou par Mc Omie, Protective Groups in
15 Organic Chemistry, Plenum Press (1973).

Lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel R_1 est aminophényle, il est préférable de préparer le dérivé nitrophényle correspondant, puis d'effectuer la réduction du radical nitro du dérivé obtenu. Notamment, on peut opérer par réduction en milieu acide (acide chlorhydrique) en présence de fer.

20 Lorsque l'on veut obtenir le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_1 est un radical $-CH_2NR'R''$, on fait agir une amine $HNR'R''$ sur le dérivé correspondant de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_1 est halogénométhyle, en opérant en présence d'une amine tertiaire (triéthylamine, diisopropyléthylamine par exemple) ou d'un excès de l'amine, dans un solvant
25 organique tel qu'un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un alcool (méthanol par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple) ou le diméthylsulfoxyde à une température comprise entre 40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

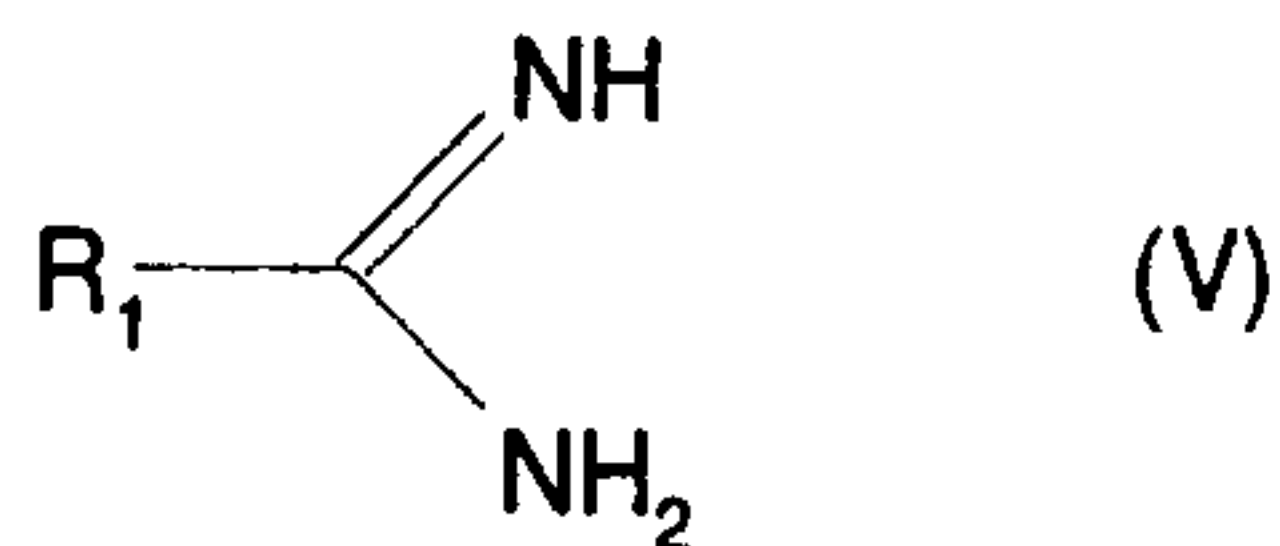
La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel Rd est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 821697. La transformation du radical R_1 = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie
 5 avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).

La transformation du radical R_1 = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical alcoyloxy-carbonyle
 10 s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411, Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical carbamoyle de structure -CO-NR'R'' s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la
 15 molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique : M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York - Tokyo (1984).

Selon l'invention les dérivés de streptogramine de formule générale (I) pour lesquels
 20 Y est un atome d'azote, peuvent être préparés par action d'un sel d'une amidine ou d'un dérivé de l'isourée ou de l'isothiourée de formule générale :



dans laquelle R_1 est défini comme pour la formule générale (I), à l'exception de représenter un radical XR° pour lequel X est sulfonyle ou sulfinyle, ou un radical
 25 $\text{NR}'\text{R}''$ autre qu'amino, sur un dérivé de streptogramine de formule générale (III) pour lequel R_4 est dialcoylamino, puis pour obtenir un dérivé de streptogramine de

formule générale (I) pour lequel R_1 est un radical XR° pour lequel X est sulfonyle ou sulfinyle, oxydation du dérivé correspondant pour lequel X est un atome de soufre, puis pour obtenir le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R_1 est un radical $NR'R''$, substitution du dérivé sulfonyle obtenu par action de l'amine correspondante $HNR'R''$ et/ou éventuellement pour obtenir un dérivé pour lequel R_d est méthylamino, déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R_d est un radical diméthylamino, puis éventuellement transformation en un sel, lorsqu'ils existent.

La réaction du dérivé de formule générale (V) s'effectue généralement dans un solvant organique comme un amide (diméthylformamide, diméthylacétamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple), en présence d'une base comme notamment une amine tertiaire (diisopropyléthylamine, triéthylamine par exemple) ou un bicarbonate alcalin (bicarbonate de sodium ou de potassium par exemple), à une température comprise entre 50 et 100°C. La réaction est avantageusement mise en oeuvre au moyen du chlorhydrate, du sulfate ou de l'hydrogénosulfate du dérivé de formule générale (V).

L'oxydation en dérivé sulfinyle ou sulfonyle s'effectue respectivement par traitement par 1 ou 2 équivalents d'Oxone® en milieu acide (par exemple acide sulfurique 0,1 à 2N, de préférence 0,5 à 1N), à une température comprise entre -60 et 60°C, dans un solvant tel qu'un alcool (méthanol, éthanol, i-propanol par exemple). Selon le produit préparé, il peut être éventuellement nécessaire de faire suivre l'opération d'oxydation d'un traitement réducteur de N-oxydes par toute méthode connue et spécifique, qui n'altère pas le reste de la molécule. Notamment il est possible d'opérer par chauffage en présence de fer dans l'acide acétique, ou par traitement par le bisulfite de sodium.

L'opération subséquente de substitution par une amine peut être effectuée par action de l'amine correspondante de formule $HNR'R''$, soit en excès, soit en présence d'une base telle que par exemple un bicarbonate alcalin (bicarbonate de sodium ou de potassium par exemple), en opérant à une température comprise entre 20 et 100°C,

dans un solvant organique comme un amide (diméthylformamide, diméthylacétamide par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple).

La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel Rd est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la
5 demande de brevet EP 821697.

La transformation du radical R_1 = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).

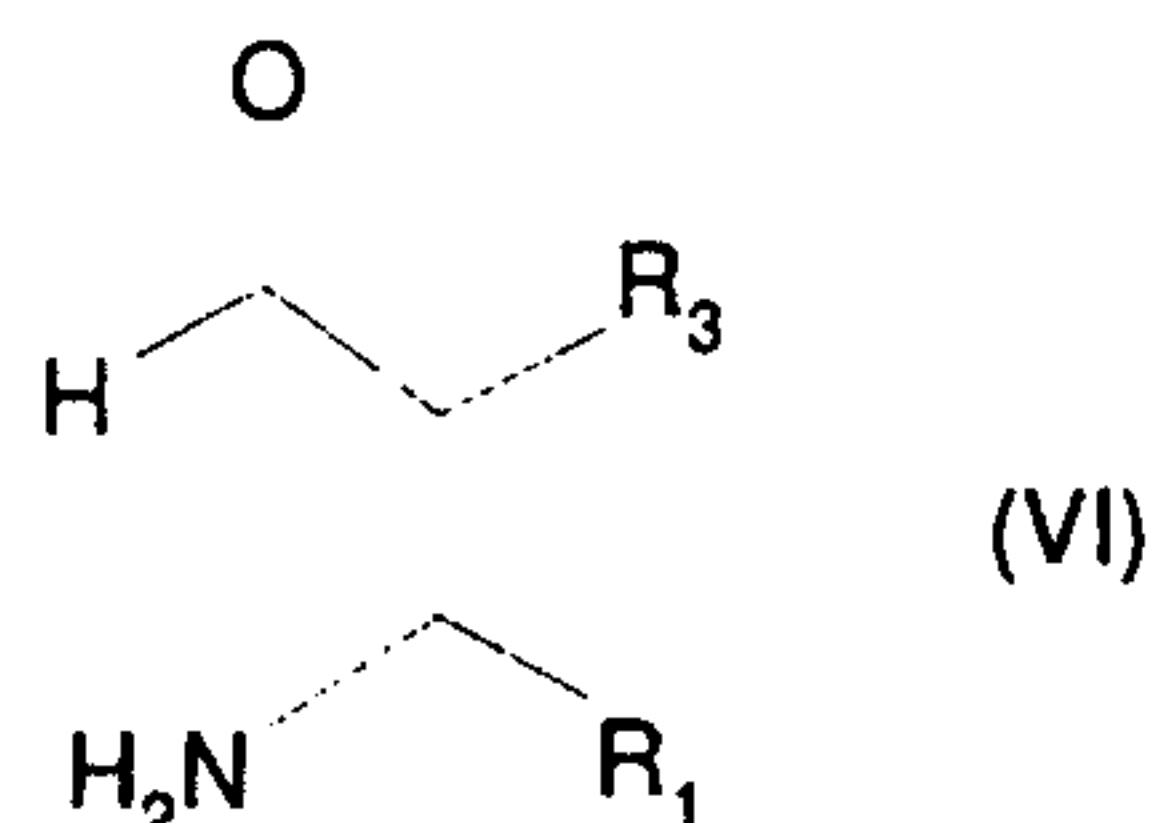
La transformation du radical R_1 = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les
10 méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical alcoyloxy-carbonyl s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411,
15 Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

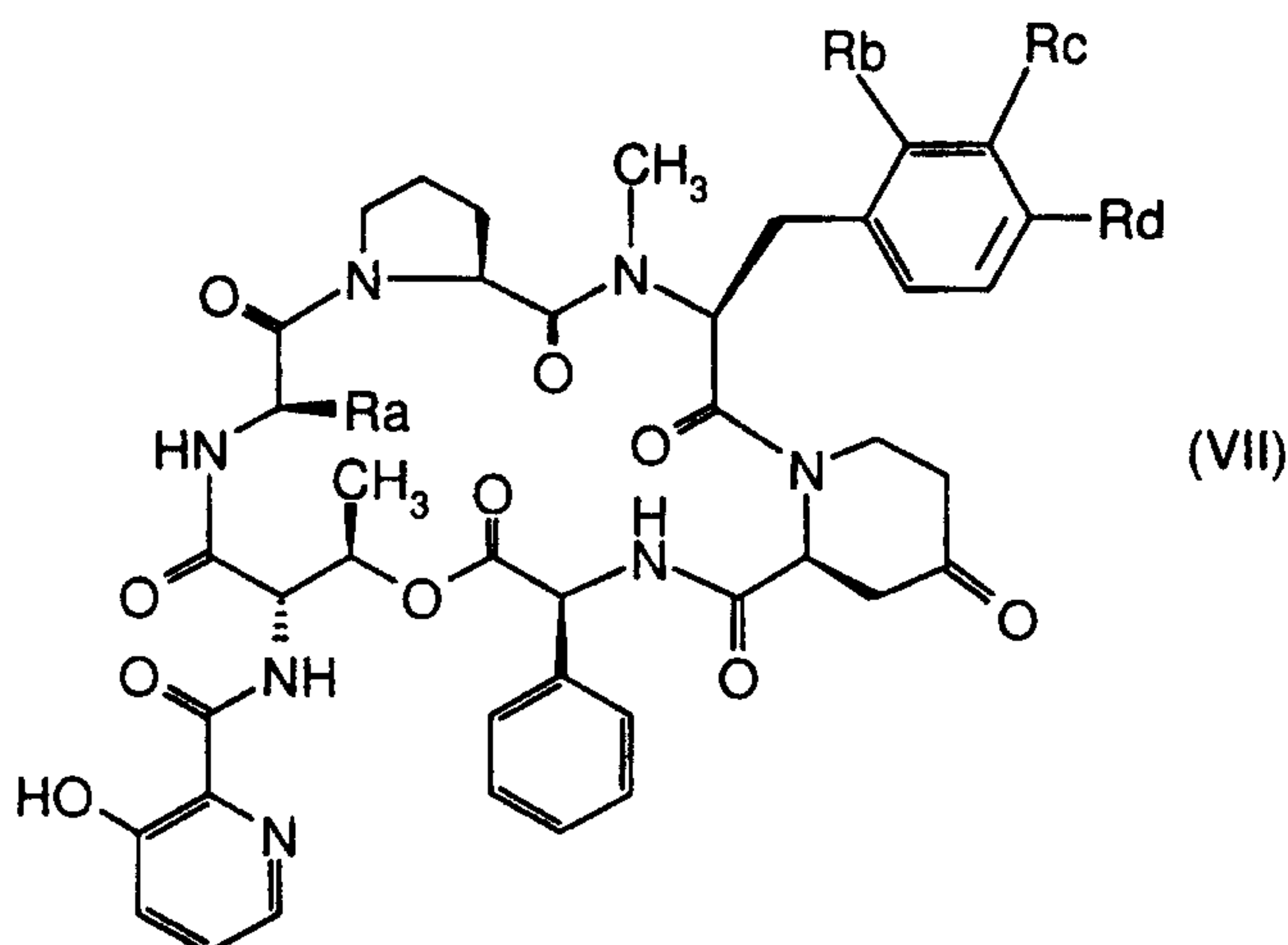
La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical carbamoyl de structure -CO-NR'R'' s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique :
20 M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York - Tokyo (1984).

Selon l'invention les dérivés de streptogramine de formule générale (I) pour lesquels Y est un radical =CR₃-, R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, halogénométhyle,
25 hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, alcoylsulfinylméthyle, alcoylsulfonylméthyle, ou -(CH₂)_nNR'R'', ou bien lorsque R₃ est un atome d'hydrogène, pour lesquels R_1 est formyle, carboxy, alcoyloxy-carbonyl, ou

-CONR'R'' tels que définis précédemment et R₂ est un atome d'hydrogène, peuvent également être préparés par action de la formyl énamine de formule générale :



dans laquelle R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, hydroxyméthyle, alcoyloxy-méthyle, alcoylthiométhyle, ou -(CH₂)_nNR'R'' et R₃ est défini comme précédemment à l'exception de représenter carboxy, sur un dérivé de streptogramine de formule générale :



10 dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme précédemment, suivie le cas échéant de la transformation du dérivé pour lequel R₃ est amide ou ester en un dérivé pour lequel R₃ est carboxy et/ou suivie le cas échéant de l'oxydation du dérivé pour lequel R₁ est alcoylthiométhyle en un dérivé pour lequel R₁ est alcoylsulfinylméthyle ou alcoylsulfonylméthyle, ou suivie le cas échéant de la transformation du dérivé pour

15 lequel R₁ est un radical hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R₁ est halogénométhyle, puis le cas échéant de la transformation du dérivé pour lequel R₁ est halogénométhyle en un dérivé pour lequel R₁ est -CH₂NR'R'', ou suivie le cas échéant de la transformation du dérivé de formule générale (I) pour lequel R₁ est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R₁ est un radical formyle, puis le cas

échéant carboxy, alcoyloxy-carbonyle et/ou -CONR'R'', et/ou éventuellement de la mono N-déméthylation du dérivé de formule générale (I) pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement suivie de la transformation en un sel, lorsqu'ils existent.

- 5 La réaction est mise en oeuvre dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel, en présence d'un donneur d'ammoniac comme par exemple l'acétate d'ammonium.

10 L'oxydation du radical alcoylthiométhyle en un radical alcoylsulfinylméthyle ou alcoylsulfonylméthyle s'effectue dans les conditions décrites précédemment, par traitement par l'Oxone®.

15 L'obtention d'un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R₁ est halogénométhyle à partir d'un dérivé pour lequel R₁ est hydroxyméthyle s'effectue selon les méthodes habituelles. Notamment par action d'un agent d'halogénéation comme par exemple le chlorure de thionyle.

La réaction d'une amine HNR'R'' sur le dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel R₁ est halogénométhyle, s'effectue comme décrit précédemment.

20 La transformation du radical R₁ = hydroxyméthyle en un radical formyle peut s'effectuer par action de l'oxyde de sélénium par analogie avec J. Korean Chem. Soc., 38(7), 537-8 (1994).

La transformation du radical R₁ = formyle en un radical carboxy s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. Notamment on peut employer l'oxyde d'argent comme décrit dans Heterocycles 32(10), 1933-40 (1991).

25 La transformation du radical R₁ = carboxy en un radical alcoyloxy-carbonyle s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule.

Notamment comme décrit dans The Chemistry of Acid Derivatives, Part I, page 411, Ed. S. Patai, John Wiley & Sons (1979).

La transformation du radical R_1 = carboxy en un radical carbamoyle de structure -CO-NR'R'' s'effectue selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la
5 molécule. Notamment on fait réagir l'amine correspondante sur l'acide en présence d'un agent de condensation selon les méthodes classiques de la chimie peptidique : M. Bodanszky, Principles of Peptides Synthesis, Springer Verlag, Berlin - Heidelberg - New-York - Tokyo (1984). La transformation directe du radical R_1 = formyle en un radical carbamoyle, peut être effectuée comme décrit dans les exemples.

10 La mono N-déméthylation du dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel Rd est diméthylamino peut être effectuée selon la méthode décrite dans la demande de brevet EP 821697.

Les énaminos esters de formule générale (II) sont soit commerciaux, soit peuvent être préparés selon ou par analogie avec les méthodes décrites dans Tetrahedron Letters,
15 38(3), 443-6 (1997) et FR 2216270.

Les dérivés de méthylène-5 δ pristinamycine de formule générale (III) pour lesquels Ra est un radical méthyle, ou pour lesquels Ra est un radical éthyle mais Rb, Rc et Rd n'ont pas simultanément les définitions : « Rb et Rc représentent hydrogène et Rd représente hydrogène ou diméthylamino », peuvent être préparés à partir de la
20 pristinamycine IC, de la virginiamycine S4, de la vernamycine B δ , de la pristinamycine IB, ou à partir de leurs dérivés ou analogues de formule générale (VII) dans laquelle Ra est défini comme ci-dessus et les substituants Rb, Rc et Rd sont soit définis comme dans la formule générale (I) en 1), à l'exception de représenter simultanément Rb = Rc = hydrogène et Rd = hydrogène ou diméthylamino, lorsque
25 Ra est éthyle, soit sont définis comme pour la formule générale (I) en 2) à 7), en opérant par analogie avec les méthodes décrites dans les demandes européennes EP 133097 ou EP 133098 ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.

Les sels de pyridinium de formule générale (IV) sont préparés selon ou par analogie avec la méthode décrite par F. Kröhnke, Synthesis, (1976) 1-24, ou selon ou par analogie avec les méthodes décrites ci-après dans les exemples.

Les amidines de formule (V) sont soit commerciales soit préparées selon ou par analogie avec la méthode décrite par S. Patai, The Chemistry of amidines and Imidates, Interscience Publication, J. Wiley & Sons, Chap. 7, p. 283 (1975).

Les formyl énamines de formule générale (VI) peuvent être préparés par analogie avec les méthodes décrites dans J. Chem. Soc., Perkin trans I, 9, 2103 (1984).

Les produits de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 1) sont des streptogramines naturelles du groupe B.

Les composantes naturelles des streptogramines du groupe B leur préparation et leur séparation est effectuée par fermentation et isolement des constituants à partir du mout de fermentation selon ou par analogie avec la méthode décrite par J. Preud'homme et coll., Bull. Soc. Chim. Fr., vol. 2, 585 (1968) ou selon Antibiotics and Chemotherapy, 5, 632 (1955).

Dans Streptogramine als Modelsysteme für den Kationentransport durch Membranen, Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Georg-August Universität zu Göttingen, Göttingen 1979, dans Antibiotics III, 521 (1975) et dans Antibiotics of the virginiamycin family, Inhibitors which contain synergistic components, C. Cocito, Microbiological Reviews, 145-98 (1979) sont également décrites des composantes du groupe B des streptogramines..

Alternativement la préparation des composantes naturelles du groupe B peut être effectuée par fermentation spécifique, comme décrit dans la demande de brevet FR 2 689 518.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 3) sont préparés comme décrit dans la demande européenne EP 772630.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 4) à 7) sont préparés comme décrit dans la demande européenne EP 770132.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb et Rc sont définis comme pour la formule générale (I) en 5) et Rd est alcoylsulfinyle ou alcoylsulfonyle peuvent être préparées par oxydation du produit correspondant pour lequel Rd est alcoylthio.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 2) peuvent être préparés à partir de la pristinamycine IB (Ra = éthyle) ou de la vernamycine Bδ (Ra = méthyle) ou d'un dérivé de streptogramine de formule générale (I) pour lequel Ra, Rb, et Rc sont défini comme en 3) et Rd est -NHCH₃, par action d'un dérivé halogéné de formule générale :



dans laquelle R''' est défini comme pour la formule générale (I) en 2) et X est un atome d'iode, de brome ou de chlore, suivie, le cas échéant, de la chloration ou de la bromation du produit obtenu, lorsque l'on veut obtenir un dérivé pour lequel Rc est un atome de chlore ou de brome, après être partis de la pristinamycine IB ou de la vernamycine Bδ.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple), un solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane par exemple), un mélange alcool (méthanol, éthanol par exemple) / solvant chloré, un nitrile (acétonitrile par exemple), dans le diméthylsulfoxyde ou la N-méthylpyrrolidone, à une température comprise entre 20 et 100°C, éventuellement en présence d'iodure de sodium ou d'un bicarbonate alcalin (sodium ou potassium). De préférence on opère sous azote. Il est entendu que lorsque le radical R''' contient un radical amino, il est préférable de protéger ce radical préalablement à la réaction. La

protection et la déprotection s'effectuent selon les méthodes indiquées dans les références citées précédemment.

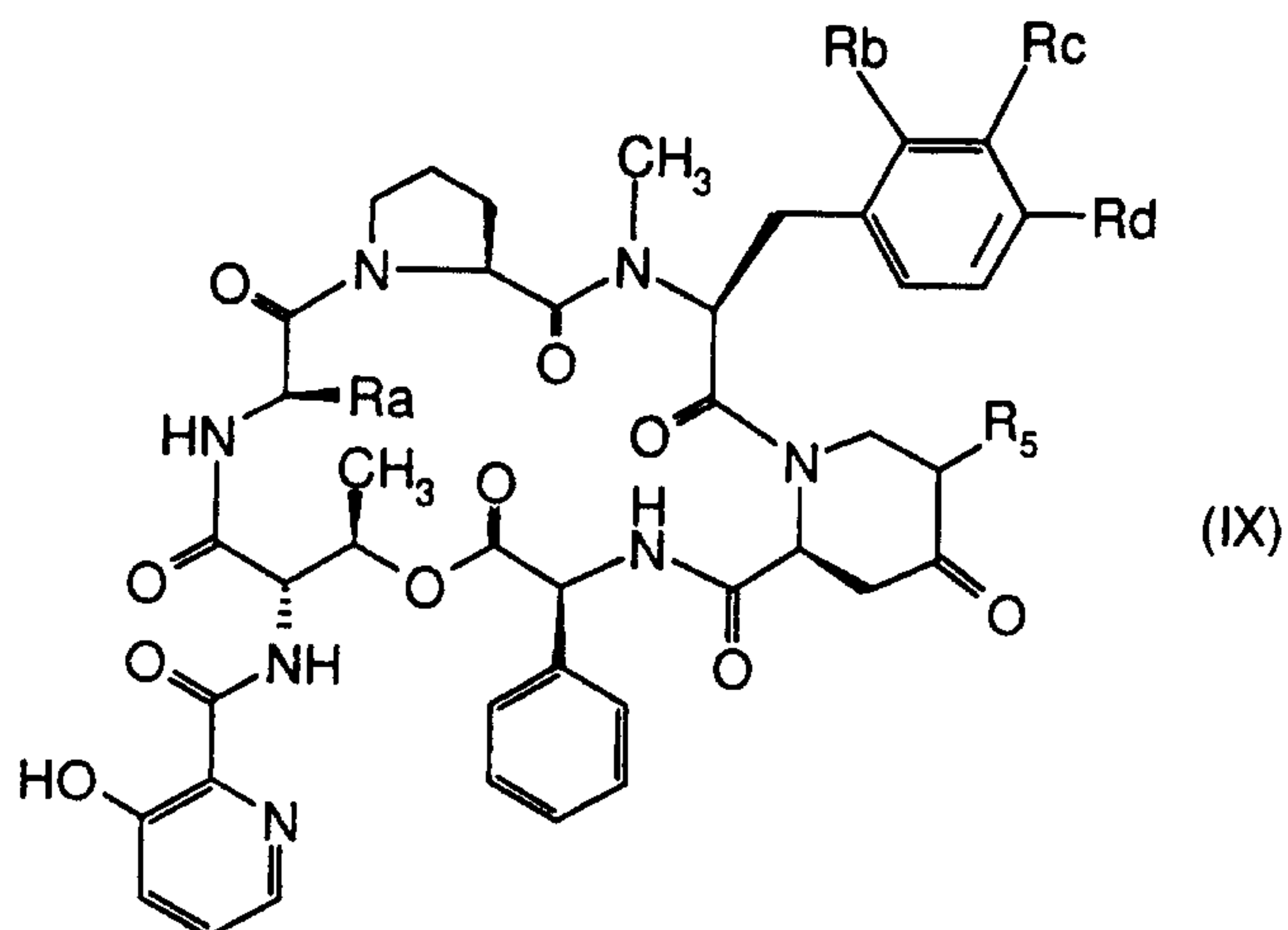
Le cas échéant, l'halogénéation s'effectue avantageusement par un N-halosuccinimide, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (dichlorométhane, chloroforme par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple), à une température comprise entre 20 et 80°C.

Selon une autre alternative, les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra et Rb sont définis comme pour la formule générale (I), Rc est un atome d'hydrogène et Rd est un radical cyanométhyl méthyl amino ou alcoyloxy-carbonylméthyl méthyl amino, peuvent être également préparés à partir de la pristinamycine IA (Ra = éthyle) ou de la pristinamycine IC (Ra = méthyle), par action d'un dérivé halogéné de formule générale (VIII) dans laquelle R''' représente cyanométhyle ou alcoyloxy-carbonylméthyle.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide par exemple) à une température comprise entre 70 et 100°C. De préférence on opère sous azote.

Les dérivés de streptogramines de formule générale (III) pour lesquels Ra est un radical méthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) ou pour lesquels Ra est un radical éthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) en 2) à 7) ainsi que les dérivés de streptogramine de formule générale (VII) pour lesquels Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 2), à l'exception pour R''' de représenter éthyle si Rb et Rc sont hydrogène, sont des produits nouveaux.

L'ensemble de ces produits intermédiaires nouveaux peut être représenté par la formule générale :



dans laquelle Ra est un radical méthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) ou Ra est un radical éthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la formule générale (I) en 2) à 7) et R₅ représente un radical méthylényle
5 disubstitué de structure $\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \diagup \\ \text{C} \\ \diagdown \\ \text{R}_2 \end{array}$ pour lequel R₂ et R₄ sont définis comme précédemment, ou bien dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la formule générale (I) en 2), à l'exception pour R''' de représenter éthyle si Rb et Rc sont hydrogène, et R₅ est un atome d'hydrogène.

Il est entendu que les produits de formule générale (IX) entrent aussi dans le cadre de
la présente invention.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (I) ou (IX) peuvent être purifiés le cas échéant par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Certains des dérivés de streptogramine de formule générale (I) peuvent être transformés à l'état de sels d'addition avec les acides, par les méthodes connues. Il est entendu que ces sels lorsqu'ils existent entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

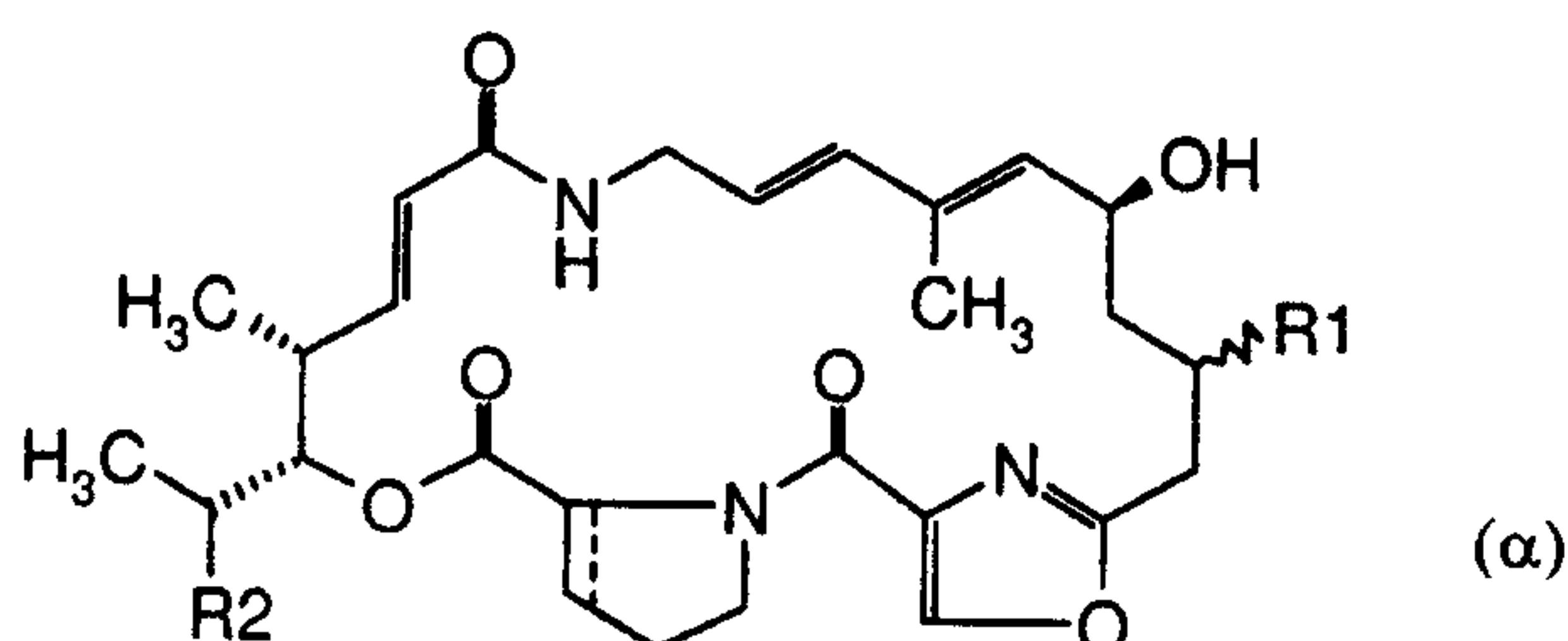
Comme exemples de sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, peuvent être cités les sels formés avec les acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou avec les acides organiques

(succinates, fumarates, tartrates, acétates, propionates, maléates, citrates, méthanesulfonates, éthanesulfonates, phénylsulfonates, p.toluènesulfonates, iséthionates, naphtylsulfonates ou camphorsulfonates, ou avec des dérivés de substitution de ces composés).

- 5 Les dérivés portant un substituant carboxy peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine, sur un produit selon l'invention, dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau, ou par
- 10 réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de la solution, il est séparé par filtration, décantation ou lyophilisation. Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases
- 15 azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine).
- 20 Les dérivés de streptogramine selon la présente invention présentent des propriétés antibactériennes et des propriétés synergisantes de l'activité antibactérienne des dérivés de streptogramine du groupe A. Ils sont particulièrement intéressants du fait de leur activité seuls ou associés à des composantes du groupe A des streptogramines et surtout du fait de leur activité à la fois par voie orale et parentérale ce qui ouvre la
- 25 voie à un traitement relai ambulatoire sans modifier la nature du médicament.

Lorsqu'ils sont associés avec une composante ou un dérivé du groupe A des streptogramines, ces derniers peuvent être notamment choisis selon que l'on désire obtenir une forme administrable par voie orale ou parentérale, parmi les composantes naturelles : pristinamycine IIA, pristinamycine IIB, pristinamycine IIC,

pristinamycine IID, pristinamycine IIE, pristinamycine IIF, pristinamycine IIG ou parmi des dérivés d'hémisynthèse tels que décrits dans les brevets ou demandes de brevet US 4590004 et EP 191662 ou encore parmi les dérivés d'hémisynthèse de formule générale :



dans laquelle R_1 est un radical $-NR'R''$ pour lequel R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R'' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou $-OR'''$, R''' étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou $-NR_3R_4$, R_3 et R_4 pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et la liaison $\equiv$ représente une liaison simple ou une liaison double, ainsi que leurs sels.

Il est entendu que les associations des dérivés selon l'invention et des streptogramines du groupe A entrent également dans le cadre de la présente invention.

In vitro, associés à la pristinamycine IIB, les produits de formule générale (I), selon l'invention, se sont montrés actifs à des concentrations comprises entre 0,25 et 16 mg/l sur *Staphylococcus aureus* 209P. In vivo, sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP 8203, les dérivés de streptogramine de formule générale (I) se sont montrés actifs à des doses comprises entre 15 et 150 mg/kg, par voie orale, associés à la pristinamycine IIB et entre 5 et 150 mg/kg, par voie sous cutanée, associés à la dalfopriline (DC_{50}), [associations 30/70].

Enfin, les produits selon l'invention sont particulièrement intéressants du fait de la faible toxicité observée dans le modèle de septicémie à *Staphylococcus aureus*

IP 8203 chez la souris. L'ensemble des produits, en association 30/70 avec une composante du groupe A, se sont révélés atoxiques à l'exception de quelques uns d'entre eux pour lesquels une faible mortalité a été observée à la dose maximale administrée de 300 mg/kg par voie orale ou sous cutanée, en 2 administrations à 5 heures d'intervalle.

Certains des produits intermédiaires définis par la formule générale (IX) présentent également des propriétés antibactériennes, notamment le sous groupe des dérivés de streptogramine de formule générale (VII). In vivo, sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* IP 8203, ils se sont montrés actifs par voie orale associés à la pristinamycine IIB (associations 30/70) à des doses comprises entre 25 et 150 mg/kg.

D'un intérêt particulier sont les produits de formule générale (I) pour lesquels

Y est un atome d'azote ou un radical $=CR_3-$,

R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical $NR'R''$, R' et R'' identiques ou différents pouvant être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle (1 à 3 carbones), ou pouvant former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle de 3 à 8 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène le soufre ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle,

ou bien lorsque Y est un radical $=CR_3-$, R_1 peut être aussi halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoylthiométhyle dont la partie alcoyle est éventuellement substituée par $NR'R''$, alcoylsulfinylméthyle, alcoylsulfonylméthyle, acyloxyméthyle, cyclopropylaminométhyle ou $-(CH_2)_nNR'R''$ (n étant un entier de 1 à 4 et R' et R'' étant définis comme ci-dessus), ou bien si R_3 est un atome d'hydrogène, R_1 peut être aussi formyle ou $-CONR'R''$ pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus, ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R_1 peut être aussi un radical $-XR^\circ$ pour lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre, un radical sulfinyle ou sulfonyle, ou un

radical NH et R° est un radical alcoyle (1 à 8 carbones), hétérocyclyméthyle (3 à 8 chaînons) dont la partie hétérocyclyle est attachée au radical méthyle par un atome de carbone, ou un radical $-(CH_2)_nNR'R''$ pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus et n est un entier de 2 à 4,

5 R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),

R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical carboxy ou alcoyloxycarbonyle,

R_a est un radical méthyle ou éthyle, et

R_b , R_c et R_d ont les définitions ci-après :

- R_b et R_c sont des atomes d'hydrogène et R_d est un atome d'hydrogène ou un
10 radical méthylamino ou diméthylamino,
- R_b est un atome d'hydrogène, R_d est un radical $-NHCH_3$ ou $-N(CH_3)_2$ et R_c est un atome de chlore ou de brome.

Et parmi ces produits, plus particulièrement préférés sont les produits de formule générale (I) pour lesquels

15 Y est un atome d'azote ou un radical $=CR_3-$,

R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 3 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué par un radical amino,

ou bien lorsque Y est un radical $=CR_3-$, R_1 peut être aussi acyloxyméthyle,

20 ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R_1 peut être aussi un radical $-XR^\circ$ pour lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical NH et R° est un radical alcoyle (1 à 4 carbones) ou un radical $-(CH_2)_nNR'R''$ pour lequel R' et R'' identiques ou différents peuvent être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle (1 à 3 carbones), ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un
25 hétérocycle de 3 à 8 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène le soufre ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, et n est un entier de 2 à 4,

R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),

R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyloxycarbonyle,

R_a est un radical méthyle ou éthyle, et

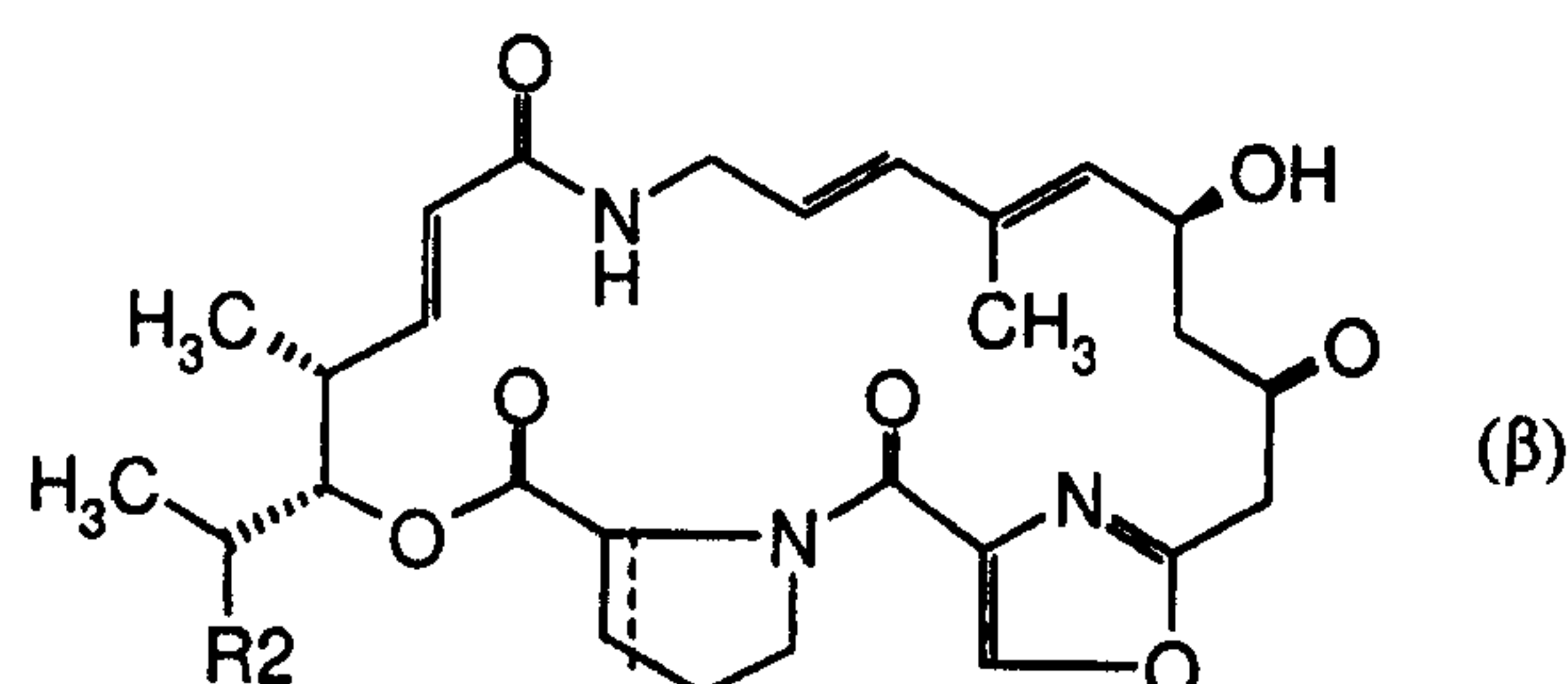
R_b , R_c et R_d ont les définitions ci-après :

- 5 • R_b et R_c sont des atomes d'hydrogène et R_d est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,
- R_b est un atome d'hydrogène, R_d est un radical $-NHCH_3$ ou $-N(CH_3)_2$ et R_c est un atome de chlore.

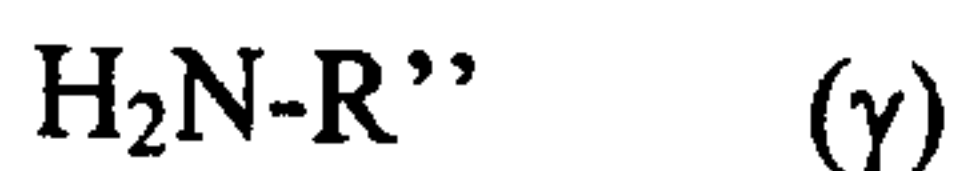
Et tout particulièrement les produits suivants :

- 10 • 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE ;
- 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE ;
- pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE ;
- 2''-éthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -dèsdiméthylamino) pristinamycine IE ;
- 15 • 4 ϵ -chloro 2''-(éthyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -dèsdiméthylamino) pristinamycine IE.

Les dérivés de streptogramine de formule générale (α) sont préparés à partir des composantes de la pristinamycine naturelle de formule générale :



- 20 dans laquelle R_2 est défini comme pour la formule générale (α), par action d'une amine de formule générale :



dans laquelle R'' est défini comme pour la formule générale (α), suivie de l'action d'un agent réducteur de l'énamine (ou de l'oxime) intermédiaire obtenue, puis, lorsque l'on veut obtenir un dérivé de streptogramine de formule générale (α) pour lequel R' est un radical méthyle, suivie d'une seconde amination réductrice, par action

du formaldéhyde ou d'un dérivé générant le formaldéhyde in situ et de la réduction de l'énamine intermédiaire.

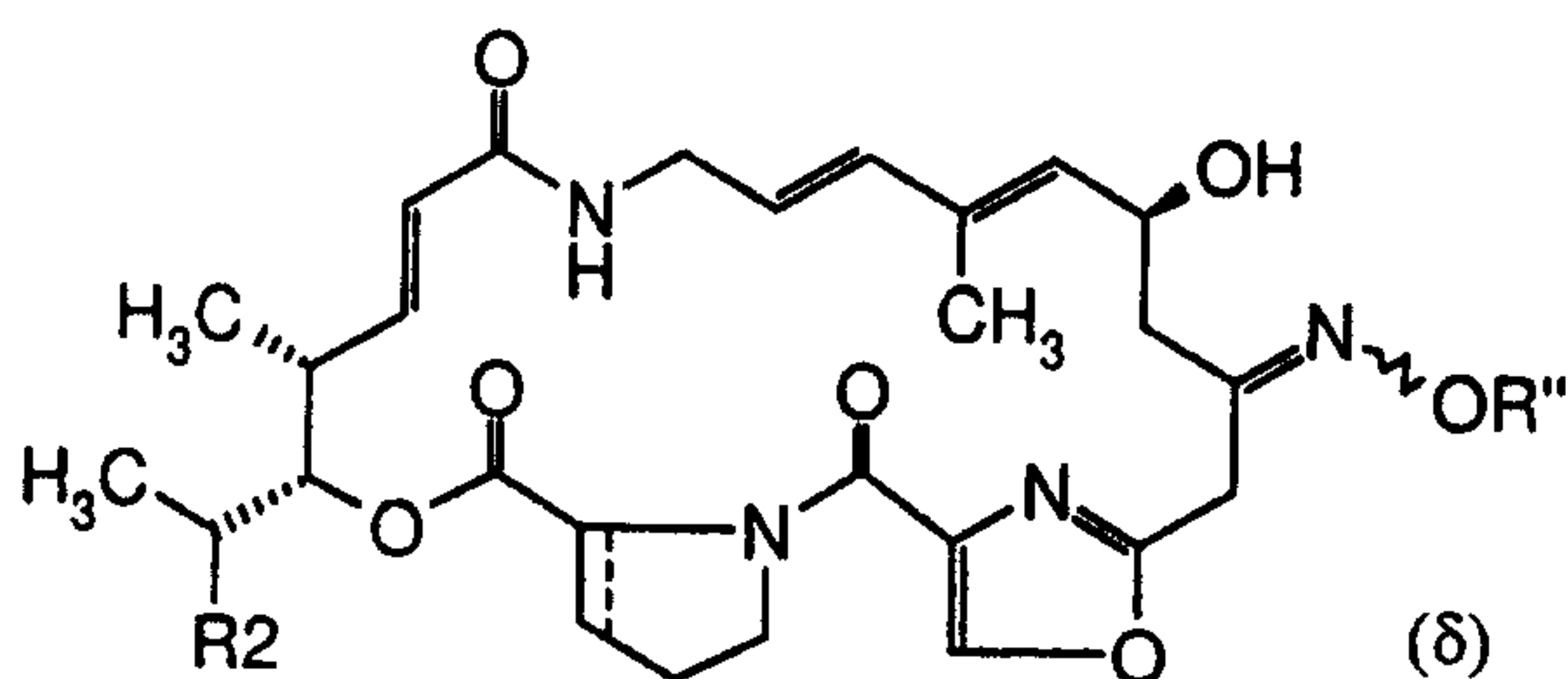
L'action de l'amine s'effectue dans un solvant organique comme un alcool (méthanol, éthanol par exemple), un solvant chloré (dichlorométhane, dichloroéthane, chloroforme par exemple), un nitrile (acétonitrile par exemple), la pyridine, à une température comprise entre 0 et 30°C, et éventuellement en présence d'un agent de

deshydratation comme par exemple le sulfate de magnésium, le sulfate de sodium ou des tamis moléculaires. De préférence on opère sous atmosphère inerte (argon par exemple). Il est également possible de faire réagir le sel de l'amine.

De préférence, pour préparer des dérivés pour lesquels la liaison --- représente une liaison double, la réaction est effectuée dans un solvant organique comme un nitrile (acétonitrile par exemple) en présence d'un acide, tel qu'un acide organique (acide acétique par exemple); dans ce cas l'addition d'un agent de deshydratation n'est pas

nécessaire.

Lorsque l'on prépare un dérivé de la streptogramine de formule générale (α) pour lequel R'' est un radical -OR''', il est possible d'isoler l'oxime intermédiaire de formule générale :



dans laquelle R₂ et R''' sont définis comme pour la formule générale (α), puis de réduire ce produit en un dérivé de formule générale (α) pour lequel R' est un atome

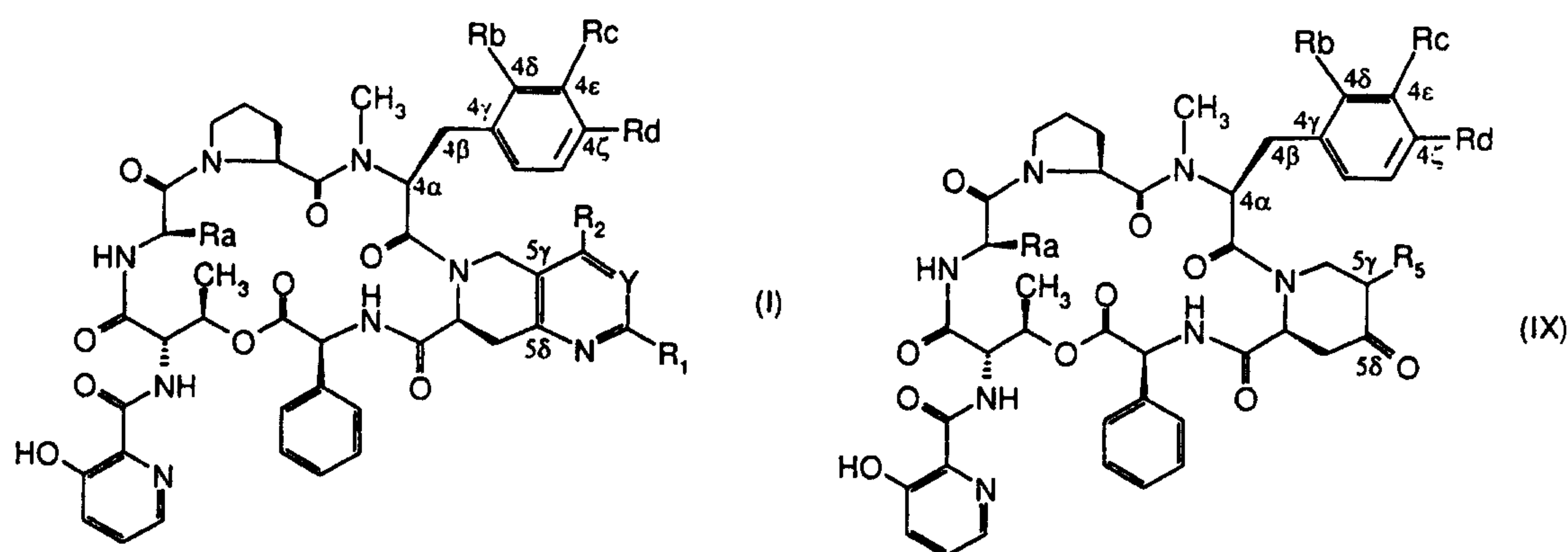
d'hydrogène, et éventuellement le mettre en oeuvre dans l'opération subséquente d'amination-réductrice.

La réduction s'effectue par action d'un agent réducteur, par exemple un borohydrure alcalin (cyanoborohydrure ou triacétoxyborohydrure de sodium par exemple) en présence d'un acide organique (acide acétique par exemple) dans un solvant organique tel que cité ci-dessus pour la réaction d'amination. Le cas échéant, l'opération subséquente d'amination réductrice, destinée à obtenir l'amine disubstituée, s'effectue dans des conditions analogues.

Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

Dans ce qui suit, les exemples A à AF illustrent la préparation des produits intermédiaires, notamment de produits de formule générale (IX). Les exemples 1 à 33 illustrent les dérivés de streptogramine de formule générale (I) selon l'invention.

Dans les exemples qui suivent, les spectres de RMN ont été étudiés dans le deutérochloroforme, la nomenclature utilisée est celle de J.O. Anteunis et coll., Eur. Biochem., 58, 259 (1975) et notamment :



Les chromatographies sur colonne sont réalisées, sauf exception mentionnée, sous pression atmosphérique en utilisant une silice 0,063-0,02 mm. Dans quelques cas précisés, les purifications sont faites par chromatographie-flash en utilisant une silice de 0,04-0,063 mm, ou par chromatographie liquide haute performance (CLHP) sur silice greffée C₈ ou C₁₈.

PREPARATION DES DERIVES DE FORMULE GENERALE (I)

Exemple 1

Dans un tricol contenant 20 cm³ de méthanol, on introduit 2 g de 5δ-méthylène-pristinamycine I_A et 0,26 g (2,3 mmole) de 3-amino crotonate de méthyle. Le
 5 mélange est porté 6 heures au reflux puis on rajoute 0,1 g de 3-amino crotonate de méthyle supplémentaire et le reflux est poursuivi 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,4 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie sur 30 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner un solide qui est concrété dans 60 cm³ d'un
 10 mélange éther-éther de pétrole, filtré puis séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa). On obtient ainsi 0,96 g de 3''-méthoxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7
 15 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,50 (dd, J = 16,5 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3γ et au CH₂ en 2β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,77 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,94 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,11 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,25 (s, 3H :
 20 NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,90 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 3,95 (s, 3H : COOCH₃) ; 4,61 (dd, J = 7 et 4,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,14 (dd, J = 11 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,40 (d large, J = 5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,46 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H :
 25 CH en 1β) ; 6,33 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,45 (mt, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,89 (s, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,95 (s large, 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Exemple 2

- Dans un tricol contenant 200 cm³ d'éthanol, on introduit 20,8 g de 5δ-méthylène-pristinamycine I_A, 3,94 g de chlorhydrate de 3,3-diaminoacrylate d'éthyle et 3,3 cm³ de triéthylamine. Le mélange est porté 3 heures au reflux. Après refroidissement, le
- 5 précipité formé est filtré, repris dans 100 cm³ d'eau et le pH ajusté à 8 par une solution de bicarbonate de sodium puis le produit est extrait par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 22 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie sur 500 g de silice
- 10 [éluant : dichlorométhane/méthanol 97,5/2,5 en volumes] pour donner un solide qui est dissous dans 20 cm³ de dichlorométhane puis précipité par addition de 60 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa) on obtient 1,35 g de 3''-éthoxycarbonyl-2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 190°C.
- 15 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,86 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,15 à 1,30 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3β - 1H du CH₂ en 3γ et 1H du CH₂ en 5β) ; 1,26 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,35 (t, J = 7 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 1,53 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,61 et 1,70 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2β) ; 2,00 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; de 2,75 à 2,95 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ;
- 20 2,84 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,90 (dd, J = 13 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,10 à 3,25 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,20 (s, 3H : NCH₃) ; 3,45 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,74 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,30 (mt, 2H : COOCH₂ de l'éthyle) ; 4,55 (dd, J = 8 et 5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,77 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,86 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,12 (dd, J = 11 et 5
- 25 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,28 (2 d, respectivement J = 6 Hz et J = 17 Hz, 1H chacun : CH en 5α et l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,83 (dq, J = 7 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1β) ; de 6,00 à 6,50 (mf étalé, 2H : ArNH₂) ; 6,36 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,15 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,40 (mt,
- 30 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,78 (s, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,89 (d large, J = 4 Hz,

1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,61 (mf, 1H : OH).

Le chlorhydrate de 3,3-diaminoacrylate d'éthyle peut être préparé selon H. Meyer et coll., Liebigs Ann. Chem., 1895-1908 (1977).

5 Exemple 3

En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 50 cm³ de méthanol, de 3 g de 5δ-méthylène pristinamycine I_A et de 0,65 g de 3-amino crotonate de benzyle et chauffage à reflux 36 heures, on obtient après refroidissement du mélange réactionnel à température ambiante et ajout de 50 cm³ d'eau distillée un précipité qui est filtré sur
 10 verre fritté puis lavé successivement par 50 cm³ d'eau distillée et 25 cm³ d'éther diisopropylique. Le solide obtenu est dissous à chaud dans 25 cm³ de méthanol et après refroidissement les cristaux formés sont filtrés, lavés par 10 cm³ de méthanol, séchés à 40°C (90 Pa) pour donner 1,2 g de 3''-benzyloxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 250°C.

15 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,10 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,50 (dd, J = 17 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,67 et 1,75 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,78 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (mt,
 20 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,10 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,90 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,62 (dd, J = 8 et 6,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,15 (dd, J = 11 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,37 (s, 2H :
 25 COOCH₂Ar) ; 5,40 (d, J = 5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,45 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,50 (mt : les

12H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - au $1'$ H₄ - au $1'$ H₅ et aux H aromatiques du benzyloxycarbonyl) ; 7,92 (s, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,95 (mt, 1H : $1'$ H₆) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

- 5 Dans un tricol contenant 50 cm³ de méthanol, on introduit sous courant d'azote 1,95 g de 3''-benzyloxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE puis 1,6 g d'hydroxyde de palladium à 20 % sur charbon et 2 cm³ de 1,4-cyclohexadiène. Le mélange est chauffé à 60°C pendant 30 minutes puis refroidi à température ambiante. Le catalyseur est filtré sur papier filtre Whatman et le filtrat concentré à
- 10 45°C sous pression réduite (2,7 kPa) de façon à obtenir un volume final de 5 cm³. On ajoute alors 100 cm³ d'éther diisopropylique et le précipité formé est filtré, lavé par 25 cm³ d'éther diisopropylique puis séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,95 g de 3''-carboxy-2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide crème fondant à 234°C.
- 15 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,39 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,60 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,71 et 1,80 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2 β) ; 2,05 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3 β) ; 2,67 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,78 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,92 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,05 (d très large, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,15 à 3,35
- 20 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,48 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,57 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 4,01 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (mt, 1H : CH en 3 α) ; 4,88 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,94 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,12 (mt, 1H : CH en 4 α) ; 5,40 (mf, 1H : CH en 5 α) ; 5,43 (d,
- 25 J = 17Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,29 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 7,13 (d large, 1H : CONH en 2) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 7H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - au $1'$ H₄ et au $1'$ H₅) ; 7,79 (s large, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,92 (s large, 1H : $1'$ H₆) ; 8,34 (d, J =
- 30 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,61 (s, 1H : OH).

Le 3-aminocrotonate de benzyle peut être préparé comme décrit par J. Daxoll, J. Chem. Soc., 3802-3808 (1953).

Exemple 4

En opérant comme à l'exemple 1 mais à partir de 150 cm³ de méthanol, de 20 g de
 5 5δ-méthylène pristinamycine I_B et de 0,26 g de 3-amino crotonate de méthyle et après
 6 heures de reflux, on obtient 20 g d'un produit jaune qui est purifié par deux
 chromatographies sucessives sur respectivement 1 kg et 200 g de silice [éluant :
 dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes], pour donner après séchage à 40°C, sous
 pression réduite (90 Pa), 13,4 g de 3''-méthoxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ]
 10 (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'un solide
 jaune fondant à 208°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en
 2γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,29 (d, J = 7
 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du CH₂ en
 15 3γ et au CH₂ en 2β) ; 1,57 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 2,03 (mt,
 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,67 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,76 (s, 6H : ArNCH₃) ; 2,91
 (dd, J = 13 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,10 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂
 en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,13 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 3,22 (s,
 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,88 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du
 20 CH₂ en 5ε) ; 3,92 (s, 3H : COOCH₃) ; 4,60 (dd, J = 8 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,78
 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,87 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,12 (dd, J = 11 et 5
 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,44 (d, J = 17 Hz, 1H :
 l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz,
 1H : CH en 1β) ; 6,18 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,52 (d large, 1H :
 25 CONH en 2) ; 6,79 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,15 à 7,35 (mt : les
 5H aromatiques en 6α) ; 7,42 (mt, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,88 (s, 1H : H aromatique en
 γ de l'N) ; 7,92 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d, J =
 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

Exemple 5

Dans un tricol contenant 100 cm³ de méthanol, on introduit 3,4 g de 5 δ -méthylène
 pristinamycine I_A, 1 g de bromure de 3,3-diméthyl 2-oxo 1-butyl pyridinium puis 3 g
 d'acétate d'ammonium. Le mélange est porté 3 heures au reflux puis concentré à sec à
 5 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). On ajoute alors 100 cm³ d'eau distillée puis le
 mélange est extrait par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont
 décantées, rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec
 à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,6 g d'un solide orangé qui est
 purifié par deux chromatographies successives sur 40 g de silice (éluant :
 10 dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes) pour donner un produit qui est repris
 dans 60 cm³ d'un mélange éther-éther de pétrole. Après filtration et séchage à 40°C
 sous pression réduite (90 Pa) on obtient 0,64 g de 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ]
 pristinamycine IE, sous forme d'un solide crème fondant à 196°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en
 15 2 γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7
 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,32 (s, 9H : ArC(CH₃)₃) ; 1,60 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en
 3 γ) ; 1,66 et 1,75 (2 mts : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,98 (dd, J = 16 et 5,5
 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,02 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,86 (s, 6H :
 ArN(CH₃)₂) ; 3,01 (dd, J = 14 et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,10 à 3,40 (mt,
 20 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β - l'autre H du CH₂ en 5 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,18 (s,
 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,94 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du
 CH₂ en 5 ϵ) ; 4,58 (t, J = 7,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (d
 large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; de 5,35 à 5,50 (mt, 3H : CH en 4 α - l'autre H du
 CH₂ en 5 ϵ et CH en 5 α) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7
 25 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,43 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,75 (d, J = 10
 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 7,12 (d, J = 8
 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,25 à 7,45 (mt : les 8H correspondant aux
 5H aromatiques en 6 α - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₄ et au 1' H₅) ; 7,87 (mt,

1H : 1' H₆) ; 8,49 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,73 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,70 (s, 1H : OH).

Le bromure de 3,3-diméthyl 2-oxo 1-butyl pyridinium peut être préparé comme décrit par F. Kroencke, Chem. Ber., 69, 921-923 (1936).

5 Exemple 6

Dans un tricol contenant 2 litres d'acétone, on introduit 404 g de 5δ-méthylène pristinamycine I_A, 78,8 g de chlorure de 1-acétonyl pyridinium puis 354 g d'acétate d'ammonium. Le mélange est porté 1 heure au reflux puis concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). On ajoute alors 10 litres d'eau distillée puis le mélange est
 10 extrait par 500 cm³ de dichlorométhane puis par 3 litres d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont décantées, rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 205 g d'un solide orangé qui est purifié par chromatographie sur 1 kg de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes) pour donner 64,7 g d'un produit qui est
 15 repris dans 60 cm³ d'oxyde de diisopropyle puis recristallisé 2 fois dans 100 cm³ de méthanol. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 23,3 g d'un produit qui est le 2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 253°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2β) ; 1,69 (dd, J = 16 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,48 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,98 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,15 (d, J = 16
 20 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,24 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,92 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,61 (dd, J = 8 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,23 (dd,

J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,42 (respectivement d et d large, J = 17 Hz et J = 5,5 Hz, 1H chacun : l'autre H du CH₂ en 5e et CH en 5 α) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,36 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,61 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,34 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,41 (AB limite, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,92 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,44 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Le chlorure de 1-acétonylpyridinium peut être préparé selon H. Dreser, Arch. Pharm., 232, 183 (1894).

Exemple 7

En opérant comme à l'exemple 6 mais à partir de 50 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_A dans 1 litre d'acétone, de 13,7 g de bromure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium, de 44 g d'acétate d'ammonium et chauffage 1 heure au reflux puis ajout de 2,6 g de bromure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium et une heure de reflux supplémentaire on obtient après purification par chromatographie sur 200 g de silice (éluant: dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes), 19,5 g d'un produit qui peut être purifié par cristallisation de la manière suivante. 8 g de ce solide sont dissous à chaud dans un mélange de 30 cm³ de méthanol et de 1 cm³ d'eau distillée. Après refroidissement les cristaux obtenus sont collectés pour donner 3,9 g d'un solide qui est recristallisé dans des conditions analogues. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa) on obtient 1,7 g de 2''-éthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 263°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,89 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,22 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 1,28 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,53 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,76 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,00 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ;

2,72 (q, $J = 7,5$ Hz, 2H : ArCH_2 de l'éthyle) ; 2,82 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,94 (dd, $J = 13,5$ et $5,5$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; de 3,10 à 3,25 (mt, 3H : l'autre H du CH_2 en 4β - l'autre H du CH_2 en 5β et 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,18 (s, 3H : NCH_3) ; 3,46 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,90 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,57 (dd, $J = 8$ et $5,5$ Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,75 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,84 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,21 (dd, $J = 9$ et $5,5$ Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,38 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,39 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,85 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,32 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,53 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 6,93 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,29 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,33 (mt, 2H : l' H_4 et l' H_5) ; 7,85 (mt, 1H : l' H_6) ; 8,39 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium peut être préparé par analogie avec l'iodure de 1-(2-oxo-butyl) pyridinium comme décrit par R.P. Soni, J. P. Saxena, J. Indian Chem. Soc., 58, 885-887 (1981).

Dans un tricol contenant 150 cm³ d'éthanol on introduit 15 g de 1-bromo-2-butanone et 40 cm³ de pyridine et le mélange est chauffé 2 heures au reflux. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est repris dans 100 cm³ d'éther diéthylique. Après filtration, lavage par 2 fois 70 cm³ d'éther diéthylique, le précipité est séché pour donner 22 g d'un solide jaune fondant à 181°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (250 MHz, $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ d₆, δ en ppm) : 1,06 (t, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 2,70 (q, $J = 7$ Hz, 2H : COCH_2 de l'éthyle) ; 5,83 (s, 2H : NCH_2CO) ; 8,25 (dd, $J = 8$ et 5 Hz, 2H : H aromatiques en β de la pyridine) ; 8,69 (t, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatique en γ de la pyridine) ; 8,91 (d, $J = 5$ Hz, 2H : H aromatiques en α de la pyridine).

Exemple 8

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 9,8 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_A dans 500 cm³ de méthanol, de 2,7 g de bromure de 1-cyclopropyl-carbonylméthyl pyridinium, de 8,6 g d'acétate d'ammonium et chauffage 40 minutes
5 au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 150 g de silice (éluant: dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes), 1,1 g de produit qui peut être recristallisé dans 11 cm³ de méthanol bouillant. Après refroidissement les cristaux obtenus sont filtrés puis rincés par 5 cm³ de méthanol pour donner 0,47 g de 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme de cristaux blancs
10 fondant à 198°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 0,80 à 1,00 (mt, 4H : les 2 CH₂ du cyclopropyle) ; 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,68 (dd, J = 16 et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,96 (mt, 1H : ArCH du cyclopropyle) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,96 (dd, J = 13 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,10 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,10 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,90 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,23 (dd, J = 10 et 6 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,36 (d large, J = 6,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,38 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,34 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; de 6,75 à 6,90 (mt, 3H : H aromatiques en 4 δ et H aromatique en β de l'N) ; 7,08 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; de 7,20 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,40 (AB limite, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,91 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-cyclopropylcarbonylméthyl pyridinium peut être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol contenant 40 cm³ d'éthanol on introduit 2,4 g de 1-bromo-méthylcyclopropylcétone et 5,8 cm³ de pyridine puis le mélange est chauffé 2 heures à reflux. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est repris dans deux fois 30 cm³ d'éther diéthylique. Après filtration, lavage à l'éther diéthylique, le précipité est séché sous pression réduite (90 Pa) pour donner 3,4 g de bromure de 1-cyclopropylcarbonylméthyl pyridinium sous forme d'un solide crème fondant à 160°C.

- 10 Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,08 et 1,16 (2 mts, 2H chacun : les 2 CH₂ du cyclopropane) ; 2,34 (mt, 1H : COCH du cyclopropane) ; 6,06 (s, 2H : NCH₂CO) ; 8,24 (dd, J = 8 et 5 Hz, 2H : H aromatiques en β de la pyridine) ; 8,70 (t, J = 8 Hz, 2H : H aromatique en γ de la pyridine) ; 8,96 (d, J = 5 Hz, 2H : H aromatiques en α de la pyridine).
- 15 La bromométhylcyclopropylcétone peut être préparée selon V.K. Jinaraj et coll., Ind. J. Chem., Sect. B, 22, 841-45 (1983).

Exemple 9

- En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 10 g de 5δ-méthylène pristinamycine I_A dans 300 cm³ de méthanol, de 2,2 g de bromure de 1-cyanométhyl pyridinium, de 8,5 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 70 g de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 90/10 en volumes) un produit qui est repurifié 3 fois par la même méthode en changeant la nature de l'éluant (dichlorométhane/méthanol 95/5, puis dichlorométhane/méthanol 97/3 puis dichlorométhane/méthanol 95/5) pour donner
- 25 0,16 g de 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 222°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,90 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,28 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; de 1,45 à 1,80 (mt, les 4H correspondant à l'autre H du CH_2 en 3γ - à 1H du CH_2 en 5β et au CH_2 en 2β) ; 2,01 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; de
 5 2,80 à 3,00 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 5β et 1H du CH_2 en 4β) ; 2,89 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; de 3,10 à 3,25 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4β et 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,20 (s, 3H : NCH_3) ; 3,45 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,80 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,27 (mf, 2H : ArNH_2) ; 4,57 (dd, $J = 8,5$ et $5,5$ Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,76 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,86 (dd, $J = 10$ et $1,5$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,18 (dd,
 10 $J = 10$ et 6 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,27 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,32 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,86 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,30 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique β de l'N) ; 6,37 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,54 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,83 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,09 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en
 15 γ de l'N) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 7H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - au 1' H_4 et au 1' H_5) ; 7,84 (dd, $J = 4$ et $1,5$ Hz, 1H : 1' H_6) ; 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,61 (s, 1H : OH).

Exemple 10

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 30 g de 5 δ -méthylène
 20 pristinamycine I_A dans 300 cm³ de méthanol, de 7,1 g de chlorure de 1-(3-chloro-2-oxo-propyl) pyridinium (à 50 %), de 26 g d'acétate d'ammonium et chauffage 10 minutes au reflux, on obtient après 2 chromatographies successives sur 400 g de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes) 1,4 g d'un produit qui est purifié par CLHP sur silice C₈ 10 μm (éluant : eau : acétonitrile : 70/30 en volumes
 25 contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7 par 3 cm³ d'eau saturée en bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est lavée par 2 fois 60 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec sous pression réduite

(2,7 kPa) pour donner 0,4 g d'un solide jaune qui est concrété dans 60 cm³ d'un mélange éther diéthylique-éther de pétrole, filtré puis séché sous pression réduite (90 Pa). On obtient ainsi, 0,3 g de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide crème fondant à 194°C.

- 5 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,63 (dd, J = 16 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (dd, J = 13 et
- 10 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,12 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,23 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,93 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,58 (AB limite, J = 14 Hz, 2H : ArCH₂Cl) ; de 4,55 à 4,75 (mt, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,18 (dd,
- 15 J = 10,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,40 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,46 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz : 1H : CH en 1 β) ; 6,36 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 7,22 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques
- 20 en 6 α) ; 7,38 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,42 (mt, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,89 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le chlorure de 1-(3-chloro-2-oxo-propyl) pyridinium peut être préparé de la manière suivante :

- 25 Dans un tricol contenant 800 cm³ d'éther diéthylique on introduit 66,9 g de chlorure de 1,3-dichloroacétone. On ajoute goutte à goutte 28 cm³ de pyridine et on laisse sous agitation la nuit. Le précipité obtenu est filtré, lavé par 2 fois 100 cm³ d'éther diéthylique, puis séché à 40°C sous 90 Pa pour donner 29,2 g de chlorure de 1-(3-

chloro-2-oxo-propyl) pyridinium, sous forme de solide crème fondant à 92°C et utilisé tel quel.

Exemple 11

En opérant comme à l'exemple 6, mais en partant de 36,5 g de 5 δ -méthylène
 5 pristinamycine I_A dans 350 cm³ de méthanol, de 9,6 g de chlorure de 1-(3-acétoxy-2-oxo-propyl) pyridinium, de 32,2 g d'acétate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient un solide qui est chromatographié sur 350 g de silice (éluant : gradient dichlorométhane/méthanol 100/0 puis 99/1 puis 98/2 puis 96/4 en volumes) pour donner 1,3 g d'un solide jaune. Celui-ci est purifié par CLHP sur silice C₈
 10 10 μ m (éluant : eau/acétonitrile 70/30 en volumes, contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C, sous pression réduite (2,7 kPa) et le pH de la phase aqueuse ajustée à 7 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par 3 fois 200 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de
 15 magnésium, filtrées et concentrées, à 40°C, sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 0,5 g de 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7
 20 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,50 (dd, J = 16 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à 1H du CH₂ en 2 β et l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2 β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,82 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,93 (dd, J = 12 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,11 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H
 25 du CH₂ en 3 δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,48 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,91 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 3,94 (mf, 1H : OH) ; 4,61 (dd, J = 8 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,67 (s large, 2H : ArCH₂O) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,14 (dd, J = 12 et 5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,37 (d

large, $J = 6$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,44 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,60 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H :

Exemple 12

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 6 g de 5 δ -méthylène pristinamycine
 5 I_A dans 100 cm³ de méthanol, de 1,9 g de bromure de 1-phénacyl pyridinium, de 5,3 g d'acétate d'ammonium et chauffage 30 minutes au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 90 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] un solide qui est repris dans 60 cm³ d'un mélange éther-
 éther de pétrole. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on
 10 obtient 0,8 g de 2''-phényl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 212°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à 1H du CH₂ en 5 β - à
 15 l'autre H du CH₂ en 3 γ et au CH₂ en 2 β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre 1H du CH₂ en 3 β) ; 2,70 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,98 (dd, $J = 13$ et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5 β - l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 4,00 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,64 (dd, $J = 8$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,82 (mt, 1H : CH en
 20 2 α) ; 4,89 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,23 (dd, $J = 11$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,46 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,50 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,34 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,60 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,25 à 7,50 (mt : les 11H
 25 correspondant aux 5H aromatiques en 6 α - à l' H aromatique en γ de l'N - à l' H aromatiques en para du phényl - aux H aromatiques en méta du phényl - au 1' H₄ et au 1' H₅) ; 7,56 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,00 (mt, 3H : 1' H₆ et H aromatiques en ortho du phényl) ; 8,45 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-phénacyl pyridinium peut être préparé selon F. Kroencke and H. Timmler, Chem. Ber., 69, 614 (1936).

Exemple 13

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 29,6 g de 5 δ -méthylène
 5 pristinamycine I_A dans 200 cm³ de méthanol, de 10,9 g de bromure de 1-(4-nitrophénacyl) pyridinium et de 26 g d'acétate d'ammonium et chauffage 40 minutes au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 500 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] un solide qui est repris dans 60 cm³ d'un mélange éther-éther de pétrole. Après filtration et séchage à 40°C sous
 10 pression réduite (90 Pa) on obtient 16 g de 2''-(4-nitrophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide orange fondant à 345°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,94 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,55 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH₂ en
 15 3 γ - à 1H du CH₂ en 5 β et au CH₂ en 2 β) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,68 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,96 (dd, J = 13 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5 β - l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,61 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,99 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,64 (dd, J = 7 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en
 20 2 α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,17 (dd, J = 11,5 et 5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,44 (d large, J = 5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,53 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,32 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H
 25 aromatiques en 6 α) ; de 7,45 à 7,55 (mt, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,49 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,64 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 7,90 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,20 et 8,31 (2 d, J = 8,5 Hz, 2H chacun : respectivement les H aromatiques en méta du NO₂ et les H aromatiques en ortho du NO₂) ; 8,42 (d,

$J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Dans un tricol contenant 90 cm³ d'éthanol et 20 cm³ d'eau distillée, on introduit 9,1 g de 2''-(4-nitrophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE puis 50 g de fer en poudre et 1 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et on porte au reflux 30 minutes. L'insoluble est éliminé par filtration, lavé par 60 cm³ d'éthanol puis le filtrat est concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris dans 300 cm³ d'eau, le pH amené à 8 par addition de bicarbonate de sodium et la phase aqueuse extraite par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Après séchage sur sulfate de sodium, filtration et concentration à sec sous pression réduite on obtient 11,5 g d'un solide marron qui est purifié par chromatographie sur 120 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes]. Le solide obtenu est concrété dans 60 cm³ d'un mélange éther-éther de pétrole, filtré et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 1,5 g de 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE d'un solide jaune fondant à 226°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,30 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3 γ - à 1H du CH₂ en 5 β et au CH₂ en 2 β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,73 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,96 (dd, $J = 13$ et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5 β - l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,24 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,80 (mf, 2H : NH₂) ; 3,97 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,63 (mt, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,21 (dd, $J = 10$ et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,42 (mt, 1H : CH en 5 α) ; 5,45 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,89 (mt, 1H : CH en 1 β) ; 6,33 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,74 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en ortho du NH₂) ; 6,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,50 (mt : les 9H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α - au 1' H₄ - au 1' H₅ - à l'H aromatique en γ de l'N et à l'H aromatique en β de l'N) ; 7,82 (d, $J = 8$

Hz, 2H : H aromatiques en méta du NH₂) ; 7,98 (mf, 1H : 1' H₆) ; 8,44 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Exemple 14

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 10 g de 5δ-méthylène
 5 pristinamycine I_A dans 100 cm³ de méthanol, de 4 g de bromure de 1-(4-diéthylaminophénacyl) pyridinium et de 9 g d'acétate d'ammonium et chauffage
 40 minutes au reflux, on obtient après purification par chromatographie sur 150 g de
 silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] un solide qui est repris
 dans 60 cm³ d'un mélange éther-éther de pétrole. Après filtration et séchage à 40°C
 10 sous pression réduite (90 Pa) on obtient 2,4 g de 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido
 [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en
 2γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,22 (t, J = 7 Hz,
 6H : les 2 CH₃ du diéthylamino) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,58 (mt, 1H :
 15 l'autre H du CH₂ en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 3H correspondant à 1H du CH₂ en
 5β et au CH₂ en 2β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,75 (s, 6H :
 ArN(CH₃)₂) ; 2,98 (dd, J = 13 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,35 (mt,
 3H : l'autre H du CH₂ en 5β - l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,24 (s,
 3H : NCH₃) ; 3,42 (mt, 4H : les 2 NCH₂ du diéthylamino) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H
 20 du CH₂ en 3δ) ; 3,97 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,62 (dd, J = 8 et 5,5 Hz,
 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ;
 5,24 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,43 (2 d, respectivement J = 6 Hz et J =
 17 Hz, 2H : CH en 5α et l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en
 6α) ; 5,89 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,34 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques
 25 en 4ε) ; 6,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,72 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques
 en ortho du diéthylamino) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à
 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6α et à l'H aromatique en γ de
 l'N) ; de 7,40 à 7,50 (mt, 3H : 1' H₄ - 1' H₅ et H aromatique en β de l'N) ; 7,85 (d, J =
 8 Hz, 2H : H aromatiques en méta du diéthylamino) ; 7,98 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,44 (d,

$J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-(4-diéthylaminophénacyl) pyridinium peut être préparé de la manière suivante :

- 5 Dans un tricol contenant 200 cm³ de tétrahydrofurane on introduit 10 g de bromure de 4-diéthylaminophénacyl puis on ajoute goutte à goutte 15 cm³ de pyridine. L'agitation est poursuivie 90 heures puis le précipité formé est filtré puis lavé par 60 cm³ d'éther diéthylique. Après séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 14,1 g de bromure de 4-diéthylamino phénylpyridinium sous forme d'un solide
10 blanc fondant > 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, (CD₃)₂SO d₆, δ en ppm) : 1,18 (t, $J = 7$ Hz, 6H : les 2 CH₃ du diéthylamino) ; 3,50 (q, $J = 7$ Hz, 4H : les 2 NCH₂ du diéthylamino) ; 6,39 (s, 2H : NCH₂COAr) ; 6,84 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en ortho du diéthylamino) ; 7,88 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en méta du diéthylamino) ; 8,28
15 (dd, $J = 8$ et 5 Hz, 2H : H aromatiques en β de la pyridine) ; 8,74 (t, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatique en γ de la pyridine) ; 9,02 (d, $J = 5$ Hz, 2H : H aromatiques en α de la pyridine).

Exemple 15

- En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 5 g de 5 δ -méthylène pristinamycine
20 I_A dans 75 cm³ de méthanol, de 2,05 g de bromhydrate de bromure de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium et de 4,3 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient un solide qui est purifié par CLHP préparative sur 400 g de silice Kromasil[®] C₈ 10 μ m [éluant : eau/acétonitrile 70/30 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Après concentration des fractions pour éliminer
25 l'acétonitrile, la phase aqueuse est neutralisée à pH 7-8 par une solution de bicarbonate de sodium à 10 %. Le précipité obtenu lors de la neutralisation est filtré, repris par 25 cm³ de dichlorométhane sec puis la phase organique séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner un solide qui

est repris dans 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa) on obtient 0,94 g de 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide beige 1,38 g fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93(t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,66 (dd, J = 16 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,65 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,96 (dd, J = 13 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β - l'autre H du CH₂ en 5 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 4,00 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,64 (dd, J = 8 et 6,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,91 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,19 (dd, J = 12 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,44 (d large, J = 5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,52 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,31 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,88 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5 H aromatiques en 6 α et au H₅ de la pyridine) ; de 7,40 à 7,55 (mt, 3H : H aromatique en γ de l'N - 1' H₅ et 1' H₄) ; 7,78 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H₄ de la pyridine) ; 8,02 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,23 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,42 (mt, 2H : H₃ de la pyridine et CONH en 1) ; 8,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,68 (mt large, 1H : H₆ de la pyridine) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Le bromhydrate de bromure de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium peut être préparé par analogie avec F. Kröhnke et coll., Synthesis, 1-24 (1976) :

Dans un tricol contenant 50 cm³ de tétrahydrofuranne on introduit 5 g de bromhydrate de 2-bromoacétylpyridine et 7 cm³ de pyridine. L'agitation est laissée 2 jours à température ambiante puis le précipité formé est filtré, lavé par 30 cm³ de tétrahydrofuranne, puis séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 6,9 g

de bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium sous forme d'un solide beige utilisé tel quel.

Le bromhydrate de 2-bromoacétylpyridine peut être préparé comme décrit par J.L. Garcia Ruano et coll., Tetrahedron, 43, 4407-4416 (1987).

5 Exemple 16

Dans un tricol contenant 75 cm³ de méthanol on introduit 5 g de 5δ-méthylène pristinamycine I_A, 2,1 g de bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(3-pyridyl)éthyl] pyridinium et 4,4 d'acétate d'ammonium. Après 1 heure de reflux le mélange réactionnel est concentré de moitié puis jeté sur 200 cm³ d'eau distillée. Le précipité orange apparu
10 est filtré pour donner 3,5 g d'un solide qui est purifié par chromatographie sur 50 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3]. Après concentration des fractions on obtient 1 g d'un solide jaune qui est cristallisé dans 30 cm³ de méthanol. On obtient après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), 0,4 g de 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide blanc fondant à
15 265°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 3H correspondant au CH₂ en 2β et à 1H du CH₂ en 5β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du
20 CH₂ en 3β) ; 2,68 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (dd, J = 13 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4β - l'autre H du CH₂ en 5β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,98 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,17 (dd, J = 12 et 5,5 Hz,
25 1H : CH en 4α) ; 5,43 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,49 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz : 1H : CH en 1β) ; 6,30 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt :

les 6H correspondant aux 5 H aromatiques en 6 α - au H₅ de la pyridinè) ; de 7,40 à 7,55 (mt, 3H : H aromatique en γ de l'N - 1' H₅ et 1' H₄) ; 7,58 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,00 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,31 (dt, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H₄ de la pyridine) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (dd, J = 5 et 1,5 Hz, 1H : H₆ de la pyridine) ; 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 9,20 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H₂ de la pyridine) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(3-pyridyl)éthyl] pyridinium peut être préparé selon F. Kröhnke, Synthesis, 1-24 (1976).

Exemple 17

10 Dans un tricol contenant 30 cm³ de dichlorométhane, on introduit 2 g de 2''-éthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE 0,17 cm³ d'éthylèneglycol, 2,2 cm³ d'acide acétique et 0,44 g de périodate de tétra n-butylammonium. Le mélange est agité 18 heures à température ambiante puis lavé par 3 fois 20 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à 45°C
15 sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu obtenu est repris par 50 cm³ d'eau et 10 cm³ d'acide sulfurique 0,5N et agité 5 minutes. L'insoluble est éliminé par filtration et la phase aqueuse extraite par 3 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est ajustée à pH 8 environ avec une solution saturée de bicarbonate de sodium puis extraite par 3 fois 30 cm³ de dichlorométhane. Les phases
20 chlorométhyléniques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 1,7 g de meringue beige qui est purifiée par chromatographie sur 50 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes]. On obtient ainsi après séchage à 40°C sous 90 Pa, 0,4 g de 2''-éthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -dèsdiméthylamino) pristinamycine
25 IE sous forme de solide crème fondant à 194°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre

H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,81 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,72 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,77 (q, J = 7,5 Hz, 2H : ArCH₂ de l'éthyle) ; 2,97 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β - l'autre H du CH₂ en 5 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,67 (mf, 1H : ArNH) ; 3,93 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,26 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,42 (respectivement d large et d, J = 5,5 Hz et J = 17 Hz, 1H chacun : CH en 5 α et l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,24 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,40 (AB limite, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,92 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,47 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Exemple 18

En opérant comme à l'exemple 5 mais à partir de 10 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_B dans 150 cm³ de méthanol, de 4,1 g de bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium et 8,7 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient 7,5 g d'un solide qui est purifié par CLHP préparative sur 400 g de silice Kromasil[®] C₈ 10 μ m [éluant : eau-acétonitrile 70-30 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Après concentration des fractions pour éliminer l'acétonitrile, la phase aqueuse est neutralisée à pH 7-8 par une solution de bicarbonate de sodium à 10 %. Le précipité obtenu lors de la neutralisation est filtré, repris par 50 cm³ de dichlorométhane sec puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite pour donner un solide qui est repris dans 50 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 1,12 g de 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ]

(4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'un solide rosé fondant à 200°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt, 2H : CH_2 en 2β) ; 1,70 (dd, $J = 16$ et $5,5$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,53 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,94 (dd, $J = 13$ et $5,5$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4β et 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,29 (d, $J = 16$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,99 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,62 (dd, $J = 8$ et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,16 (dd, $J = 10,5$ et $5,5$ Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,43 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,52 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,90 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,15 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,81 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5 H aromatiques en 6α et au H_5 de la pyridine) ; de 7,40 à 7,55 (mt, 3H : H aromatique en γ de l'N - 1' H_5 et 1' H_4) ; 7,78 (t dédoublé, $J = 8$ et $1,5$ Hz, 1H : H_4 de la pyridine) ; 8,01 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H_6) ; 8,20 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,38 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H_3 de la pyridine) ; 8,46 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,66 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,70 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : H_6 de la pyridine) ; 11,68 (s, 1H : OH).

Le bromhydrate de 1-[2-oxo-2-(2-pyridyl)éthyl] pyridinium peut être préparé selon Kröhnke et coll., Synthesis, 1-24 (1976).

25 Exemple 19

Dans un tricol contenant 60 cm³ de chlorure de méthylène, on introduit 15 g de 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE, 1,25 cm³ d'éthylèneglycol, 16,4 cm³ d'acide acétique et 3,33 g de periodate de tétra n-butylammonium. Le mélange est

agité 10 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée puis concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le résidu est repris par 100 cm³ d'eau et 200 cm³ d'acide sulfurique 0,5 N puis lavé par 5 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, ajustée à pH 7-8 par 200 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium puis extraite par 2 fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec (40°C-2,7 kPa) pour donner 32 g d'un solide qui est chromatographié sur 1 kg de silice [éluant : gradient dichlorométhane/méthanol 99/1 à 97,5/2,5]. Après concentration à sec des fractions puis cristallisation dans l'acétate d'éthyle, on obtient après séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), 4,7 g de 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme de cristaux blancs fondant à 244°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt, 2H : CH₂ en 2 β) ; 1,73 (dd, J = 16 et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,49 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,69 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,95 (dd, J = 13,5 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,16 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,68 (mf, 1H : ArNH) ; 3,91 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 8 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,21 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,40 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,41 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (dq, J = 7 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,23 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,81 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,33 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,40 (AB limite, 2H : 1' H₄ et

1' H₅) ; 7,91 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,44 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Exemple 20

Dans un tricol contenant 30 cm³ de tétrahydrofuranne, on ajoute successivement 1,7 g
 5 de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE et 0,6 cm³ de morpholine
 puis on porte le mélange au reflux. Après 18 heures, on ajoute 0,3 cm³ de morpholine
 supplémentaire et 0,3 cm³ de triéthylamine puis on poursuit le reflux 6 heures. Le
 mélange réactionnel est alors concentré à sec sous pression réduite à 40°C sous
 2,7 kPa. Le résidu obtenu est repris par 2 fois 50 cm³ d'eau puis la phase aqueuse est
 10 extraite par 2 fois 50 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont
 rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées à sec pour
 donner 1,3 g de produit qui est purifié par chromatographie sur 80 g de silice [éluant :
 en gradient dichlorométhane/méthanol de 98/2 à 97/3 en volumes] pour donner 0,3 g
 d'un solide qui est concrété en mélange avec 0,26 g du même produit provenant d'un
 15 autre essai, dans 60 cm³ d'un mélange éther-éther de pétrole (20/80 en volumes).
 Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 0,3 g de
 2''-(N-morpholinométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un
 solide jaune fondant à 189°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en
 20 2γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,29 (d, J = 7
 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à l'autre H du CH₂ en
 3γ et à 1H du CH₂ en 2β) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2β) ; 1,87 (dd, J = 16 et
 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,50 (mt, 4H :
 les 2 NCH₂ de la morpholine) ; 2,87 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,98 (dd, J = 13,5 et 6 Hz,
 25 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,10 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5β - l'autre H
 du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du
 CH₂ en 3δ) ; 3,59 (s, 2H : ArCH₂N) ; 3,74 (mt, 4H : les 2 OCH₂ de la morpholine) ;
 3,94 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 8 et 5 Hz, 1H : CH en 3α) ;
 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,29 (dd, J = 9

et 6 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,43 (mt, 1H : CH en 5 α) ; 5,45 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,36 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les
 5 9H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α - à l'H aromatique en β de l'N - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₅ et au 1' H₄) ; 7,84 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Le 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE peut être obtenu comme
 10 décrit à l'exemple 10.

Exemple 21

En opérant comme à l'exemple 20 mais à partir de 50 cm³ de tétrahydrofuranne, de 3,2 g de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE et de 1,1 cm³ de N-méthylpipérazine, on obtient après 2 heures de reflux 2,3 g d'un solide qui est
 15 purifié par deux chromatographies successives sur 100 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner 0,4 g de 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune fondant à 221°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3 γ - au CH₂ en 2 β et à 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,32 (s, 3H : NCH₃ de la pipérazine) ; de 2,40 à 2,70 (mt, 8H : les 4 NCH₂ de la pipérazine) ; 2,90 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,99 (dd, J = 13,5 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en
 20 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5 β - l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,62 (s, 2H : ArCH₂N) ; 3,95 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en
 25

1α) ; 5,28 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,51 (mt, 1H : CH en 5α) ; 5,55 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,37 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de
 5 7,20 à 7,45 (mt : les 9H correspondant aux 5 H aromatiques en 6α - à l'H aromatique en β de l'N - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₅ et au 1' H₄) ; 7,87 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (mf, 1H : OH).

Exemple 22

10 Dans un tricol contenant 30 cm³ de diméthylformamide, on introduit 4,6 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, 1,1 g d'hydrogénosulfate de O-méthylisourée et 1,75 g de bicarbonate de sodium. Le mélange est chauffé à 65°C pendant 18 heures. Après refroidissement on ajoute 100 cm³ d'eau distillée et le
 15 produit est extrait par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 200 cm³ de saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,05 g d'une huile jaune qui est purifiée par chromatographie sur 90 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes] pour donner 1,2 g d'un solide. Le solide
 20 obtenu est purifié par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μm (éluant : tampon phosphate pH 2,9 / acétonitrile : 60/40 en volumes). Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium puis extraite au dichlorométhane. La phase
 25 organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est trituré dans 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration et séchage à 40°C (90 Pa) on obtient 0,40 g de 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 195-198°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3β - 1H du CH₂ en 3γ et 1H du CH₂ en

5β) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,91 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 2,93 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,21 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4β) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,76 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 3,95 (s, 3H : ArOCH₃) ; 4,61 (dd, J = 8 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,07 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,33 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,41 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,51 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,44 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,49 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,94 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,16 (s, 1H : CH=N) ; 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

Exemple 23

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 12 cm³ de diméthylformamide, de 2,76 g, de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,54 g sulfate de S-méthyl isothiouronium et de 0,35 g de bicarbonate de sodium et après 4 heures à 65°C, on obtient après refroidissement, ajout de 100 cm³ d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase organique par 3 fois 80 cm³ d'eau, décantation de la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), 2,5 g d'un solide jaune. Celui-ci est chromatographié sur 200 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner 1,9 g d'un solide qui est purifié par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μm [éluant eau-acétonitrile 35-65 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le précipité blanc formé est filtré, lavé par 2 fois 5 cm³

d'éther diisopropylique et séché à 40°C sous 90 Pa pour donner 0,7 g de 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide crème fondant à 197 °C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,15 à 1,40 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 3 β - 1H du CH_2 en 3 γ et 1H du CH_2 en 5 β) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 γ) ; 1,67 et 1,76 (2 mts, 1H chacun : CH_2 en 2 β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,52 (s, 3H : ArSCH_3) ; de 2,80 à 3,00 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 4 β et l'autre H du CH_2 en 5 β) ; 2,88 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 δ et l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,26 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; 3,77 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, $J = 8$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,89 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,06 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,32 (d large, $J = 5,5$ Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,41 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,35 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,52 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,47 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : 1' H $_4$) ; 7,52 (dd, $J = 8, 5$ et 4 Hz, 1H : 1' H $_5$) ; 7,96 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H $_6$) ; 8,18 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Exemple 24

Dans un tricol contenant 130 cm ^{3} de méthanol, on introduit 16,2 g de 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE à 95 % de pureté puis on ajoute à 4°C, 551 cm ^{3} d'acide sulfurique 0,5N puis en 6 minutes 19,94 g d'Oxone®. Le mélange est agité 2 heures à 4°C puis 18 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est refroidi à 4°C, dilué par 150 cm ^{3} de dichlorométhane puis le pH ajusté à 3 par une solution de soude diluée. La phase aqueuse est décantée puis lavée par 2 fois 100 cm ^{3} de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 50 cm ^{3} d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées et concentrées sous

pression réduite (2,7 kPa) de façon à obtenir un volume final de 200 cm³. A la solution chlorométhylénique obtenue placée dans un tricol on ajoute 100 cm³ d'eau distillée et sous forte agitation 3 cm³ d'une solution à 50 % (p/v) de bisulfite de sodium puis une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à pH 6. Après
 5 décantation, la phase aqueuse est lavée par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 15,3 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes]. On obtient ainsi 10,2 g de produit sous forme d'un solide jaune qui
 10 peut être utilisé tel quel.

Un échantillon analytique peut être obtenu par purification par chromatographie flash [éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes] de 0,6 g de produit. Après concentration des fractions à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), trituration dans 5 cm³ d'éther diéthylique, filtration et séchage à 50°C (90 Pa), on obtient 0,35 g de
 15 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 214°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,25 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β - 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,44 (dd, J = 17 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; de 1,55 à
 20 1,85 (mt : les 3H correspondant au CH₂ en 2 β et l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,11 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; 3,20 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,27 (s, 6H : NCH₃ et ArSO₂CH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,87 (d,
 25 J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,91 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,11 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,42 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,54 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,34 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,56 (d, J =
 30 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à

7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,49 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,54 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,98 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,53 (s, 1H : CH=N) ; 8,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

5 Exemple 25

- Dans un tricol contenant 25 cm³ de dioxanne et 2 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE, on introduit 1,9 cm³ de pyrrolidine puis on chauffe à 90°C pendant 3 heures. Après concentration à sec du mélange réactionnel à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu obtenu est chromatographié sur 150 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en volumes] pour donner 0,46 g d'un solide crème qui est recristallisé dans 10 cm³ de méthanol. Les cristaux sont filtrés, rincés par un minimum de méthanol puis séchés à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,32 g de 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme de cristaux blancs fondant à 255°C.
- 15 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3 β - 1H du CH₂ en 3 γ et 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,29 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,56 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,93 (mt, 4H : les 2 CH₂ de la pyrrolidine) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,88
20 (d, J = 17,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; 2,94 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,23 (s, 3H : NCH₃) ; de 3,45 à 3,60 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,53 (mt, 4H : les 2 NCH₂ de la pyrrolidine) ; 3,74 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, J = 8 et 7 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,78 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,86 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,11 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,29 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,31 (mt, 1H : CH en 5 α) ; 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,38 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,55 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,43 (AB limite, 2H : 1' H₄ et

1' H₅) ; 7,91 (mt, 1H : 1' H₆) ; 7,99 (s, 1H : CH=N) ; 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE peut-être préparé de la manière suivante :

- 5 Dans un tricol contenant 800 cm³ de méthanol et 24,6 g de 2''-(4-méthyl-benzylthio)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE on ajoute 1 litre d'acide sulfurique 1N. Le mélange est refroidit à 0°C puis 28,4 g d'Oxone® sont ajoutés. L'agitation est maintenue 18 heures à température ambiante puis le mélange est neutralisé par addition lente de bicarbonate de sodium de façon à obtenir un pH de 8 puis extrait par
- 10 3 fois 1 litre de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentré à sec à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 30 g d'un solide qui est chromatographié sur 1,2 kg de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol/acide acétique, 89/10/1 en volumes]. Après concentration à sec à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa) des fractions le produit est
- 15 trituré dans 100 cm³ d'éther diéthylique, filtré et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa). On obtient ainsi 21,7 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] (4ζ-diméthylamino N-oxyde) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 247°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; 0,99 (dd, J = 17 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 1,14 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3β) ; 1,44 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; de 1,55 à 1,75 (mt, 3H : CH₂ en 2β et l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,28 (s, 3H : ArCH₃) ; 3,10 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,17 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 3,24 (s, 3H : NCH₃) ; 3,27 (t, J = 12 Hz,

25 1H : l'autre H du CH₂ en 4β) ; 3,47 et 3,58 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 3δ) ; 3,58 et 3,73 (2 s, 3H chacun : ArN(CH₃)₂) ; 3,81 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,55 (mt, 1H : CH en 3α) ; 4,58 et 4,79 (2 d, J = 14 Hz, 1H chacun : O₂SCH₂Ar) ; 4,84 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,92 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,31 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,36 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,60 (d, J = 17 Hz, 1H :

l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,83 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 2) ; 7,08 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du CH₃) ; 7,11 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,19 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en méta du CH₃) ; de 7,20 à 7,40 (mt : 5H aromatiques en 6α) ; 7,47 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,62 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,72 (dd, J = 8,5 et 4,5 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,85 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,55 (s, 1H : CH=N) ; 8,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (mf étalé, 1H : OH).

Dans un tricol contenant 50 cm³ d'acide acétique glacial, on introduit 4,8 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] (4ζ-diméthylamino N-oxyde) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE et 0,4 g de fer en poudre. Le mélange est chauffé 2 minutes à 60°C, refroidi, neutralisé par addition d'une solution de bicarbonate de sodium à 10 % puis extrait par 100 cm³ de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 4,35 g d'un solide marron qui est recristallisé dans 50 cm³ d'isopropanol chaud. Après filtration, lavage des cristaux par 10 cm³ d'éther de diisopropyle et séchage à 40°C sous pression réduite (90 kPa) on obtient 2,06 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide beige fondant à 188°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,45 (dd, J = 17 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; de 1,55 à 1,75 (mt : les 2H correspondant à 1H du CH₂ en 2β et l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,74 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2β) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,30 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,81 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,01 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 3,19 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,88 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,50 et 4,74 (2 d, J = 14 Hz, 1H chacun : O₂SCH₂Ar) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en

1 α) ; 5,08 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,40 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,54 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,89 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,29 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,53 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 7,12 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du CH₃) ; de 7,10 à 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,20 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en méta du CH₃) ; 7,48 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,53 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,96 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,39 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,50 (s, 1H : CH=N) ; 8,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

10 Le 2''-(4-méthyl-benzylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE peut être préparé de la manière suivante :

Dans un tricol contenant 35 cm³ de diméthylformamide, on introduit 4,3 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, 1 g de chlorhydrate de (4-méthylbenzyl) isothiourée puis on ajoute goutte à goutte 1,8 cm³ de N,N-diisopropylamine. Le mélange est chauffé 3 heures à 60°C, refroidi puis dilué par 200 cm³ d'eau distillée. Le précipité formé est filtré pour donner 1 g de produit qui est purifié par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μ m [éluant eau-acétonitrile 50/50 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique]. Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 3 fois 80 cm³ de dichlorométhane, les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées à sec puis séchées à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 1,09 g de 2''-(4-méthyl-benzylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide crème fondant à 222°C.

25 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3 β - 1H du CH₂ en 3 γ et 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,32 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,91 (dd, J = 12 et 4 Hz,

1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 2,94 (d, J = 17,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,21 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4β) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,76 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,27 et 4,39 (2 d, J = 13,5 Hz, 1H chacun : ArSCH₂Ar) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,07 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,32 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,39 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,53 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,11 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en ortho du CH₃) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,32 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en méta du CH₃) ; 7,44 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,48 (dd, J = 8, 5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,93 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,19 (s, 1H : CH=N) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

15 **Exemple 26**

En opérant comme à l'exemple 25, mais à partir de 40 cm³ de dioxanne, de 2 g de 2''-(4-méthyl-benzylsulfonyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE, de 1,02 cm³ d'azétidine et après 45 minutes de chauffage à 60°C, on obtient après refroidissement un précipité qui est filtré, lavé par 10 cm³ d'éther de diisopropyle puis recristallisé dans 15 cm³ de méthanol pour donner après filtration, séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), 1,05 g de 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'une poudre blanche fondant à 243°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3β - 1H du CH₂ en 3γ et 1H du CH₂ en 5β) ; 1,29 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,56 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,65 et 1,72 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,33 (mt, 2H : CH₂ de l'azétidine) ; 2,86 (d, J = 17,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 2,88 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,92 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,10 à 3,35 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ;

3,48 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,72 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ;
 4,09 (mt, 4H : les 2 NCH₂ de l'azétidine) ; 4,59 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ;
 4,78 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,12 (dd, J = 12
 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,29 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,31 (d
 5 large J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large,
 J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,40 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,55 (d, J =
 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,15 à
 7,35 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,42 (AB limite, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,90 (mt,
 1H : 1' H₆) ; 7,97 (s, 1H : CH=N) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,63 (d, J =
 10 8,5 Hz, 1H : CONH en 6).

Exemple 27

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 5 cm³ de diméthylformamide, de
 1,84 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,41 g de chlorhydrate
 de 4-amidinopyridinium, de 0,235 g de bicarbonate de sodium et 4 heures de
 15 chauffage à 65°C, on obtient après refroidissement une solution qui est diluée par
 40 cm³ d'acétate d'éthyle et 50 cm³ d'eau distillée. Après décantation, la phase
 aqueuse est lavée par 2 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont
 réunies puis lavées par 200 cm³ de saumure, séchées sur sulfate de magnésium,
 filtrées et concentrées à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un résidu
 20 qui est chromatographié sur 90 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en
 volumes]. On obtient 0,535 g d'un produit qui est purifié avec 1,37 g d'un produit
 identique obtenu par une préparation analogue par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μm
 [éluant eau-acétonitrile 35/65 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique].
 Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite
 25 (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de
 sodium. Le mélange est extrait par 3 fois 100 cm³ de dichlorométhane, les phases
 organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées à
 sec puis séchées à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,73 g d'un solide
 blanc qui est trituré dans 10 cm³ d'éther de diisopropyle, filtré et séché à 40°C

(90 Pa). On obtient ainsi 0,67 g de 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc fondant à 277°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; 1,41 (dd, $J = 17$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 β) ; 1,60 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2 β) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,63 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,92 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,10 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 δ et l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,27 (s, 3H : NCH_3) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; 3,88 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, $J = 7,5$ et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,06 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,41 (d large, $J = 6$ Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,52 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,38 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,54 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,49 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : 1' H $_4$) ; 7,57 (dd, $J = 8,5$ et 4 Hz, 1H : 1' H $_5$) ; 8,04 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H $_6$) ; 8,27 (d, $J = 5$ Hz, 2H : H aromatiques en β de la pyridine) ; 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,48 (s, 1H : CH=N) ; 8,72 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,75 (d, $J = 5$ Hz, 2H : H aromatiques en α de la pyridine) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Exemple 28

Dans un tricol contenant 35 cm ^{3} de diméthylformamide, on introduit 6 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine I $_A$, 1,33 g de chlorhydrate de 2-amidinopyridinium puis on ajoute goutte à goutte 3,4 cm ^{3} de N,N-diisopropylamine. Le mélange est chauffé 4 heures à 65°C, refroidi, puis dilué par 500 cm ^{3} d'eau distillée saturée en chlorure de sodium. Le précipité formé est filtré puis repris par 300 cm ^{3} de dichlorométhane. La solution obtenue est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite à 40°C (2,7 kPa) pour donner 4,36 g d'un

produit qui est purifié par chromatographie sur 220 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes]. Après concentration à sec des fractions sous pression réduite à 40°C (2,7 kPa), on obtient 3,15 g d'un solide qui est recristallisé dans 20 cm³ d'isopropanol. Les cristaux sont filtrés, lavés par 20 cm³ d'éther diisopropylique puis séchés à 40°C (90 Pa) pour donner 1,08 g de 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'une poudre blanche fondant à 214°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,51 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; de 1,55 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,64 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,93 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,13 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,22 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,89 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,12 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,42 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,52 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,28 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,35 (mt, 1H : H en 5 de la pyridine) ; 7,46 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,51 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,82 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 7,99 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,47 (d, J = 8 Hz, H en 3 de la pyridine) ; 8,56 (s, 1H : CH=N) ; 8,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,82 (d large, J = 5 Hz, 1H : H en 6 de la pyridine) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Exemple 29

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 4 cm³ de diméthylformamide, de 0,92 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,22 g chlorhydrate de benzamidine et de 0,12 g de bicarbonate de sodium et après 4 heures à 60°C, on obtient après refroidissement, ajout de 50 cm³ d'eau distillée et de 20 cm³ d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase aqueuse par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle, décantation de la phase organique qui est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), 1 g d'un résidu qui est chromatographié sur 170 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 96/4 en volumes]. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) des fractions, le produit est trituré dans 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,49 g de 2''-phényl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'une poudre blanche fondant à 201°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,40 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,65 (mt : 1H correspondant à 1H du CH₂ en 2 β) ; 1,74 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2 β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,64 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,93 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,09 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 δ et l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,87 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,90 (dd, J = 10 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,10 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,41 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,49 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q dédoublé, J = 7 et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,30 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; de 7,40 à 7,50 (mt, 3H : H aromatiques en para et méta du phényle) ; 7,48 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,56 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 8,03 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; de 8,35 à 8,45 (mt, 3H :

H aromatiques en ortho du phényle et CONH en 1) ; 8,44 (s, 1H : CH=N) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Exemple 30

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 10 cm³ de diméthylformamide, de
5 2 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,59 g de dichlorhydrate de
3-aminobenzamidine et de 0,47 g de bicarbonate de sodium et après 4 heures à 60°C,
on obtient après refroidissement, ajout de 50 cm³ d'eau distillée et de 40 cm³
d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase aqueuse par 2 fois
40 cm³ d'acétate d'éthyle, décantation de la phase organique qui est séchée sur sulfate
10 de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), un
résidu qui est chromatographié sur 200 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol
96/4 en volumes] pour donner 1,06 g d'un solide. Celui-ci est purifié par CLHP sur
450 g de silice C₈ 10 µm [éluant eau-acétonitrile 65/35 en volumes contenant 0,1 %
d'acide trifluoroacétique], les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C
15 sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau
saturée en bicarbonate de sodium. Le précipité formé est filtré, lavé par de l'éther de
diisopropyle, séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,31 g de 2''-(3-
aminophényl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune
pâle fondant à 212°C.

20 Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en
2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7
Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,43 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; de 1,50 à 1,75
(mt : les 2H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3γ et à 1H du CH₂ en 2β) ; 1,76 (mt,
1H : l'autre H du CH₂ en 2β) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,69 (s, 6H :
25 ArN(CH₃)₂) ; 2,94 (dd, J = 12,5 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,10 (d, J = 17 Hz,
1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3δ et l'autre H
du CH₂ en 4β) ; 3,28 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,76 (s
large, 2H : ArNH₂) ; 3,88 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,63 (dd, J = 8 et 6
Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en

1 α) ; 5,11 (dd, J = 12,5 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,41 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,49 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,31 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,55 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,80 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 du 3-aminophényl) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α et à l' H aromatique en 5 du 3-aminophényl) ; 7,49 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,55 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,75 (s large, 1H : H aromatique en 2 du 3-aminophényl) ; 7,82 (d large, 1H : H aromatique en 6 du 3-aminophényl) ; 8,03 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,42 (s, 1H : CH=N) ; 8,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Exemple 31

En opérant comme à l'exemple 22 mais à partir de 45 cm³ de diméthylformamide, de 5 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine I_B, de 0,64 g de sulfate de S-méthyl isothiouronium et de 0,77 g de bicarbonate de sodium et après 18 heures à 60°C, on obtient après refroidissement, ajout de 200 cm³ d'eau distillée et de 150 cm³ d'acétate d'éthyle au mélange réactionnel, lavage de la phase aqueuse par 2 fois 150 cm³ d'acétate d'éthyle, décantation de la phase organique qui est lavée par 250 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), 3,16 g d'un résidu qui est chromatographié sur 250 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 95/5 en volumes] pour donner 1,2 g d'un solide. Celui-ci est purifié par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μ m [éluant eau-acétonitrile 65/35 en volumes contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique], les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), la phase aqueuse ajustée à pH 7-8 par de l'eau saturée en bicarbonate de sodium et extraite par 2 fois 100 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, puis concentrée à sec puis séchée à 40°C sous pression réduite (90 Pa) pour donner 0,45 g de 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 282°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 3β - 1H du CH_2 en 3γ et 1H du CH_2 en 5β) ; 1,32 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,64 (s, 3H : ArSCH_3) ; 2,77 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,89 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 2,97 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; 3,20 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; de 3,65 à 3,85 (mf étalé, 1H : ArNH) ; 3,75 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,61 (dd, $J = 8$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,03 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,32 (d large, $J = 6$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,39 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,18 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,51 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,78 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6α) ; 7,46 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : 1°H_4) ; 7,50 (dd, $J = 8,5$ et 4 Hz, 1H : 1°H_5) ; 7,94 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1°H_6) ; 8,17 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,67 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,62 (s, 1H : OH).

Exemple 32

Dans un ballon contenant 0,4 cm³ de dichlorométhane, on introduit 97 mg de 2''-(1-pyrrolidinyl-pyrimido[4,5- $5\gamma,5\delta$] pristinamycine IE, 5,4 mg d'éthylèneglycol, 65 mg d'acide acétique et 20 mg de periodate de tétra n-butylammonium. Le mélange est agité 4 heures à température ambiante puis le mélange réactionnel est repris par 8 cm³ d'eau et 4 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée par 4 fois 8 cm³ d'eau distillée, décantée, séchée puis concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 70 mg d'un solide qui est purifié par chromatographie flash avec 210 mg d'un produit identique provenant d'une préparation analogue sur 15 g de silice [éluant : dichlorométhane/méthanol 97/3 en volumes] pour donner après concentration à sec des fractions, trituration dans 4 cm³ d'éther diéthylique, filtration et séchage à 20°C sous pression réduite (90 Pa), 98 mg de 2''-(1-pyrrolidinyl)-

pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) prištīnamycine IE sous forme d'une poudre crème fondant à 222°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; 1,48 (dd, $J = 17$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 β) ; de 1,50 à 1,85 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du CH_2 en 3 γ et au CH_2 en 2 β) ; 1,95 (mt, 4H : les 2 CH_2 de la pyrrolidine) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,62 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,91 (dd, $J = 12,5$ et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,92 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4 β et 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH_3) ; de 3,45 à 3,65 (mt, 5H : l'autre H du CH_2 en 3 δ et les 2 NCH_2 de la pyrrolidine) ; 3,73 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, $J = 6,5$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,78 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,14 (dd, $J = 12$ et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,29 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,31 (mf, 1H : CH en 5 α) ; 5,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,87 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,28 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,56 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,82 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; 7,42 (AB limite, 2H : 1' H_4 et 1' H_5) ; 7,90 (mt, 1H : 1' H_6) ; 7,98 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,42 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,62 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

20 Exemple 33

Dans un tricol contenant 400 cm³ de méthanol, on introduit 30 g de pristīnamycine I_A, 2,42 g de 3-aminoacroléine puis 25,8 g d'acétate d'ammonium. Le mélange est porté 3 jours au reflux puis dilué par 1 litre d'eau distillée. Le précipité obtenu est filtré, séché, puis chromatographié sur 1 kg de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol 98/2 en volumes). Le solide obtenu est purifié par CLHP sur silice C₈ 10 μm (éluant : eau : acétonitrile 70/30 contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique. Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et la phase aqueuse ajustée à pH 8 par 3 cm³ d'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le précipité obtenu est filtré, rincé par 10 cm³ d'eau distillée puis 10 cm³

d'éther diéthylique pour donner après séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), 0,45 g de pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE sous forme d'un solide blanc vers 170-180°C (déc.)

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2 γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3 β et 1H du CH_2 en 3 γ) ; 1,34 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1 γ) ; de 1,55 à 1,85 (mt, 4H : l'autre H du CH_2 en 3 γ - CH_2 en 2 β et 1H du CH_2 en 5 β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 β) ; 2,91 (s, 6H : $\text{ArN}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,95 (dd, $J = 12$ et 5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,17 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,30 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3 δ) ; 3,43 (d large, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 β) ; 3,52 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3 δ) ; 3,91 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5 ϵ) ; 4,58 (dd, $J = 7$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,87 (dd, $J = 10$ et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,13 (dd, $J = 12$ et 5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,43 (mt, 1H : CH en 5 α) ; 5,46 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5 ϵ) ; 5,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,87 (dq, $J = 7$ et 1,5 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,40 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H aromatiques en 6 α) ; de 7,30 à 7,45 (mt, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 7,43 (d, $J = 8$ Hz, 1H : l' H₄) ; 7,56 (dd, $J = 8$ et 4 Hz, 1H : l' H₅) ; 7,61 (mt, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 8,13 (mt, 1H : l' H₆) ; 8,38 (d, $J = 4$ Hz, 1H : H aromatique en α de l'N) ; 8,42 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,59 (s, 1H : OH).

La 3-amino acroléine peut être préparée suivant R.P. Thummel & D.K. Kohli, J. Org. Chem., 42, 2742-2747 (1977).

Exemple 34

En opérant comme à l'exemple 6, mais à partir de 11,4 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_A dans 200 cm³ d'acétone, de 3,8 g de bromure de 1-(2-oxo-pentyl) pyridinium, de 10 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient un solide qui est chromatographié sur 100 g de silice (éluant : acétonitrile) puis par

CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μ m (éluant : eau-acétonitrile 70/30-en volumes, contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et le pH de la phase aqueuse ajusté à 8 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le précipité
5 est filtré, lavé par 20 cm³ d'eau distillée et séché à 40°C sous pression réduite (90 Pa), pour donner 0,8 g de 2''-propyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide blanc fondant à 172°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; 0,98 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ du propyle) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du
10 CH₂ en 3 γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,50 à 1,90 (mt : les 3H correspondant au CH₂ en 2 β et à 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,70 (mt, 2H : CH₂ central du propyle) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,68 (t, J = 8 Hz, 2H : ArCH₂ du propyle) ; 2,84 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,97 (dd, J = 13 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5 β -
15 l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,21 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,92 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 8 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,87 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,28 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; de 5,35 à 5,50 (mt, 2H : CH en 5 α et l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,63 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q
20 dédoublé, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,36 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 6,94 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 8H correspondant aux 5 H aromatiques en 6 α - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₅ et au 1' H₄) ; 7,86 (dd, J = 4 et 1 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ;
25 8,66 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-(2-oxo-pentyl) pyridinium peut être préparé par analogie avec l'iodure de 1-(2-oxo-pentyl) pyridinium comme décrit par R.P. SONI, J. P. SAXENA, J. Indian Chem. Soc., 58, 885-887 (1981).

Dans un tricol contenant 25 cm³ d'éthanol, on introduit 3,8 g de 1-bromo-2-pentanone et 9,2 cm³ de pyridine puis le mélange est chauffé 3 heures au reflux. Après concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le résidu est repris dans 200 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration, lavage par 50 cm³ d'éther diéthylique, le précipité est séché pour donner 3,8 g d'un solide jaune pâle de pureté 80 % fondant à 72°C et utilisé tel quel.

La 1-bromo-2-pentanone peut-être préparée selon H.J. HA , Synth. Commun., 24, 2557, (1994)

Exemple 35

En opérant comme à l'exemple 6, mais à partir de 30 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_A dans 200 cm³ d'acétone, de 10 g de bromure de 1-(3-méthyl-2-oxo-butyl) pyridinium, de 26,3 g d'acétate d'ammonium et chauffage 3 heures au reflux, on obtient 34 g d'un solide qui est purifié par 2 chromatographies successives sur 1 kg de silice (éluant: chlorure de méthylène-acétonitrile-eau : 96/2/2 en volumes) puis sur 700 g de silice (éluant : gradient chlorure de méthylène puis chlorure de méthylène-méthanol-acétonitrile : 99/0,5/0,5 à 98/1/1 en volumes). Après 2 recristallisations dans le méthanol, on obtient 4,3 g de produit dont 2 g sont purifiés par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μ m (éluant : eau-acétonitrile 70/30 en volumes, contenant 0,1% d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et le pH de la phase aqueuse ajusté à 8 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le précipité est filtré, lavé par 20 cm³ d'eau puis par 20 cm³ d'éther diisopropylique. Après recristallisation dans 15 cm³ de méthanol, filtration, lavage par 10 cm³ de méthanol et 10 cm³ d'éther diisopropylique puis séchage à 40°C, sous pression réduite (90 Pa), on obtient 0,75 g de 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme d'aiguilles blanches fondant à 263°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 11H : 1H du CH₂ en 3 β - 1H du CH₂ en 3 γ - CH₃ en 1 γ et les 2 CH₃

de l'isopropyle) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,66 et 1,75 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2 β) ; 1,89 (mt : 1H correspondant à 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; de 2,95 à 3,05 (mt, 1H : ArCH de l'isopropyle) ; 2,99 (dd, J = 14 et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5 β - l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,20 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,93 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,32 (dd, J = 9 et 6,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; de 5,40 à 5,50 (mt, 2H : CH en 5 α et l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,64 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,39 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,60 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 8H correspondant aux 5 H aromatiques en 6 α - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₅ et au 1' H₄) ; 7,85 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,44 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Le bromure de 1-(3-méthyl-2-oxo-butyl) pyridinium peut être préparé comme décrit par J. P. SAXENA, J. Indian Chem. Soc., 68, 99-100 (1991).

Exemple 36

En opérant comme à l'exemple 5, mais à partir d'1,5 litre d'acétonitrile, 100 g de 5 δ -méthylène pristinamycine I_A, 27,1 g de chlorure de 1-(3-chloro-2-oxo-propyl) pyridinium, 88 g d'acétate d'ammonium et reflux 5 heures, on obtient un solide qui est purifié par deux chromatographies successives sur 1,5 kg et 100 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 97/3 en volumes). Les fractions contenant le produit attendu sont concentrées pour donner un solide qui est purifié par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μ m (éluant : eau-acétonitrile 70/30 en volumes, contenant 0,1 % d'acide trifluoro acétique). Les fractions sont rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) et le pH de la phase aqueuse ajusté à 8 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite par

2 fois 50 cm³ de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées, concentrées sous pression réduite (45°C, 2,7 kPa) et le solide obtenu est repris par 20 cm³ d'éther diéthylique. Après filtration puis séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 0,5 g de 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide crème fondant à 206°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; 1,25 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mts : les 3H correspondant au CH₂ en 2β et à 1H du CH₂ en 5β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,14 (s, 3H : OCOCH₃) ; 2,84 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,96 (dd, J = 13 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,14 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,93 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 8 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,07 et 5,18 (2d, J = 13 Hz, 1H chacun : ArCH₂OCO) ; de 5,15 à 5,25 (mt, 1H : CH en 4α) ; 5,40 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,45 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,60 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q dédoublé, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,34 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,15 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,20 à 7,35 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6α) ; 7,36 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,40 (mt, 2H : 1' H₅ et 1' H₄) ; 7,89 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,68 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Exemple 37

En opérant comme à l'exemple 20, mais à partir de 40 cm³ d'acétonitrile, de 2 g de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E, de 1,5 cm³ de cyclopropylamine et 0,34 g d'iodure de potassium, on obtient, après 24 heures de reflux, 2,2 g d'une meringue qui est purifiée par deux chromatographies successives sur 60 g de

silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 95/5 en volumes). Les fractions sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à 40°C, sous pression réduite (2,7 kPa); la meringue obtenue est délitée dans 30 cm³ d'éther diéthylique. Après filtration et séchage à 40°C sous pression réduite (90 Pa), on obtient 0,55 g de 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide jaune fondant à 184°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : de 0,35 à 0,50 (mt, 4H : CH₂CH₂ du cyclopropane) ; 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; 1,26 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2 β) ; 1,78 (dd, J = 16 et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,16 (mt, 1H : CH du cyclopropane) ; 2,86 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,97 (dd, J = 13,5 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β - l'autre H du CH₂ en 5 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,88 (s, 2H : ArCH₂N) ; 3,94 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 8 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,26 (dd, J = 10 et 6 Hz, 1H : CH en 4 α) ; de 5,40 à 5,50 (mt, 2H : CH en 5 α et l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,62 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q dédoublé, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,36 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; 7,10 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,20 à 7,35 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α et à l'H aromatique en γ de l'N) ; 7,39 (AB limite, 2H : 1' H₅ et 1' H₄) ; 7,87 (dd, J = 4 et 2 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,42 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,67 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (mf, 1H : OH).

25 Exemple 38

En opérant comme à l'exemple 20, mais à partir de 1,5 g de 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E dans 30 cm³ d'acétonitrile, 0,5 cm³ de diéthylamine, de 0,26 g d'iodure de potassium et après 6 heures de reflux à 45°C, on obtient 1,35 g de

produit qui est purifié par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10µm (éluant : eau-acétonitrile 60/40 en volumes, contenant 0,1% d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées et l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa). La phase aqueuse est amenée à pH 8 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium puis
 5 extrait par 300 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (45°C, 2,7 kPa), pour donner un solide qui est cristallisé dans 30 cm³ de méthanol. Après filtration, lavage par 50 cm³ d'éther diisopropylique et séchage à 40°C, sous pression réduite (90 Pa), on obtient 0,4 g de 2''-N-diéthylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E
 10 sous forme d'un solide blanc cotonneux fondant à 264°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; 1,04 (t, J = 7 Hz, 6H : CH₃ du diéthylamino) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; de 1,60 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2β) ; 1,85 (dd, J =
 15 16,5 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,55 (q, J = 7 Hz, 4H : les 2 NCH₂ du diéthylamino) ; 2,85 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,98 (dd, J = 14 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4β - l'autre H du CH₂ en 5β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,21 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,66 (s, 2H : ArCH₂N) ; 3,94 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du
 20 CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,30 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,43 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,37 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,58 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ;
 25 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 9H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - à l'H aromatique en β de l'N - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₄ et au 1' H₅) ; 7,85 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s large, 1H : OH).

La 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E peut être obtenue comme décrit à l'exemple 10.

Exemple 39

En opérant comme à l'exemple 6, mais en partant de 5,6 g de 5 δ -méthylène
 5 virginiamycine S dans 100 cm³ d'acétonitrile, de 1,15 g de chlorure de 1-acétonyl
 pyridinium, de 5,17 g d'acétate d'ammonium et chauffage 4 heures à reflux, on
 obtient une huile rouge qui est chromatographiée sur 500 g de silice (éluant : chlorure
 de méthylène-méthanol 98/2 en volumes) pour donner 2,1 g de meringue jaune. Celle-
 ci est purifiée par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μ m (éluant : eau-acétonitrile 65/35
 10 en volumes, contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont
 rassemblées, l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), le pH de la
 phase aqueuse ajusté à 7 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium; le
 précipité obtenu est filtré, lavé par 20 cm³ d'eau puis 20 cm³ d'éther diéthylique.
 Après filtration et séchage à 40°C, sous pression réduite (90 Pa), on obtient 0,39 g de
 15 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] 5 γ -déoxy virgiamycine S sous forme d'un solide blanc
 fondant à 176°C.

La 5 δ -méthylène virginiamycine S peut être obtenue comme décrite.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; 1,27
 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ;
 20 de 1,50 à 1,85 (mt : les 4H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3 γ - au CH₂ en 2 β et
 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,50 (s, 3H : ArCH₃) ;
 3,07 (dd, J = 13 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 3H : l'autre H
 du CH₂ en 4 β - l'autre H du CH₂ en 5 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ;
 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,92 (d, J = 17,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ;
 25 4,58 (dd, J = 8 et 6,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,87 (d large,
 J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,34 (dd, J = 10 et 6 Hz, 1H : CH en 4 α) ; de 5,35 à 5,45
 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ et CH en 5 α) ; 5,64 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6 α) ;
 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; de

6,95 à 7,40 (mt : les 13H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α - aux 5H aromatiques en 4 β - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₄ et au 1' H₅) ; 6,96 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 7,81 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,42 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

5 Exemple 40

En opérant par analogie avec l'exemple 15, mais à partir de 4 ϵ -chloro 5 δ -méthylène pristinamycine IA, on obtient la 4 ϵ -chloro 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide blanc fondant à 194°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de
 10 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 3H correspondant au CH₂ en 2 β et à 1H du CH₂ en 5 β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,56 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,99 (dd, J = 13 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,23 (s, 3H :
 15 NCH₃) ; 3,36 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 4,01 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 7,5 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,91 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,26 (dd, J = 10 et 5,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,46 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,53 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,63 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ;
 20 5,89 (q dédoublé, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,47 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4 ϵ) ; 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,77 (dd, J = 8 et 2 Hz, 1H : H aromatique en 4 δ en para du Cl) ; 7,13 (d, J = 2 Hz, 1H : H aromatique en 4 δ en ortho du Cl) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6 α et au H₅ de la pyridine) ; 7,41 (d large, J = 8 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,50 (d, J = 8 Hz, 1H : H
 25 aromatique en γ de l'N) ; 7,53 (dd, J = 8 et 4,5 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,74 (t dédoublé, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H₄ de la pyridine) ; 7,90 (d large, J = 4,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,24 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,37 (d, J = 8 Hz, 1H : H₃ de la pyridine) ;

8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,67 (d large, $J = 4,5$ Hz, 1H : H₆ de la pyridine) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Exemple 41

En opérant par analogie avec l'exemple 18, mais à partir de 4ε-chloro 5δ-méthylène pristinamycine IA, on obtient la 4ε-chloro 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine I_E, sous forme d'un solide blanc fondant à 204°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; 1,27 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,67 et 1,75 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2β) ; 1,84 (dd, $J = 16,5$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,53 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,94 (dd, $J = 13,5$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,35 (d, $J = 16,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 4,00 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, $J = 8$ et 7 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, $J = 10$ Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,19 (dd, $J = 10$ et 6 Hz, 1H : CH en 4α) ; de 5,45 à 5,55 (mt, 2H : CH en 5α et l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,64 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, $J = 7$ Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,09 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 6,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,75 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en 4δ en para du Cl) ; 6,95 (s large, 1H : H aromatique en 4δ en ortho du Cl) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6α et au H₅ de la pyridine) ; 7,41 (d large, $J = 8$ Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,48 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en γ de l'N) ; 7,51 (dd, $J = 8$ et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,77 (t large, $J = 8$ Hz, 1H : H₄ de la pyridine) ; 7,97 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 8,35 à 8,45 (mt, 2H : H₃ de la pyridine et CONH en 1) ; 8,63 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,67 (d large, $J = 4,5$ Hz, 1H : H₆ de la pyridine) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Exemple 42

En opérant par analogie avec l'exemple 7, mais à partir de 4ε-chloro 5δ-méthylène pristinamycine IA, on obtient la 4ε-chloro 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide blanc fondant à 184°C.

- 5 Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,27 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,59 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,67 et 1,75 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2β) ; 1,90 (dd, J = 16 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,72 (s, 6H :
10 ArN(CH₃)₂) ; 2,77 (mt, 2H : ArCH₂ de l'éthyle) ; 3,01 (dd, J = 14 et 7 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,25 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 4β) ; 3,19 (s, 3H : NCH₃) ; de 3,25 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,33 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,95 (d, J = 17,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,57 (t large, J = 6,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,78 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d
15 large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,34 (mt, 1H : CH en 4α) ; 5,41 (d, J = 17,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,47 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,59 (mt, 2H : H aromatique en 4ε et CONH en 2) ; 6,79 (d large, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4δ en para du Cl) ; 6,98 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 7,06 (s large, 1H : H
20 aromatique en 4δ en ortho du Cl) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 8H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₄ et au 1' H₅) ; 7,82 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).

Exemple 43

- 25 En opérant par analogie avec l'exemple 17, mais à partir de 4ε-chloro 5δ-méthylène pristinamycine IA, on obtient la 4ε-chloro 2''-(éthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine I_E, sous forme d'un solide blanc fondant à 186°C.

Spectre de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 0,92 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,28 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; 1,58 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH_2 en 2β) ; 1,93 (dd, $J = 16$ et 6 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,76 (mt, 2H : ArCH_2 de l'éthyle) ; 2,77 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,96 (dd, $J = 14$ et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; de 3,10 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH_2 en 4β et 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,19 (s, 3H : NCH_3) ; 3,30 (d, $J = 16$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,95 (d, $J = 17$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,21 (mf, 1H : ArNH) ; 4,60 (dd, $J = 7,5$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,88 (dd, $J = 10$ et 1 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,28 (dd, $J = 9$ et 6,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (d, $J = 17$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,46 (d large, $J = 6$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,63 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (q dédoublé, $J = 7$ et 1 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,19 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en 4ϵ) ; 6,57 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,77 (dd, $J = 8$ et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4δ en para du Cl) ; 6,94 (d, $J = 1,5$ Hz, 1H : H aromatique en 4δ en para du Cl) ; 6,98 (d, $J = 8$ Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,20 à 7,45 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6α et à l'H aromatique en γ de l'N) ; 7,37 (AB limite, 2H : l' H_4 et l' H_5) ; 7,84 (dd, $J = 4$ et 1,5 Hz, 1H : l' H_6) ; 8,40 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,67 (d, $J = 8$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,66 (s, 1H : OH).

Exemple 44

En opérant par analogie avec l'exemple 6, mais à partir de 4 ϵ -chloro 5 δ -méthylène pristinamycine IA, on obtient la 4 ϵ -chloro 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme de poudre jaune fondant à 210°C.

Spectre de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 0,93 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH_2 en 3β et 1H du CH_2 en 3γ) ; 1,29 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; de 1,50 à 1,80 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du CH_2 en 3γ et au CH_2 en 2β) ; 1,81 (dd, $J = 16$ et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5β) ; 2,04 (mt, 1H :

l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,48 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,74 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 3,02 (dd, J = 14 et 6,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,20 (s, 3H : NCH₃) ; 3,28 (d, J = 16 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,96 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,59 (dd, J = 7,5 et 7 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,31 (dd, J = 9 et 6,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,40 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,47 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,61 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,45 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 6,59 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,80 (d large, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4δ en para du Cl) ; 6,97 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 7,10 (s large, 1H : H aromatique en 4δ en ortho du Cl) ; de 7,20 à 7,35 (mt : les 6H correspondant aux 5H aromatiques en 6α et à l'H aromatique en γ de l'N) ; 7,37 (d large, J = 8 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,42 (dd, J = 8 et 4,5 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,84 (d large, J = 4,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,37 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,61 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,68 (s, 1H : OH).

Exemple 45

Dans un tricol contenant 70 cm³ de dioxane, on introduit 4 g de 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E, 0,48 g d'oxyde de sélénium et on porte à reflux 1 heure. Le mélange réactionnel est filtré sur Celite® et le filtrat concentré sous pression réduite à 45°C (2,7 kPa) pour donner 5,7 g d'une meringue marron qui est purifiée par 2 chromatographies successives sur 60 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 97/3 en volume). Les fractions sont rassemblées et concentrées sous pression réduite à 45°C (2,7 kPa). Le solide obtenu est agité dans 30 cm³ d'éther diéthylique, filtré et séché à 40°C, sous pression réduite (90 Pa), pour donner 0,76 g de 2''-formyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide blanc fondant à 202°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; de 1,50 à 1,75 (mt : les 3H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3γ - à

1H du CH₂ en 2β et à 1H du CH₂ en 5β) ; 1,74 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2β) ;
 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,79 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,95 (dd, J = 13 et
 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4β -
 l'autre H du CH₂ en 5β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H :
 5 l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,97 (d, J = 18 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,62 (dd, J = 7,5
 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H :
 CH en 1α) ; 5,14 (dd, J = 11 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,44 (d large, J = 5,5 Hz, 1H :
 CH en 5α) ; 5,52 (d, J = 18 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H :
 CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,29 (d, J = 8 Hz, 2H :
 10 H aromatiques en 4ε) ; 6,56 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H :
 H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques
 en 6α) ; 7,45 (d large, J = 8 Hz, 1H : 1' H₄) ; de 7,45 à 7,55 (mt, 2H : 1' H₅ et H
 aromatique en γ de l'N) ; 7,77 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,00 (d
 large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,69 (d, J = 8,5
 15 Hz, 1H : CONH en 6) ; 9,97 (s, 1H : COH) ; 11,65 (s, 1H : OH).

La 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E peut être obtenue comme
 décrit à l'exemple 11.

Exemple 46

Dans un tricol contenant 100 cm³ de dioxane, on introduit 1,7 g de 2''-formyl-pyrido
 20 [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E, 1,4 g d'acétate d'ammonium et on porte à reflux
 1 heure. Le mélange réactionnel est concentré sous pression réduite puis repris par
 100 cm³ d'eau et 100 cm³ de chlorure de méthylène. Après décantation, séchage de la
 phase organique sur sulfate de sodium, filtration et concentration à sec on obtient
 1,5 g d'un solide qui est chromatographié sur 60 g de silice (éluant : chlorure de
 25 méthylène-méthanol 97/3 en volume). Les fractions sont rassemblées puis concentrées
 sous pression réduite à 45°C (2,7 kPa). Le solide obtenu est repris par 30 cm³ d'éther
 diéthylique puis filtré et séché à 40°C, sous pression réduite (90 Pa), pour donner

0,32 g de 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme de solide orange fondant à 226°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; 1,26 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ;
 5 1,43 (dd, J = 16,5 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3 γ et à 1H du CH₂ en 2 β) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2 β) ; 2,06 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,79 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,93 (dd, J = 12,5 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,08 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du
 10 CH₂ en 3 δ) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,94 (d, J = 17,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,62 (dd, J = 8 et 6,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,09 (dd, J = 11,5 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,39 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,48 (d, J = 5 Hz, 1H : 1H du CONH₂) ; 5,51 (d, J = 17,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,60 (d, J =
 15 8,5 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,28 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,57 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6 α) ; 7,46 (d large, J = 8 Hz, 1H : 1' H₄) ; de 7,50 à 7,60 (mt, 2H : 1' H₅ et H aromatique en γ de l'N) ; 7,78 (d, J = 5 Hz, 1H : l'autre H du CONH₂) ; 7,99
 20 (mt, 1H : 1' H₆) ; 8,00 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,67 (s, 1H : OH).

La 2''-formyle-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E peut être obtenue comme décrit à l'exemple 45.

Exemple 47

25 En opérant comme à l'exemple 22, mais à partir de 40 cm³ d'acétonitrile, de 4,6 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,38 g d'acétamidine et chauffage 12 heures à 60°C, on obtient, après concentration à sec du mélange réactionnel à 45°C (2,7 kPa), un solide qui est chromatographié sur 400 g de silice (éluant : chlorure de

méthylène-méthanol 97/3 en volumes). Les fractions sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 10 cm³ de méthanol puis filtré et séché à 40°C (90Pa), pour donner 0,4 g de 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme de cristaux blancs fondant à 265°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃ avec ajout de (CD₃)₂SO d₆) : 0,79 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,05 à 1,20 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,14 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,24 (dd, J = 17 et 5,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,46 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,52 et 1,62 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2 β) ; 1,95 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,51 (s, 3H : ArCH₃) ; 2,74 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; de 2,75 à 2,85 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,83 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; de 3,05 à 3,20 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4 β et 1H du CH₂ en 3 δ) ; 3,13 (s, 3H : NCH₃) ; 3,37 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,70 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,48 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,65 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,75 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 4,94 (dd, J = 11,5 et 5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,24 (d large J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,30 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ; 5,45 (d, J = 8Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,72 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,20 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,54 (d, J = 9,5 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,72 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,05 à 7,30 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6 α) ; 7,32 (d large, J = 8 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,37 (dd, J = 8 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,81 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,17 (s, 1H : CH=N) ; 8,22 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,56 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,52 (s, 1H : OH).

Exemple 48

En opérant comme à l'exemple 22, mais à partir de 40 cm³ de diméthylformamide, de 1,84 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,41 g de chlorhydrate de 2-pyrazine carboxamidine, de 1 cm³ de diisopropylamine, le mélange réactionnel est chauffé 12 heures à 65°C. On ajoute 0,16 g de chlorhydrate de 2-pyrazine

- carboxamidine et on poursuit le chauffage 24 heures supplémentaires. Après traitement et concentration à sec du mélange réactionnel à 45°C (2,7 kPa), on obtient 2,1 g de solide qui est chromatographié sur 100 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 97/3 en volumes). Les fractions sont réunies, séchées sur sulfate
- 5 de sodium, filtrées et concentrées à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est cristallisé dans 10 cm³ de méthanol, filtré, lavé par 2 fois 5 cm³ d'éther diisopropylique puis séché à 40°C (90Pa), pour donner 0,49 g de 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine I_E sous forme de cristaux jaunes fondant à 254°C.
- 10 Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,25 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,51 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; de 1,55 à 1,65 (mt : 1H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,67 et 1,75 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2β) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,64 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,94 (dd, J =
- 15 12 et 5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,18 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3δ et l'autre H du CH₂ en 4β) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,90 (d, J = 17,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,61 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,12 (dd, J = 12 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ;
- 20 5,45 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,53 (d, J = 17,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (q dédoublé, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,29 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,55 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6α) ; 7,48 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,53
- 25 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 8,02 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,41 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,58 (s, 1H : CH=N) ; 8,67 (d, J = 2 Hz, 1H : H en 5 de la pyrazine) ; 8,74 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,77 (dd, J = 2 et 1,5 Hz, 1H : H en 6 de la pyrazine) ; 9,68 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H en 3 de la pyrazine) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Exemple 49

En opérant comme à l'exemple 22, mais à partir de 40 cm³ de diméthylformamide, de 3 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,74 g de chlorhydrate de 1H-pyrazole carboxamidine, de 2 cm³ de diisopropyléthylamine, le mélange réactionnel est chauffé 4 heures à 65°C. Après traitement et concentration à sec du mélange réactionnel à 45°C (2,7 kPa), on obtient 2,4 g d'un solide qui est chromatographié sur 160 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 96/4 en volumes). Les fractions sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa). La meringue obtenue est cristallisée dans 10 cm³ d'isopropanol. Après filtration, lavage et séchage à 40°C (90Pa), on obtient 0,41 g de 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine I_E sous forme de cristaux jaunes fondant à 197°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,31 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,45 (dd, J = 17 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; de 1,55 à 1,65 (mt : 1H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3γ) ; 1,67 et 1,75 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2β) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,67 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,93 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 3,10 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 3δ et l'autre H du CH₂ en 4β) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,84 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,62 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,81 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,07 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,41 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,48 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,67 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,29 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,48 (d large, J = 2 Hz, 1H : H en 4 du pyrazole) ; 6,53 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6α) ; 7,48 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,53 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,80 (s large, 1H : H en 3 du pyrazole) ; 8,00 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,38 (d, J = 10

Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,38 (s, 1H : CH=N) ; 8,54 (d, J = 2 Hz, 1H : H en 5 du pyrazole) ; 8,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Exemple 50

En opérant comme à l'exemple 22, mais à partir de 40 cm³ de diméthylformamide, de
 5 1,84 g de 5δ-diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,60 g de chlorhydrate de
 S-(2-morpholinoéthyl) isothiouronium, de 1 cm³ de diisopropylamine et chauffage la
 nuit à 65°C, on obtient, après traitement et concentration à sec du mélange
 réactionnel à 45°C (2,7 kPa), 1,5 g de solide jaune qui est purifié par deux
 chromatographies successives avec respectivement 100 g et 200 g de silice (éluant :
 10 chlorure de méthylène-méthanol 97/3 en volumes). Les fractions sont réunies, séchées
 sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa).
 Le solide obtenu est repris par 10 cm³ d'éther diisopropylique. Après filtration,
 lavage et séchage à 40°C (90 Pa), on obtient 0,51 g de 2''-(2-morpholinoéthylthio)-
 pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide blanc cassé fondant à
 15 187°C.

Spectre de R.M.N. ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de
 1,15 à 1,40 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3β - 1H du CH₂ en 3γ et 1H du CH₂ en 5β) ; 1,31
 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à l'autre H
 du CH₂ en 3γ et à 1H du CH₂ en 2β) ; 1,75 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2β) ; 2,04
 20 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,53 (mf, 4H : les 2 NCH₂ de la morpholine) ;
 2,69 (t, J = 7,5 Hz, 2H : NCH₂) ; de 2,80 à 2,95 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 5β et
 1H du CH₂ en 4β) ; 2,90 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; de 3,15 à 3,35 (mt, 4H : ArSCH₂ -
 l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H :
 l'autre H du CH₂ en 3δ) ; de 3,65 à 3,80 (mt, 5H : les 2 OCH₂ de la morpholine et 1H
 25 du CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ;
 4,89 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,08 (dd, J = 11,5 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ;
 5,33 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,40 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂
 en 5ε) ; 5,65 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ;

6,35 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,52 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ;
 6,85 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H
 correspondant aux H aromatiques en 6 α) ; 7,45 (d large, $J = 8,5$ Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,49
 (dd, $J = 8, 5$ et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,92 (d large, $J = 4$ Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,16 (s, 1H :
 5 CH=N) ; 8,37 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,70 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en
 6) ; 11,64 (s, 1H : OH).

Le dichlorhydrate de S-(2-morpholinoéthyl) isothiouronium peut être préparé selon
 DOHERTY Chem. Soc., 79, 5667-70, (1957) ou CLINTON J. Am. Chem. Soc., 70,
 950, (1948).

10 Exemple 51

En opérant comme à l'exemple 22, mais à partir de 50 cm³ de diméthylformamide, de
 2 g de 5 δ -diméthylaminométhylène pristinamycine I_A, de 0,67 g de chlorhydrate de
 S-(4-pyridylméthyl) isothiouronium, de 1,5 cm³ de diisopropyléthylamine et
 chauffage à 65°C pendant 48 heures, on obtient, après traitement et concentration à
 15 sec du mélange réactionnel à 45°C (2,7 kPa), un solide qui est chromatographié sur
 40 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 98/2 en volumes) puis par
 CLHP sur 450 g de silice C₈ 10 μ m (éluant : eau-acétonitrile 72,5/27,5 en volumes,
 contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées,
 l'acétonitrile éliminé à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa) puis le pH de la phase
 20 aqueuse ajusté à 7-8 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium. Le précipité
 obtenu est filtré, séché à 40°C sous 90Pa, pour donner 0,22 g de 2''-(4-
 pyridylméthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide
 blanc fondant à 195°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de
 25 1,20 à 1,40 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3 β - 1H du CH₂ en 3 γ et 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,31
 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,50 à 1,75 (mt : les 2H correspondant à 1H du CH₂
 en 2 β et l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,74 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2 β) ; 2,05 (mt,
 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,83 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; de 2,90 à 3,00 (mt, 2H : 1H

du CH₂ en 4β et l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3δ et l'autre H du CH₂ en 4β) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,76 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,27 et 4,39 (2 d, J = 15 Hz, 1H chacun : ArSCH₂Ar) ; 4,61 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,87 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,07 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,33 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,39 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,64 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,33 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,53 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 7H correspondant aux H aromatiques en 6α et aux H en β de la pyridine) ; 7,45 (d large, J = 8,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,48 (dd, J = 8, 5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,93 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,18 (s, 1H : CH=N) ; 8,36 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,52 (d, J = 6 Hz, 2H : H en α de la pyridine) ; 8,72 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

15 Exemple 52

Dans un tricol contenant 100 cm³ d'acétonitrile et 5 g de 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine I_E, on introduit 25 cm³ d'eau, 1,1 g de métapériodate de sodium puis 21 mg de trichlorure de ruthénium et on laisse sous agitation 12 heures. On ajoute à nouveau 0,55 g de périodate de sodium supplémentaire et laisse sous agitation 4 heures. Au mélange réactionnel on ajoute alors 25 cm³ d'eau 1,25 g de thiosulfate de sodium puis 250 cm³ de chlorure de méthylène et 150 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 40°C sous pression réduite (2,7kPa). Le solide obtenu est délité dans l'éther diéthylique pour donner 3,57 g d'un solide qui est purifié par 2 chromatographies flash respectivement sur 250 g et 70 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 95/5 puis 97/3 en volumes). Les fractions sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner, après séchage à 40°C (90Pa), 0,60 g de 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine I_E.

Spectre de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) : 0,91 (t, $J = 7,5$ Hz, 3H : CH_3 en 2γ) ; de 1,20 à 1,40 (mt, 3H : 1H du CH_2 en 3β - 1H du CH_2 en 3γ et 1H du CH_2 en 5β) ; 1,31 (d, $J = 7$ Hz, 3H : CH_3 en 1γ) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à 1H du CH_2 en 2β et l'autre H du CH_2 en 3γ) ; 1,74 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 2β) ; 2,07 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3β) ; 2,82 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,88 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 3,10 (d, $J = 18$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5β) ; 3,16 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; de 3,20 à 3,30 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 3δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 3,33 (s, 3H : SO_2CH_3) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 3δ) ; 3,82 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H : 1H du CH_2 en 5ϵ) ; 4,12 (mf, 1H : ArNH) ; 4,60 (dd, $J = 8$ et 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (dd, $J = 10$ et 1 Hz, 1H : CH en 1α) ; 4,97 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,41 (d large, $J = 6,5$ Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,55 (d, $J = 17,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 5ϵ) ; 5,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q dédoublé, $J = 7$ et 1 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,53 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,72 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6α) ; 7,49 (dd, $J = 8,5$ et 1,5 Hz, 1H : 1' H_4) ; 7,56 (dd, $J = 8,5$ et 4 Hz, 1H : 1' H_5) ; 8,00 (dd, $J = 4$ et 1,5 Hz, 1H : 1' H_6) ; 8,38 (d, $J = 10$ Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,50 (s, 1H : $\text{CH}=\text{N}$) ; 8,73 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,63 (s, 1H : OH).

La 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5- $5\gamma,5\delta$] pristinamycine I_E peut être obtenu comme décrit à l'exemple 24.

Exemple 53

Dans un tricol contenant 10 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 0,146 ml de 2-diéthylaminoéthanethiol, 47 mg d'hydruure de sodium puis, goutte à goutte, 1 g de sel de potassium de 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5- $5\gamma,5\delta$] pristinamycine I_E dans 10 cm³ de diméthylformamide. On laisse une heure sous agitation à 20°C. Le mélange réactionnel est versé sur 100 cm³ d'eau et on ajoute 10 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N jusqu'à pH 7 puis 40 cm³ de chlorure de méthylène. La phase aqueuse est décantée et extraite par 4 fois 40 cm³ de chlorure de méthylène. Les

phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, puis concentrées sous pression réduite. Le solide obtenu est délité dans l'éther pour donner, après filtration, 0,64 g de solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 97/3 en volumes). Les fractions sont
 5 réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner, après séchage à 40°C (90Pa), 0,23 g de 2''-diéthylaminoéthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,90 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; 1,06 (mf, 6H : les 2 CH₃ de la diéthylamine) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3 β -
 10 1H du CH₂ en 3 γ et 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,50 à 1,65 (mt : les 1H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; 1,65 et 1,74 (2 mts, 1H chacun : CH₂ en 2 β) ; 2,05 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,58 (mf, 4H : les 2 NCH₂ de la diéthylamine) ; 2,79 (mt, 2H : NCH₂) ; de 2,85 à 3,00 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 4 β et l'autre H du CH₂ en 5 β) ; 2,88 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; de 3,10 à 3,30 (mt,
 15 4H : l'autre H du CH₂ en 4 β - 1H du CH₂ en 3 δ et ArSCH₂) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,50 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,76 (d, J = 17,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ϵ) ; 4,60 (dd, J = 7,5 et 5,5 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,89 (dd, J = 10 et 1Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,07 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,33 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,38 (d, J = 17,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ϵ) ;
 20 5,65 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,88 (q dédoublé, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1 β) ; 6,34 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,53 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,85 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6 α) ; 7,46 (dd, J = 8,5 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,49 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,92 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,15 (s,
 25 1H : CH=N) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,68 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,64 (mf, 1H : OH).

Le sel de potassium de la 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E peut être préparé de la façon suivante :

Dans un ballon placé sous argon contenant 150 cm³ d'acétone et 10 g de 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E, on ajoute 1,4 g de bicarbonate de potassium et on laisse agiter la nuit. La précipité crème est filtré, lavé plusieurs fois à l'acétone et à l'éther diéthylique puis filtré, séché sous pression réduite, pour donner
5 7,4 g de sel de potassium du 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E utilisé tel quel.

La 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E peut être obtenu comme décrit à l'exemple 24.

Exemple 54

10 Dans un autoclave contenant 37 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 3,7 g de sel de potassium de 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E et 2,2 cm³ d'une solution de méthylamine 8M dans l'éthanol et on chauffe 8 heures à 80°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec à 50°C, sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 4,1 g d'un résidu orange qui est repris par 20 cm³ d'eau et 15 cm³ d'acétate
15 d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 10 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 35°C sous pression réduite (2,7 kPa). On obtient ainsi 0,4 g d'un solide beige qui est purifié par chromatographie flash sur 40 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 96/4 en volumes). Les fractions sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à
20 45°C sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner 0,16 g d'un solide qui est cristallisé dans 3,2 cm³ d'un mélange acétonitrile-eau (50/50 en volumes). Après filtration puis séchage à 40°C (90Pa), on obtient 0,13 g de 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme de cristaux beige fondant à 210-220°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de
25 1,15 à 1,35 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3 β - 1H du CH₂ en 3 γ et 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,50 à 1,70 (mt : les 2H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3 γ et à 1H du CH₂ en 2 β) ; 1,74 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 2 β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; de 2,80 à 3,00 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 4 β et

l'autre H du CH₂ en 5β) ; 2,88 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,97 (d, J = 5 Hz, 3H : ArNCH₃) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,48 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,72 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 8 et 7 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; de 4,85 à 4,95 (mt, 2H : CH en 1α et ArNH) ; 5,10 (dd, J = 10,5 et 4 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,30 (mt, 1H : CH en 5α) ; 5,31 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,64 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,40 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,54 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,87 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6α) ; 7,44 (AB limite, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,91 (d large, J = 4 Hz, 1H : 1' H₆) ; 7,97 (s, 1H : CH=N) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).

Le sel de potassium du 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine I_E peut est préparé selon l'exemple 53.

15 **Exemple 55**

En opérant par analogie avec l'exemple 32 mais à partir de 20 cm³ de chlorure de méthylène, de 2,3 g de 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine I_E de 0,2 g d'éthylène glycol, de 2,35 g d'acide acétique, de 0,48 g de periodate de tétra-n-butylammonium et agitation 12 heures, on obtient 3,4 g d'un produit brut qui est dissous dans 70 cm³ d'acide sulfurique 0,5N. On extrait par 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Après traitement et concentration, on obtient 1,58 g de solide jaune qui est purifié par deux chromatographies successives, respectivement sur 100 g et 30 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 95/5 puis chlorure de méthylène-acétonitrile-méthanol : 86/8/6 en volumes). Les fractions sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis concentrées à 45°C sous pression réduite (2,7 kPa). Le solide obtenu est repris par 10 cm³ d'éther diisopropylique, filtré, lavé par 10 cm³ d'éther diisopropylique puis séché à 40°C, sous pression réduite (90 Pa), pour donner 0,52 g de 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-

désdiméthylamino) pristinamycine I_E sous forme d'un solide jaune pâle et fondant à 209°C.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; de 1,25 à 1,40 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,32 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,52 (dd, J = 18 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 1,62 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; de 1,60 à 1,85 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2β) ; 2,08 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,58 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,92 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 5β - 1H du CH₂ en 3δ et l'autre H du CH₂ en 4β) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,51 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,89 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,63 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,90 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,10 (dd, J = 11 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,42 (d large, J = 6 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,53 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,89 (q dédoublé, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,16 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,56 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,79 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,40 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6α) ; 7,40 (dd large, J = 8 et 5 Hz, 1H : H en 5 de la pyridine) ; 7,48 (dd, J = 8,5 et 1 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,53 (dd, J = 8,5 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,85 (t dédoublé, J = 8 et 2 Hz, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 8,01 (dd, J = 4 et 1 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,43 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,46 (d large, J = 8 Hz, H en 3 de la pyridine) ; 8,56 (s, 1H : CH=N) ; 8,71 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 8,84 (d large, J = 5 Hz, 1H : H en 6 de la pyridine) ; 11,64 (s, 1H : OH).

La 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine I_E peut être obtenu comme décrit à l'exemple 28.

25 Exemple 56

Dans un tricol contenant 70 cm³ de tétrahydrofurane et 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N, on ajoute 3,9 g de 2''-azido-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine I_E et 2,16 g de triphénylphosphine et on laisse sous agitation la nuit. Le mélange

réactionnel est concentré à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa); le résidu gommeux est repris par 50 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N et on extrait par 3 fois 80 cm³ de chlorure de méthylène. Après décantation, la phase aqueuse est neutralisée par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium et on

5 extrait par 3 fois 100 cm³ de chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à 45°C sous pression réduite, pour donner 3,5 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie sur 300 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol : 96/4 en volumes). Les fractions sont réunies, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et

10 concentrées à 45°C, sous pression réduite (2,7 kPa), pour donner un solide jaune qui est recristallisé dans 40 cm³ d'isopropanol. Après filtration, lavage par 10 cm³ d'isopropanol et séchage à 40°C sous pression réduite, on obtient 0,97 g de 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme d'une poudre jaune pâle fondant à 214°C.

15 La 2''-azido-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E peut être préparée comme à l'exemple 25 mais à partir de 250 cm³ de diméthylformamide, de 10 g de 2''-(4-méthyl-benzènesulfonyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E de 2,42 g d'azoture de sodium et chauffage à 65°C pendant trois jours. Après concentration à sec du mélange réactionnel, on ajoute 400 cm³ d'eau saturée en chlorure de sodium. Le

20 précipité jaune orangé apparu est filtré puis repris par 200 cm³ de chlorure de méthylène. Après décantation, séchage sur sulfate de magnésium, filtration et concentration à sec à 40°C sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient un solide qui est purifié par chromatographie sur 150 g de silice (éluant : chlorure de méthylène-méthanol 96/4 en volumes) pour donner, après concentration des fractions 3,9 g de

25 2''-azido-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide orangé utilisé comme tel.

Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 3H : 1H du CH₂ en 3 β - 1H du CH₂ en 3 γ et 1H du CH₂ en 5 β) ; 1,30 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; 1,56 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 γ) ; de 1,60 à 1,80

- (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2β) ; 2,04 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ; 2,81 (d, J = 17,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5β) ; de 2,85 à 2,95 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; 2,89 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; de 3,15 à 3,30 (mt, 2H : l'autre H du CH₂ en 4β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,71 (d, J = 17Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 8 et 6 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,80 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,86 (s, 2H : ArNH₂) ; 4,88 (d large, J = 10 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,08 (dd, J = 11,5 et 5 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,31 (mt, 1H : CH en 5α) ; 5,33 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,88 (q large, J = 7 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,40 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,54 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,86 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,20 à 7,35 (mt : les 5H correspondant aux H aromatiques en 6α) ; 7,42 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₄) ; 7,45 (dd, J = 8 et 4 Hz, 1H : 1' H₅) ; 7,89 (dd, J = 4 et 1,5 Hz, 1H : 1' H₆) ; 7,97 (s, 1H : CH=N) ; 8,36 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (s, 1H : OH).
- 15 La 2''-(4-méthyl-benzènesulfonyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] pristinamycine I_E peut être obtenu comme décrit à l'exemple 25.

Exemple 57

- Dans un tricol placé sous courant d'azote et contenant 10 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 1 g de 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E et 0,155 cm³ de chlorure de thionyle. On laisse sous agitation 30 minutes et on ajoute 0,9 cm³ de triéthylamine. Après avoir filtré le chlorhydrate de triéthylamine formé, on ajoute une solution du sel de sodium du 2-diéthylaminoéthanethiol (obtenue après 30 minutes d'agitation à partir de 0,324 cm³ de diéthylaminoéthanethiol et de 102 mg d'hydrure de sodium dans 20 cm³ d'acétonitrile). Après chauffage à 50°C pendant 3 heures, l'insoluble est éliminé par filtration puis lavé par 20 cm³ d'acétonitrile. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (45°C-2,7 kPa) puis le résidu est repris par 50 cm³ de chlorure de méthylène et 50 cm³ d'eau. La phase organique est décantée, lavée par 25 cm³ d'eau, séchée sur sulfate de sodium puis filtrée pour donner, après concentration à sec, 1,1 g d'un résidu qui est chromatographié sur 50 g de silice

- (éluant: gradient chlorure de méthylène-méthanol 98/2 à 90/10 en volumes) pour donner 150 mg de produit qui est purifié par CLHP sur 450 g de silice C₈ 10µm (éluant : eau-acétonitrile 70/30 en volumes, contenant 0,1 % d'acide trifluoroacétique). Les fractions sont rassemblées puis l'acétonitrile éliminé à 40°C sous
- 5 pression réduite (2,7 kPa). La phase aqueuse est amenée à pH 7-8 par addition d'eau saturée en bicarbonate de sodium puis extraite par 2 fois 25 cm³ de chlorure de méthylène. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée puis concentrée à sec, pour donner 30 mg de 2''-diéthylaminoéthylthiométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine I_E sous forme d'un solide jaune fondant à 132°C.
- 10 Spectre de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) : 0,92 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2γ) ; 1,02 (t, J = 7 Hz, 6H : CH₃ du diéthylamino) ; de 1,20 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3β et 1H du CH₂ en 3γ) ; 1,29 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1γ) ; 1,57 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3γ) ; de 1,60 à 1,80 (mt : les 2H correspondant au CH₂ en 2β) ; 1,88 (d très large, J = 16,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3β) ;
- 15 de 2,45 à 2,65 (mf, 4H : NCH₂ du diéthylamino) ; de 2,60 à 2,75 (mt, 4H : SCH₂CH₂N) ; 2,84 (s, 6H : ArN(CH₃)₂) ; 2,98 (dd, J = 13,5 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4β) ; de 3,10 à 3,30 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4β - l'autre H du CH₂ en 5β et 1H du CH₂ en 3δ) ; 3,20 (s, 3H : NCH₃) ; 3,49 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3δ) ; 3,79 (s, 2H : ArCH₂S) ; 3,94 (d, J = 17 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5ε) ; 4,60 (dd, J = 8 et
- 20 5,5 Hz, 1H : CH en 3α) ; 4,79 (mt, 1H : CH en 2α) ; 4,87 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1α) ; 5,28 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH en 4α) ; 5,44 (d large, J = 5,5 Hz, 1H : CH en 5α) ; 5,44 (d, J = 17 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5ε) ; 5,60 (d, J = 8 Hz, 1H : CH en 6α) ; 5,87 (q dédoublé, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1β) ; 6,36 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,57 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ; 6,84 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,20 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en β de l'N) ; de 7,20 à
- 25 7,40 (mt : les 8H correspondant aux 5H aromatiques en 6α - à l'H aromatique en γ de l'N - au 1' H₄ et au 1' H₅) ; 7,83 (dd, J = 4 et 1 Hz, 1H : 1' H₆) ; 8,40 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,67 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH en 6) ; 11,65 (mf étalé, 1H : OH).

La 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E peut être obtenue comme décrit à l'exemple 11.

Exemple 58

- 4 ϵ -chloro 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E
- 5 • 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine I_E
- 4 ϵ -chloro 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine I_E
- 4 ϵ -chloro 2''-amino-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E
- 10 • 2''- amino -pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine I_E
- 4 ϵ -chloro 2''- amino -pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine I_E
- 4 ϵ -chloro 3''-méthoxycarbonyl-2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E
- 15 • 4 ϵ -chloro 2''-phényl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E
- 2''- phényl -pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine I_E
- 4 ϵ -chloro 2''- phényl -pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine I_E
- 20 • 4 ϵ -chloro 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E
- 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine I_E
- 4 ϵ -chloro 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine I_E
- 25 • 4 ϵ -chloro 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine I_E

- 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -chloro 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 4 ϵ -chloro -pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -chloro pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -chloro 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 10 • 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -chloro 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -chloro 3''-méthoxycarbonyl-2''- méthyl -pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -chloro 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -chloro 2''-morpholinométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 2''-morpholinométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -chloro 2''-morpholinométhyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -chloro 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4 ϵ -chloro 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthylamino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 4ε-chloro 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 4ε-chloro 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- PIA Cl: 4ε-chloro 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- PIB : 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- PIB Cl: 4ε-chloro 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- PIA Cl: 4ε-chloro 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- PIB : 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE

- PIB Cl: 4ε-chloro 2''-carbamoyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- PIA Cl: 4ε-chloro 2''-diéthylaminoéthylthiométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 5 • PIB : 2''-diéthylaminoéthylthiométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- PIB Cl: 4ε-chloro 2''-diéthylaminoéthylthiométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • PIA Cl: 4ε-chloro 2''- (morpholinoéthylthiométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- PIB : 2''-(morpholinoéthylthiométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-(morpholinoéthylthiométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4ε-chloro 2''- (1-pyrrolidinoéthylthiométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrrolidinoéthylthiométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-(1-pyrrolidinoéthylthiométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4ε-chloro 2''- (pipéridinoéthylthiométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 2''-(pipéridinoéthylthiométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-chloro 2''-(pipéridinoéthylthiométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4-ζ-méthylamino) (4-ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-bromo 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-bromo 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-tert-butyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-bromo 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-bromo 3''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-bromo 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-
5 désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 3''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) amino)pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 3 ''-méthoxycarbonyl-2''méthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 4ε-bromo 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 5 • 4ε-allyl 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-phényl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-bromo 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-bromo 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-bromo 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-diéthylaminophényl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo -pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-bromo -pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) . . .
pristinamycine IE
- 4ε-allyl -pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl -pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino)
5 pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) -pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) -pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino)
15 pristinamycine IE
- pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-allyl 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-allyl 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 2''-chlorométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-allyl 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-allyl 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino)
- 5 (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 2''-(2-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-allyl 2''-morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-allyl 2''- morpholinométhyl -pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 5 • 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 2''- morpholinométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-allyl 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-allyl 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino)
- 5 (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 2''-(3-pyridyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-allyl 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-allyl 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 5 • 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 2''-(4-méthyl-1-pipérazinylméthyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-allyl 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-allyl 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 IE
- 4ε-bromo 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 25 • 4ε-allyl 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4ε-bromo 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-hydroxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4ε-bromo 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 25 • 4ε-allyl 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-acétoxyméthylméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 20 • 4ε-bromo 2''-acétoxyméthylméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-acétoxyméthylméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-acétoxyméthylméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-acétoxyméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 20 • 4ε-bromo 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino)
- 10 (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 20 • 4ε-bromo 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2'',3''-diméthyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 20 • 4ε-bromo 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthoxycarbonyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 20 • 4ε-bromo 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino)
- 10 (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(N-diéthylaminométhyl)-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-bromo 2''-carbamoyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 20 • 4ε-bromo 2''-carbamoyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-carbamoyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE
- 4ε-allyl 2''-carbamoyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-carbamoyl-pyrido [2,3-5γ,5δ] pristinamycine IE

- 4ε-(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-diéthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-allylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-éthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-propylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(4-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-N-méthyl, N-(3-pyridylméthyl) amino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-méthyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-carbamoyle-pyrido [2,3-5γ,5δ] (4ζ-tert-butyl) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5γ,5δ] 4ε-chloro pristinamycine IE
- 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) 4ε-chloro pristinamycine IE
- 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] (4ζ-méthylamino) (4ζ-désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5γ,5δ] 4ε-chloro pristinamycine IE

- 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''- méthylthio -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
5 désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(méthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
10 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
15 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -
chloro pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
25 désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE

- 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrazol)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrazol)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE

- 2''-(1-pyrazol)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 25 • 2''- trifluorométhyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''- trifluorométhyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''- trifluorométhyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 5 • 2''- cyclopropyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- 2''- cyclopropyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''- cyclopropyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 10 • 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 2''- morpholinométhyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''- morpholinométhyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''- morpholinométhyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
15 désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 2''- éthyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- 2''- éthyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 20 • 2''-éthyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -
chloro pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 2''- propyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- 25 • 2''- propyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE

- 2''- propyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 2''- isopropyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''- isopropyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''- isopropyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 10 • 2''- cyclopropylaminométhyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''- cyclopropylaminométhyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 2''- cyclopropylaminométhyl -pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) 4 ϵ -chloro pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthoxy-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25

- 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino)
(4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino)
10 (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- 2''-(4-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
20 désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino)
(4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
25 pristinamycine IE

- 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylthio-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrrolidinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25

- 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrrolidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-azétidiny)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25

- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino)
(4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino)
10 (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- 2''-(3-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino)
pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -
20 désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino)
(4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino)
25 pristinamycine IE

- 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyridyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25

- 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-pyrazinyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(2-morpholinoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25

- 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-amino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-(1-pyrazolyl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(diéthylaminoéthylthio)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylamino-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-méthylsulfonyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-(4-aminophényl)-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-trifluorométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-morpholinométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-éthyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25

- 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-propyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-isopropyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -tert-butyl) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 15 • 4 ϵ -bromo 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -bromo 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -allyl 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 20 • 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE
- 4 ϵ -(2-méthyl prop-ène 1-yl) 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 25 • 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -diéthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-allylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-éthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 5 • 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-propylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4 ζ -N méthyl, N-(4pyridylméthyl)amino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4- ζ -N méthyl, N-(3-pyridylméthyl)amino) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 10 • 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4- ζ -méthyl) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE
- 2''-cyclopropylaminométhyl-pyrimido [4,5-5 γ ,5 δ] (4- ζ -tert-butyl) (4- ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE

15 PREPARATION DES INTERMEDIAIRES

Exemple A

Méthode a

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 170 mg de pristinamycine IB en solution dans 0,5 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 0,026 cm³ de
 20 bromure de 3,3-diméthylallyle en solution dans 0,2 cm³ de diméthylformamide sec. Après 3 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est dilué par 10 cm³ d'eau distillée puis lavé par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée à l'eau, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est repris dans
 25 l'éther éthylique puis séché. Ce solide est purifié par chromatographie flash (éluant :

dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 57 mg de 4-N-(2-méthyl 2-butène 4-yl) pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 170°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,70 (s, 6H : CH_3) ; 2,85 (s, 3H : ArNCH_3) ; 2,87 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,23 (s, 3H : NCH_3) ; 3,30 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,82 et 3,91 (2 dd, J = 16,5 et 5 Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 5,08 (mt, 1H : CH=) ; 5,18 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Méthode b

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 660 mg de pristinamycine IB en solution dans 3,3 cm³ de chloroforme sec (sur amylène) puis on ajoute 65 mg de NaHCO_3 en poudre. Après une heure d'agitation, on additionne 0,09 cm³ de bromure de 3,3-diméthylallyle en solution dans 0,9 cm³ de chloroforme sec (sur amylène). Après 18 heures d'agitation à température ambiante le mélange réactionnel est dilué par 20 cm³ de chloroforme puis lavé par 3 fois 5 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est repris dans 20 cm³ d'éther puis séché. Ce solide est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 360 mg de 4-N-(2-méthyl 2-butène 4-yl) pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune pâle fondant à 170°C.

Exemple B

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 1,7 g de pristinamycine IB dans 5,1 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 310 mg de bromure de crotyle. Le mélange est agité 22 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau distillée sous agitation puis extrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée et la phase organique lavée par 2 fois 10 cm³ d'eau distillée, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,1 g d'une huile jaune

qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,62 g de 4-N-(2-butényl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 180°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,70 (d, $J = 6$ Hz, 3H : CH_3);
5 de 2,85 à 2,90 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,28 (s, 3H : NCH_3) ; 3,32 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,81 et 3,91 (2 d larges, $J = 18$ Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 5,22 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 5,43 et 5,57 (respectivement d mt et dq, $J = 14$ Hz et $J = 14$ et 6 Hz, 1H chacun : $\text{CH}=\text{CH}$) ; 6,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,05 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en
10 4 δ).

Exemple C

En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 2,5 g de pristinamycine IB, de 400 mg d'acide bromo acétique dans 8 cm³ de diméthylformamide sec, on obtient après 48 heures d'agitation à température ambiante, 2,1 g d'un solide blanc qui est
15 purifié par chromatographie flash (éluants successifs : dichlorométhane-méthanol, 95/5 puis 90/10 puis 80/20) pour donner 1,1 g d'une huile qui est reprise au dichlorométhane, acidifiée à pH 4 par de l'acide acétique puis lavée à l'eau distillée. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa), puis reprise dans l'éther diéthylique pour
20 donner 750 mg de 4-N-(carboxyméthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,85 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,03 (s, 3H : ArNCH_3) ; de 3,10 à 3,40 (mt, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH_3) ; 4,04 (AB limite, $J = 18$ Hz, 2H : ArNCH_2) ; 5,25
25 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,62 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,07 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple D

En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 1 g de pristinamycine IB, de 0,1 ml de bromure d'allyle dans 3 cm³ de diméthylformamide sec, on obtient après 72 heures d'agitation à température ambiante, 620 mg d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant dichlorométhane-méthanol, 97/3) pour donner 290 mg de 4-N-allyl pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune blanc fondant à 208°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,88 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,21 (s, 3H : NCH₃) ; 3,29 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,85 et 3,95 (2 d larges, J = 18 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 5,10 et 5,17 (2 d, respectivement J = 17 Hz et J = 11,5 Hz, 1H chacun : =CH₂) ; 5,20 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 5,78 (mt, 1H : CH=) ; 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,02 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple E

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec et de 230 mg de bromure de cinnamyle, on obtient après 72 heures à température ambiante, 0,8 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,31 g de 4-N-cinnamyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 204°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (600 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,97 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,24 (s, 3H : NCH₃) ; 3,33 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,70 (AB limite, J = 18 et 5,5 Hz, 2H : ArNCH₂) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,23 et 6,52 (respectivement dt et d large, J = 16,5 et 5,5 Hz et J = 16,5 Hz, 1H chacun : CH=CH) ; 6,68 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,07 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt, 5H : H aromatiques du phényle).

Exemple F

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec et de 240 mg de bromure de benzyle, on obtient après 72 heures à température ambiante, 0,85 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,64 g de 4-N-benzyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,86 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,10 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,52 et 4,69 (2 d, J = 18 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 5,16 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,01 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,18 (mt, 2H : H en ortho du benzyl) ; 7,28 (mt, 2H : H en méta du benzyl) ; 7,40 (t, J = 7,5 Hz, 1H : H en para du benzyl).

Exemple G

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec et de 200 mg de iodure d'éthyle, on obtient après 5 heures à 60°C puis 72 heures à température ambiante et après ajout de 20 mg de iodure d'éthyle supplémentaire et chauffage à 60°C pendant 4 heures, 0,65 g d'un solide jaune pâle qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,37 g de 4-N-éthyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,10 (t, J = 7 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 2,87 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,39 (mt, 2H : ArNCH₂) ; 5,21 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,04 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple H

- On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 175 mg d'un mélange d'environ 20 % de 4-bromo-1-butène de 15 % de bromométhylcyclopropane et de 65 % de bromocyclobutane et 195 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 72 heures à température ambiante puis chauffé 7 heures à 60°C. On ajoute à nouveau 175 mg de ce mélange, puis l'agitation est poursuivie 48 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau distillée sous agitation puis extrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique lavée par 2 fois 10 cm³ d'eau distillée, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 800 mg d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) puis par chromatographie liquide haute performance (CLHP) pour donner 220 mg de 4-N-(but-2-ényl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.
- Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,29 (mt, 2H : CH₂) ; 2,88 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,31 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,38 (mt, 2H : ArNCH₂) ; 5,05 et 5,10 (2 dd, respectivement J = 10,5 et 2 Hz et J = 16,5 et 2 Hz, 1H chacun : =CH₂) ; 5,20 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 5,78 (mt, 1H : CH=) ; 6,62 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,04 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple I

- On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 1 g de pristinamycine IB dans 3 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 175 mg d'un mélange d'environ 20 % de 4-bromo-1-butène de 15 % de bromométhylcyclopropane et de 65 % de bromocyclobutane et 195 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 72 heures à température ambiante puis chauffé 7 heures à 60°C. On ajoute à nouveau 175 mg de ce mélange, puis l'agitation est poursuivie 48 heures. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau distillée sous agitation puis extrait par 2 fois 20 cm³ d'acétate

d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique lavée par 2 fois 10 cm³ d'eau distillée, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 800 mg d'une poudre blanche qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) puis par chromatographie CLHP pour donner 222 mg de 4-N-cyclopropylméthyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,20 et 0,53 (2 mts, 2H chacun : CH₂ du cyclopropane) ; 0,92 (mt, 1H : CH du cyclopropane) ; 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,93 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,13 et 3,25 (respectivement dd et mt, J = 15 et 7 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,67 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,04 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple J

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 2 g de pristinamycine IB dans 10 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 460 mg de chlorure de 4-chlorométhyl pyridine et 350 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 5 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est versé sur 150 cm³ d'eau distillée puis extrait par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,6 g d'une huile jaune qui est purifiée par 2 chromatographies flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 130 mg de 4-N-(4-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 260°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,07 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,50 et 4,63 (2 d, J = 17 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 5,16 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,59 (d, J = 8 Hz, 2H : H

aromatiques en 4ε) ; 7,01 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,13 (d, J = 5,5 Hz; 2H : H en β de la pyridine) ; 8,60 (d, J = 5,5 Hz; 2H : H en α de la pyridine).

Exemple K

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 1 g de pristinamycine IB dans
 5 3 cm³ de diméthylformamide sec et de 237 mg de iodobutane, on obtient après
 48 heures à 60°C puis 72 heures à température ambiante, 0,94 g d'un solide jaune pâle
 qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichloro-méthane : méthanol 98/2)
 pour donner 0,23 g de 4-N-butyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc
 fondant à 170°C.

10 Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃
 du butyle) ; 1,35 et 1,55 (2 mts, 2H chacun : CH₂CH₂ du butyle) ; 2,90 (s, 3H :
 ArNCH₃) ; 2,90 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,20 à 3,40 (mt,
 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β et ArNCH₂) ; 3,28 (s, 3H : NCH₃) ; 5,21 (dd, J = 12,5 et
 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,05 (d, J = 8 Hz, 2H :
 15 H aromatiques en 4δ).

Exemple L

En opérant comme à l'exemple A mais à partir de 3 g de pristinamycine IB dans
 15 cm³ de diméthylformamide sec et de 720 mg de iodopropane, on obtient, après
 22 heures à 50°C, 2,07 g d'une huile jaune pâle qui est purifiée par
 20 2 chromatographies flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2 et
 dichlorométhane : méthanol 99/1) pour donner 0,49 g de 4-N-propyl pristinamycine
 IB sous forme d'un solide blanc fondant à 220°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,95 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃
 du propyle) ; 1,58 (mt, 2H : CH₂ du propyle) ; 2,88 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ;
 25 2,90 (s, 3H : ArNCH₃) ; de 3,15 à 3,40 (mt, 3H : l'autre H du CH₂ en 4 β et ArNCH₂) ;
 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : H
 aromatiques en 4ε) ; 7,03 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple M

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 2 g de pristinamycine IB dans 5 cm³ de diméthylformamide sec et de 480 mg de 2-iodopropane, on obtient après 6 heures à 60°C puis 17 heures à température ambiante, 2,07 g d'une huile jaune pâle
5 qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,19 g de 4-N-isopropyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 220°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,14 et 1,17 (2 d, J = 6,5 Hz, 6H : CH₃ de l'isopropyle) ; 2,68 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,88 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H
10 du CH₂ en 4 β) ; 3,23 (s, 3H : NCH₃) ; 3,30 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,90 (mt, 1H : ArNCH) ; 5,20 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,68 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,03(d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple N

En opérant comme à l'exemple A, mais à partir de 3 g de pristinamycine IB dans
15 15 cm³ de diméthylformamide sec et de 780 mg de iodure de 3-méthyl 2-propane, on obtient après 70 heures à température ambiante puis ajout de 160 mg de iodure de 3-méthyl 2-propane supplémentaires et chauffage à 50°C pendant 24 heures, 3,86 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 690 mg de 4-N-isobutyl pristinamycine IB sous forme
20 d'un solide blanc fondant à 190°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,93 (d, J = 7 Hz, 6H : CH₃ de l'isobutyle) ; 2,05 (mt, 1H : CH de l'isobutyle) ; 2,92 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H
du CH₂ en 4 β) ; 2,98 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,10 et 3,18 (2 dd, J = 15 et 7,5 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 3,30 (s, 3H : NCH₃) ; 3,35 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂
25 en 4 β) ; 5,20 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,03(d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple O

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 690 mg de chlorydrate de 3-chlorométhyl pyridine et 350 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité
5 24 heures à 60°C puis 48 heures à température ambiante. Le mélange réactionnel est versé sur 50 cm³ d'eau distillée additionnée de bicarbonate de sodium puis extrait par 3 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 2,96 g d'un solide jaune qui est purifié par
10 chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 409 mg de 4-N-(3-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 186°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,87 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,05 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,23 (s, 3H : NCH₃) ; 3,29 (t, J = 12,5
15 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,50 et 4,65 (2 d, J = 18 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 5,15 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,62 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,05 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,35 (mt; 1H : H en 5 de la pyridine) ; 7,42 (d large, J = 8 Hz, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 8,45 (d large, J = 5 Hz, 1H : H en 6 de la pyridine) ; 8,58 (s large; 1H : H en 2 de la pyridine).

Exemple P

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 3 g de pristinamycine IB dans 15 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 690 mg de chlorydrate de 2-chlorométhyl pyridine et 70 mg d'iodure de sodium. Le mélange est agité 2 heures à 60°C puis on ajoute 0,48 g d'iodure de sodium supplémentaire et l'agitation est
25 maintenue 23 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est versé sur 150 cm³ d'eau distillée additionnée de bicarbonate de sodium puis extrait par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis les phases organiques réunies puis lavées par une solution aqueuse de sulfite de sodium. La phase organique est

décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,34 g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 1,16 g de 4-N-(2-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,85 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 3,15 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,29 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; 4,55 et 4,83 (2 d, $J = 18$ Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; 5,10 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 4α) ; 6,57 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 6,99 (mt, 1H : H en 3 de la pyridine) ; 7,00 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,08 (dd, $J = 7,5$ et 5 Hz, 1H : H en 5 de la pyridine) ; 7,80 (dt, $J = 7,5$ et 1 Hz, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 8,57 (d large, $J = 5$ Hz, 1H : H en 6 de la pyridine).

Exemple Q

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 5 g de pristinamycine IB dans 7 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 0,66 g de 1-chloro 3-hydroxypropane, 50 mg d'iodure de sodium et 580 mg de bicarbonate de potassium. Le mélange est agité 22 heures à 70°C. Le mélange réactionnel est refroidi, versé sur 30 cm³ d'eau distillée puis extrait par 3 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 5,41 g d'un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 0,28 g de 4-N-(3-hydroxy 3-propyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 186°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,75 (mt, 2H : CH_2 central du propyle) ; 2,88 (mt, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; 2,90 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,24 (s, 3H : NCH_3) ; 3,30 (t, $J = 12,5$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; 3,43 et 3,62 (2 mts, 2H

chacun : ArNCH_2 et CH_2O) ; 5,20 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz, 1H : 4α) ; 6,68 (mf, 2H : H aromatiques en 4ϵ) ; 7,03 (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple R

En opérant comme à l'exemple Q, mais à partir de 4 g de pristinamycine IB, de
 5 $1,7\text{ cm}^3$ de 3-(dioxo-1,2-éthylène) bromopropane dans 12 cm^3 de diméthylformamide sec, on obtient après chauffage 24 heures à 60°C , $3,8$ g d'un solide jaune qui est purifié par chromatographie-flash (éluant dichlorométhane / méthanol $97/3$) pour donner $0,81$ g de 4-N-[2-(1,3-dioxolan-2-yl) éthyl] pristinamycin IB sous forme d'un solide blanc fondant à une température supérieure à 260°C .

10 Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz , CDCl_3 , δ en ppm) : $1,91$ (mt, 2H : CH_2 central) ; $2,87$ (s, 3H : ArNCH_3) ; $2,88$ (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; $3,25$ (s, 3H : NCH_3) ; $3,29$ (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; $3,35$ à $3,55$ (mt, 2H : ArNCH_2) ; $3,87$ et $3,97$ (2 mts, 2H chacun : $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{O}$) ; $4,92$ (t, $J = 4$ Hz, 1H : OCHO) ; $5,21$ (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4α) ; $6,64$ (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en
 15 4ϵ) ; $7,04$ (d, $J = 8$ Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple S

En opérant comme à l'exemple A mais à partir de $0,53$ g de 4ϵ -chloro pristinamycine IB, de $0,082\text{ cm}^3$ de bromure d'allyle, dans 3 cm^3 de diméthylformamide sec, on obtient après 7 heures à 50°C puis ajout de $0,5\text{ cm}^3$ de bromure d'allyle
 20 supplémentaire et chauffage 2 heures 30 minutes, un solide qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol $98/2$) pour donner 77 mg de 4-N-allyl 4ϵ -chloro pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune très clair fondant à 175°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz , CDCl_3 , δ en ppm) : $2,71$ (s, 3H : ArNCH_3) ; $2,93$
 25 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4β) ; $3,21$ (s, 3H : NCH_3) ; $3,33$ (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4β) ; $3,58$ (d, $J = 6$ Hz, 2H : ArNCH_2) ; $5,20$ et $5,27$ (2 dd, respectivement $J = 11$ et 1 Hz et $J = 16$ et 1 Hz, 1H chacun : $=\text{CH}_2$) ; $5,30$ (dd, $J = 12$

et 4 Hz, 1H : 4 α) ; de 5,75 à 5,95 (mt, 1H : CH=) ; 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4 ϵ) ; 7,03 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 δ) ; 7,18 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 δ et en ortho du Cl).

La 4 ϵ -chloro pristinamycine IB peut être préparée comme décrit dans la demande de
5 brevet EP 772630.

Exemple T

On place dans un ballon 0,3 g de 4-N-éthoxycarbonylméthyl pristinamycine IB dans 3,5 cm³ de dichlorométhane puis on ajoute 51 mg de N-chloro-succinimide. Le mélange est agité 5 jours à température ambiante. Le mélange réactionnel est
10 concentré à sec sous pression réduite (2,7 kPa) à 30°C. Le solide obtenu est agité 3 fois dans 5 cm³ d'eau distillée, filtré, lavé par 3 fois 3 cm³ d'éther pour donner un solide jaune qui est recristallisé dans 4 cm³ d'éthanol. Après filtration des cristaux et séchage sous pression réduite (135 Pa) à 50°C on obtient 0,15 g de 4 ϵ -chloro (4-N-éthoxycarbonylméthyl) pristinamycine IB sous forme de cristaux beige clair fondant à
15 176°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,34 (t, J = 7 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,05 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,32 (s, 3H : NCH₃ 4) ; 3,38 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,85 et 4,19 (2 d, J = 17,5 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 4,22 (q, J = 7 Hz, 2H : CH₂ de l'éthyle) ;
20 5,29 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 1H : H aromatique en 4 ϵ) ; 7,25 (mt, 2H : H aromatiques en 4 δ).

La 4-N-éthoxycarbonylméthyl pristinamycine IB peut être préparée comme décrit ci-après à l'exemple AD.

Exemple U

25 En opérant comme à l'exemple T mais à partir de 0,3 g de 4-N-éthyl pristinamycine IB et de 0,545 g de N-chlorosuccinimide dans 3,5 cm³ de dichlorométhane, on obtient

après une semaine d'agitation à température ambiante, 0,33 g d'un solide qui est recristallisé dans 6 cm³ d'éthanol. Après filtration des cristaux et séchage sous pression réduite (135 Pa) à 50°C on obtient 0,15g de 4ε-chloro 4-N-éthyl pristinamycine IB sous forme de cristaux beige clair fondant >à 260°C.

- 5 Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,16 (t, J = 7 Hz, 3H : CH₃ de l'éthyle) ; 2,70 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,92 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,00 (q, J = 7 Hz, 2H : NCH₂ de l'éthyle) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,33 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 5,22 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,95 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 7,03 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4δ) ; 7,23
10 (d, J = 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4δ et en ortho du Cl).

Exemple V

- En opérant comme à l'exemple T, mais à partir de 200 mg de 4-N-isobutyl pristinamycine IB, de 44 mg de N-chlorosuccinimide et de 3 cm³ de dichlorométhane on obtient après 36 heures d'agitation à température ambiante puis 40 minutes de
15 reflux, 99 mg d'un solide blanc qui est agité dans 10 cm³ d'eau, filtré puis rincé pour donner 690 mg de 4-N-isobutyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 190°C (déc.).

- Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 0,88 (d, J = 7 Hz, 6H : CH₃ de l'isobutyle) ; 1,80 (mt, 1H : CH de l'isobutyle) ; 2,69 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,75 (AB
20 limite, 2H : ArNCH₂) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,34 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 5,27 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 7,06 (d large, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4δ) ; de 7,25 à 7,40 (mt, 1H : H aromatique en 4δ et en ortho du Cl).

25 Exemple W

En opérant comme à l'exemple T, mais à partir de 224 mg de 4-N-(4-pyridyl méthyl) pristinamycine IB, de 32 mg de N-chlorosuccinimide et de 3 cm³ d'acétonitrile on

obtient après 2 heures d'agitation à 65°C, un solide beige qui est agité dans 10 cm³ d'eau, filtré puis rincé puis purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 98/2) pour donner 190 mg de 4ε-chloro 4-N-(4-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide jaune pâle blanc fondant à 232°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,67 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,97 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,24 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,10 (s, 2H : ArNCH₂) ; 5,29 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,99 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 7,06 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 1H : H aromatique en 4δ et en ortho du Cl) ; 7,37 (d, J = 6 Hz; 2H : H en β de la pyridine) ; 8,57 (d, J = 6 Hz; 2H : H en α de la pyridine).

Exemple X

En opérant comme à l'exemple T, mais à partir de 260 mg de 4-N-(3-pyridyl méthyl) pristinamycine IB, de 37 mg de N-chlorosuccinimide et de 3 cm³ d'acétonitrile on obtient après 20 heures d'agitation à 65°C, 270 mg d'un solide blanc qui est agité dans 10 cm³ d'eau, filtré puis rincé pour donner 120 mg de 4ε-chloro 4-N-(3-pyridyl méthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 258°C (déc.).

Spectre de R.M.N. ¹ H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,65 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,98 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,23 (s, 3H : NCH₃) ; 3,33 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,13 (s, 2H : ArNCH₂) ; 5,19 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 7,00 (d, J = 8 Hz, 1H : H aromatique en 4ε) ; 7,08 (dd, J = 8 et 1,5 Hz, 1H : H aromatique en 4δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 2H : H aromatique en 4δ et en ortho du Cl et H en 5 de la pyridine) ; 7,80 (mt, 1H : H en 4 de la pyridine) ; 8,55 (d large, J = 6 Hz; 1H : H en 6 de la pyridine) ; 8,65 (s large, 1H : H en 2 de la pyridine).

Exemple Y

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 2 g de pristinamycine IB dans 6 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 1,46 g de bromhydrate de bromoacétate de 4-pyridylméthyle et 0,33 cm³ de triéthylamine. Le mélange est agité
5 18 heures à 60°C. Le mélange réactionnel est refroidi est versé sur 100 cm³ d'eau distillée puis extrait par 4 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis la phase organique relavée par 3 fois 10 cm³ d'eau distillée, décantée puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,2 g d'un solide jaune pâle qui est purifié par chromatographie
10 flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,53 g d'un solide qui est repurifié par CLHP pour donner 197 mg de (4-N-pyridylméthoxycarbonylméthyl) pristinamycine IB sous forme d'une poudre blanche fondant à 252°C.

Le bromhydrate de bromoacétate de 4-pyridylméthyle peut être préparé de la manière suivante :

15 On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote, 1,09 g de 4-hydroxyméthyl pyridine en solution dans 20 cm³ de chloroforme (sec sur amylène), puis on ajoute en 1 heure à température ambiante, 0,88 cm³ de bromure de bromo acétyle en solution dans 2 cm³ de chloroforme. Après 24 heures d'agitation, on ajoute 10 % bromure de bromo acétyle supplémentaires puis l'agitation est poursuivie 24 heures. Le mélange
20 réactionnel est filtré, repris au chloroforme puis à l'éther. Le solide résultant est séché sous pression réduite pour donner 2,1 g d'un solide qui est utilisé tel quel dans l'étape suivante.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 2,92 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,08 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,33 (t, J = 12
25 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,17 (s, 2H : ArNCH₂) ; 5,19 (s, 2H : COOCH₂) ; 5,25 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,07 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ) ; 7,22 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H β de la pyridine) ; 8,59 (d, J = 5,5 Hz, 2H : H α de la pyridine).

Exemple Z

En opérant comme à l'exemple Y mais à partir de 1,5 g de pristinamycine IB et de 640 mg de bromhydrate de N-méthyl N-(1-méthylpipérid-4-yl) bromoacétamide dans 4,5 cm³ de diméthylformamide sec et après 72 heures d'agitation à température ambiante, on obtient après évaporation d'une partie du diméthylformamide à 50°C sous pression partielle, une solution qui est reprise par 15 cm³ d'eau distillée. Le mélange réactionnel est lavé par 2 fois 15 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée, ajustée à pH 5-6, relavée à l'acétate d'éthyle puis alcalinisée à pH 8 par soude 0,1N. La phase aqueuse est additionnée de chlorure de sodium puis extraite par 15 cm³ de chlorure de méthylène. La phase organique est lavée par 2 cm³ d'eau, décantée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 1,1 g d'un solide jaune pâle qui est mis en solution dans 30 cm³ d'un mélange chlorure de méthylène / méthanol / ammoniacque concentré (70/20/1 en volumes) puis additionné de 5,5 g de silice. Après 45 minutes d'agitation, le mélange est filtré, rincé par 2 fois le même volume de mélange de solvants puis concentré à sec. Le produit obtenu est concrété dans 15 cm³ d'éther puis filtré pour donner 680 mg de [N-[1-(méthyl pipérid-4yl) N-méthyl amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 210°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,60 à 2,10 et de 2,75 à 3,00 (2 mts, respectivement 6H et 2H : CH₂CH₂N de la pipéridine) ; 2,30 (s, 3H : NCH₃ de la pipéridine) ; 2,85 (s, 3H : CONCH₃) ; de 2,80 à 3,00 (mt, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 3,00 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,22 (s, 3H : NCH₃) ; 3,28 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 4,04 (s, 2H : ArNCH₂) ; 4,45 (mt, 1H : CONCH) ; 5,25 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,60 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Le bromhydrate de N-méthyl N-(1-méthylpipérid-4-yl) bromoacétamide peut être obtenu de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous azote à 5°C 1,45 g de 1-méthyl 4-méthyl amino
 pipéridine dans 30 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute en 1 heure, 0,95 g
 de bromure de bromoacétyle en solution dans 10 cm³ de chloroforme. Après
 18 heures à température ambiante, le mélange réactionnel est concentré, le résidu
 5 repris avec 30 cm³ d'éther puis agité 3 heures. Le solide résultant est filtré, lavé à
 l'éther puis séché sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 3,2 g de bromhydrate de
 N-méthyl N-(1-méthylpipérid-4-yl) bromoacétamide sous forme d'un solide jaune pâle
 qui est utilisé tel quel.

Exemple AA

10 En opérant comme à l'exemple Y mais à partir de 2,4 g de pristinamycine IB et de
 0,91 g de (1-éthoxycarbonylpipérid-4-yl) bromoacétamide dans 7,5 cm³ de diméthyl-
 formamide sec et après 96 heures d'agitation à température ambiante, on obtient une
 solution qui est diluée par 80 cm³ d'eau distillée. Le mélange est ajusté à pH 8 par du
 bicarbonate de sodium, additionné de chlorure de sodium puis extrait par 2 fois
 15 20 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est décantée puis réextraite par 2 fois
 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de
 magnésium, filtrées puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un
 solide jaune pâle qui est repris dans l'éther pour donner après filtration et séchage
 2,6 g d'une poudre jaune pâle qui est purifiée par chromatographie flash (éluant :
 20 dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 1,1 g de [N-(1-éthoxycarbonyl pipérid-
 4-yl) amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à
 195°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : 1,23 (t, J = 7 Hz, 3H : CH₃ de
 l'éthyle) ; de 1,20 à 1,50 et de 1,70 à 1,95 (2 mts, 2H chacun : CH₂ de la pipéridine) ;
 25 2,85 et de 3,90 à 4,15 (respectivement mt et mf, respectivement 2H et 3H : NCH₂ et
 NCH de la pipéridine) ; 2,95 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,97 (s,
 3H : ArNCH₃) ; 3,25 (s, 3H : NCH₃) ; 3,34 (t, J = 12,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4
 β) ; 3,79 et 3,90 (2 d, J = 18 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 4,20 (q, J = 7 Hz, 2H :
 COOCH₂ de l'éthyle) ; 5,19 (dd, J = 12,5 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,55 (mt, 1H : CONH) ;

6,63 (d, J = 8 Hz, 2H: H aromatiques en 4ε) ; 7,15 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

La (1-éthoxycarbonylpipérid-4-yl) bromoacétamide peut être préparée de la manière suivante :

- 5 On place dans un tricol maintenu sous azote, 860 mg de 1-éthoxycarbonyl 4-aminopipéridine, puis 15 cm³ de chloroforme sec (sur amylène) et 0,84 cm³ de triéthylamine. Le mélange est refroidi à 5°C puis on ajoute en 45 minutes, 0,48 cm³ de bromure de bromoacétyle en solution dans 2 cm³ de chloroforme sec et l'agitation est poursuivie 5 heures à température ambiante. Le chloroforme est évaporé sous
10 pression réduite et le mélange repris par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 120 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée, lavée par 2 fois 5 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide jaune pâle qui est repris dans l'éther pour donner après filtration et séchage 970 mg de (1-éthoxycarbonylpipérid-4-yl) bromoacétamide sous forme d'une
15 poudre blanche qui est utilisée telle quelle.

Exemple AB

- En opérant comme à l'exemple Y mais à partir de 3 g de pristinamycine IB et de 1,53 g de bromhydrate de N-(1-benzylpipérid-4-yl) bromoacétamide dans 9 cm³ de diméthylformamide sec et après 72 heures d'agitation à température ambiante, on
20 obtient une solution qui est diluée par 120 cm³ d'eau distillée. Le mélange est ajusté à pH 8, puis extrait par 3 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée par 30 cm³ d'eau, puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide jaune pâle qui est repris dans l'éther pour donner après filtration et séchage 3,3 g d'une poudre blanche
25 qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane : méthanol 97/3) pour donner 0,95 g de [(1-benzyl pipérid-4-yl) amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 195°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : de 1,35 à 1,65 et de 1,95 à 2,20 (2 mts, 2H chacun : CH_2 de la pipéridine) ; de 2,70 à 2,85 et de 3,25 à 3,40 (2 mts, 2H : NCH_2 de la pipéridine) ; 2,95 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,97 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,26 (s, 3H : NCH_3) ; 3,35 (t, $J = 12$ Hz, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 3,47 (s, 2H : NCH_2Ar) ; 3,80 et 3,90 (2 d, $J = 18$ Hz, 1H chacun : ArNCH_2) ; de 3,75 à 3,95 (mt, 1H : NCH de la pipéridine) ; 5,25 (dd, $J = 12$ et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,50 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H : CONH) ; 6,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,15 à 7,40 (mt, 5H : H aromatiques du benzyle).

- 10 Le bromhydrate de N-(1-benzylpipérid-4-yl) bromoacétamide peut être obtenu de la manière suivante :

On place dans un tricol maintenu sous azote, 950 mg de 4-amino 1-benzyl pipéridine, puis 15 cm³ de chloroforme sec (sur amylène). Le mélange est refroidi à 5°C puis on ajoute en 45 minutes, 0,47 cm³ de bromure de bromoacétyle en solution dans 5 cm³ de chloroforme sec et l'agitation est poursuivie 30 minutes à 5°C. Le chloroforme est évaporé sous pression réduite et le mélange est repris par 15 cm³ d'éther pour donner après filtration et séchage 2 g de bromhydrate de N-(1-benzylpipérid-4-yl) bromoacétamide sous forme d'une poudre blanche qui est utilisée telle quelle.

Exemple AC

- 20 On place dans un tricol maintenu sous azote 605 mg de [(1-benzyl pipérid-4-yl) aminocarbonylméthyl] pristinamycine IB dans 12 cm³ de méthanol et 6 cm³ de dichlorométhane, 120 mg de palladium sur charbon à 10 %, puis 0,22 cm³ d'éther chlorhydrique 2,5N. Le mélange est placé sous atmosphère d'hydrogène à 18°C puis chauffé à 33°C. Après 3 jours, le mélange est purgé à l'azote, filtré sur Clarcel®,
- 25 concentré sous pression réduite puis repris par 15 cm³ d'eau. La solution est ajustée à pH 8 par de la soude 1N, additionnée de chlorure de sodium, puis extraite au dichlorométhane. La phase organique est décantée, lavée avec de l'eau saturée en chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous

pression réduite (2,7 kPa) pour donner un solide qui est agité 18 heures dans 11,2 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1N. Le milieu est ajusté à pH 8 par addition de 11,2 cm³ de soude 0,1N puis additionné de 3,6 g de chlorure de sodium. Après 2 heures d'agitation, le précipité est filtré, rincé avec un minimum d'eau glacée, puis repris dans
5 l'éther. Le solide est repris au dichlorométhane, séché sur sulfate de manésium, filtré puis séché à 35°C sous pression réduite (90Pa) pour donner 270 mg de [(4-pipéridinyl) amino carbonylméthyl] pristinamycine IB sous forme d'un solide crème fondant à 230°C.

Spectre de R.M.N. ¹ H (400 MHz, CDCl₃, δ en ppm) : de 1,45 à 1,65 et de 1,80 à
10 2,00 (2 mts, 2H chacun : CH₂ de la pipéridine) ; de 2,65 à 2,85 et de 3,05 à 3,25 (2 mts, 2H chacun : NCH₂ de la pipéridine) ; 2,95 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; 2,98 (s, 3H : ArNCH₃) ; 3,27 (s, 3H : NCH₃) ; 3,32 (t, J = 12 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,80 et 3,88 (2 d, J = 18 Hz, 1H chacun : ArNCH₂) ; 3,95 (mt, 1H : CONCH de la pipéridine) ; 5,22 (dd, J = 12 et 4 Hz, 1H : 4 α) ; 6,63 (d, J = 8,5
15 Hz, 2H : H aromatiques en 4ε) ; 6,68 (d, J = 8 Hz, 1H : CONH) ; 7,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H : H aromatiques en 4δ).

Exemple AD

On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote 15 g de pristinamycine IA dans 30 cm³ de diméthylformamide sec puis on ajoute 2,2 cm³ de bromoacétate
20 d'éthyle. Le mélange est agité 22 heures à 80°C. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué par 300 cm³ d'eau distillée puis agité. Le précipité formé est filtré, rincé par 3 fois 50 cm³ d'eau distillée puis à l'éther. Le solide résultant est solubilisé dans l'acétate d'éthyle, filtré puis lavé en ampoule à décanter par 3 fois 50 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée, séchée sur sulfate de
25 magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite (2,7 kPa) pour donner 7,2 g d'une huile brune qui est purifiée par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane / méthanol 98/2) pour donner 3,2 g 4-N-(éthoxycarbonylméthyl) pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 244°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (400 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 1,28 (t, $J = 7\text{ Hz}$, 3H : CH_3 de l'éthyle) ; 2,90 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz , 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 3,05 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,26 (s, 3H : NCH_3) ; 3,34 (t, $J = 12,5\text{ Hz}$, 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 4,02 et 4,08 (2 d, $J = 18\text{ Hz}$, 1H chacun : ArNCH_2) ; 4,20 (q, $J = 7\text{ Hz}$, 2H : CH_2 de l'éthyle) ;
 5 5,22 (dd, $J = 12,5$ et 4 Hz , 1H : 4 α) ; 6,62 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,07 (d, $J = 8,5\text{ Hz}$, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple AE

En opérant comme à l'exemple AD, mais à partir de 1,5 g de pristinamycine IA dans 3 cm³ de diméthylformamide sec et de 240 mg de bromo acétonitrile, on obtient après
 10 6 heures à 80°C, 0,8 g d'un solide blanc qui est purifié par chromatographie flash (éluant : dichlorométhane / méthanol 97/3) pour donner 0,48 g de 4-N-cyanométhyl pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc fondant à 258°C.

Spectre de R.M.N. ^1H (300 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) : 2,95 (dd, $J = 12$ et 4 Hz , 1H : 1H du CH_2 en 4 β) ; 2,97 (s, 3H : ArNCH_3) ; 3,20 (s, 3H : NCH_3) ; 3,32 (t, $J = 12\text{ Hz}$,
 15 1H : l'autre H du CH_2 en 4 β) ; 4,10 (AB limite, $J = 18\text{ Hz}$, 2H : ArNCH_2) ; 5,23 (dd, $J = 12$ et 4 Hz , 1H : 4 α) ; 6,75 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 7,09 (d, $J = 8\text{ Hz}$, 2H : H aromatiques en 4 δ).

Exemple AF

La 5 δ -méthylène pristinamycine I_B peut être obtenue de la manière suivante.

20 On place dans un tricol maintenu sous atmosphère d'azote, 10 cm³ de méthanol et 1 cm³ de morpholine puis on ajoute lentement 0,6 cm³ d'acide méthanesulfonique en maintenant la température en dessous de 20°C. On ajoute ensuite sous agitation 0,17g de polyoxyméthylène puis 1 g de pristinamycine I_B. La suspension laiteuse obtenue est chauffée 4 heures à 40°C puis agitée 12 heures à température ambiante. Le
 25 mélange est concentré à sec, repris par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 20 cm³ d'eau distillée, filtré sur Clarcel® puis décanté. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont réunies, lavées par 30 cm³

d'une solution aqueuse de chlorure de sodium, décantées, séchées sur sulfate de sodium puis concentrées sous pression réduite (2,7 kPa) jusqu'à un volume de 50 cm³. La phase organique de 50 cm³ ainsi concentrée est ajoutée dans un tricol sous agitation à 35 cm³ d'eau distillée, 1,3 cm³ d'acide acétique et 0,16 g d'acétate de sodium trihydraté. Le mélange est chauffé 3 heures à 40-45°C puis après refroidissement on ajoute une solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à un pH de 5-6. La phase aqueuse est décantée, extraite par 20 cm³ d'acétate d'éthyle puis les phases organiques sont rassemblées et lavées par 30 cm³ d'eau distillée bicarbonatée. La phase aqueuse est décantée puis extraite par 20 cm³ d'acétate d'éthyle. Toutes les phases organiques sont réunies, lavées par une solution aqueuse saturée en chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite pour donner 1,03 g d'un solide qui est purifié par deux chromatographies flash successives (éluant: chlorure de méthylène / méthanol 96/4) pour donner 0,21 g d'un produit qui est concrété dans 5 cm³ d'éther diéthylique. Après filtration et séchage à 50°C sous pression réduite (90 Pa). On obtient 169 mg de 5δ-méthylène pristinamycine IB sous forme d'un solide blanc cassé fondant à 210°C (peu net).

Spectre de R.M.N. ¹H (300 MHz, CDCl₃, δ en ppm). 0,66 (dd, J = 16,5 et 6 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 β) ; 0,91 (t, J = 7,5 Hz, 3H : CH₃ en 2 γ) ; de 1,15 à 1,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 β et 1H du CH₂ en 3 γ) ; 1,33 (d, J = 7 Hz, 3H : CH₃ en 1 γ) ; de 1,50 à 1,85 (mt : 3H correspondant à l'autre H du CH₂ en 3 γ et au CH₂ en 2 β) ; 2,03 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 β) ; 2,50 (d, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 β) ; 2,81 (s, 3H : ArNCH₃) ; 2,88 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 4 β) ; de 3,20 à 3,35 (mt, 2H : 1H du CH₂ en 3 δ et l'autre H du CH₂ en 4 β) ; 3,26 (s, 3H : NCH₃) ; 3,52 (mt, 1H : l'autre H du CH₂ en 3 δ) ; 3,59 (d large, J = 16,5 Hz, 1H : 1H du CH₂ en 5 ε) ; de 3,65 à 3,90 (mf étalé, 1H : ArNH) ; 4,60 (dd, J = 9 et 6 Hz, 1H : CH en 3 α) ; 4,82 (mt, 1H : CH en 2 α) ; 4,88 (dd, J = 10 et 1 Hz, 1H : CH en 1 α) ; 5,05 (dd, J = 12 et 4,5 Hz, 1H : CH en 4 α) ; 5,28 (d large, J = 16,5 Hz, 1H : l'autre H du CH₂ en 5 ε) ; 5,28 (d, J = 6 Hz, 1H : CH en 5 α) ; 5,35 et 6,17 (2 s larges, 1H chacun : =CH₂) ; 5,84 (d, J = 9 Hz, 1H : CH en 6 α) ; 5,90 (dq, J = 7 et 1 Hz, 1H : CH en 1 β) ;

6,46 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 ϵ) ; 6,50 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 2) ;
6,91 (d, J = 8 Hz, 2H : H aromatiques en 4 δ) ; de 7,15 à 7,35 (mt : les 5H
aromatiques en 6) ; 7,47 (AB limite, 2H : 1' H₄ et 1' H₅) ; 7,82 (dd, J = 4 et 2 Hz, 1H :
1' H₆) ; 8,38 (d, J = 10 Hz, 1H : CONH en 1) ; 8,73 (d, J = 9 Hz, 1H : CONH en 6) ;
5 11,60 (s, 1H : OH).

Les produits des exemples ci-dessus peuvent être traités par analogie avec les
méthodes décrites dans les exemples 1 à 33 pour préparer des dérivés de
streptogramine de formule générale (I).

La présente invention concerne également les compositions pharmaceutiques
10 contenant au moins un dérivé de streptogramine selon l'invention, à l'état pur, associé
à au moins un dérivé de streptogramine du groupe A, le cas échéant sous forme de sel,
et/ou sous forme d'une association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants
compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions selon l'invention peuvent être utilisées par voie orale, parentérale,
15 topique, rectale ou en aérosols.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des
comprimés, des pilules, des gélules, des poudres ou des granulés. Dans ces
compositions, le produit actif selon l'invention, généralement sous forme d'association
est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose,
20 lactose ou amidon. Ces compositions peuvent comprendre des substances autres que
les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium ou un
enrobage destiné à une libération contrôlée.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des solutions
pharmaceutiquement acceptables, des suspensions, des émulsions, des sirops et des
25 élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces
compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants,
par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale, peuvent être des solutions stériles ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive, des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, isotonisants, émulsifiants, dispersants et stabilisants.

La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent également être préparées sous forme de compositions solides stériles qui peuvent être dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration topique peuvent être par exemple des crèmes, des pommades, des lotions ou des aérosols.

Les compositions par administration rectale sont les suppositoires ou les capsules rectales, qui contiennent outre le principe actif, des excipients tels que le beurre de cacao, des glycérides semi-synthétiques ou des polyéthylèneglycols.

Les compositions peuvent également être des aérosols. Pour l'usage sous forme d'aérosols liquides, les compositions peuvent être des solutions stériles stables ou des compositions solides dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile apyrogène, dans du sérum ou tout autre véhicule pharmaceutiquement acceptable. Pour l'usage sous forme d'aérosols secs destinés à être directement inhalés, le principe actif est finement divisé et associé à un diluant ou véhicule solide hydrosoluble d'une granulométrie de 30 à 80 μm , par exemple le dextrane, le mannitol ou le lactose.

En thérapeutique humaine, les nouveaux dérivés de streptogramine selon l'invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne. Les doses dépendent de l'effet recherché et de la durée du traitement. Le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction du traitement, en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au

sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 1 et 3 g de produit actif en 2 ou 3 prises par jour, par voie orale pour un adulte.

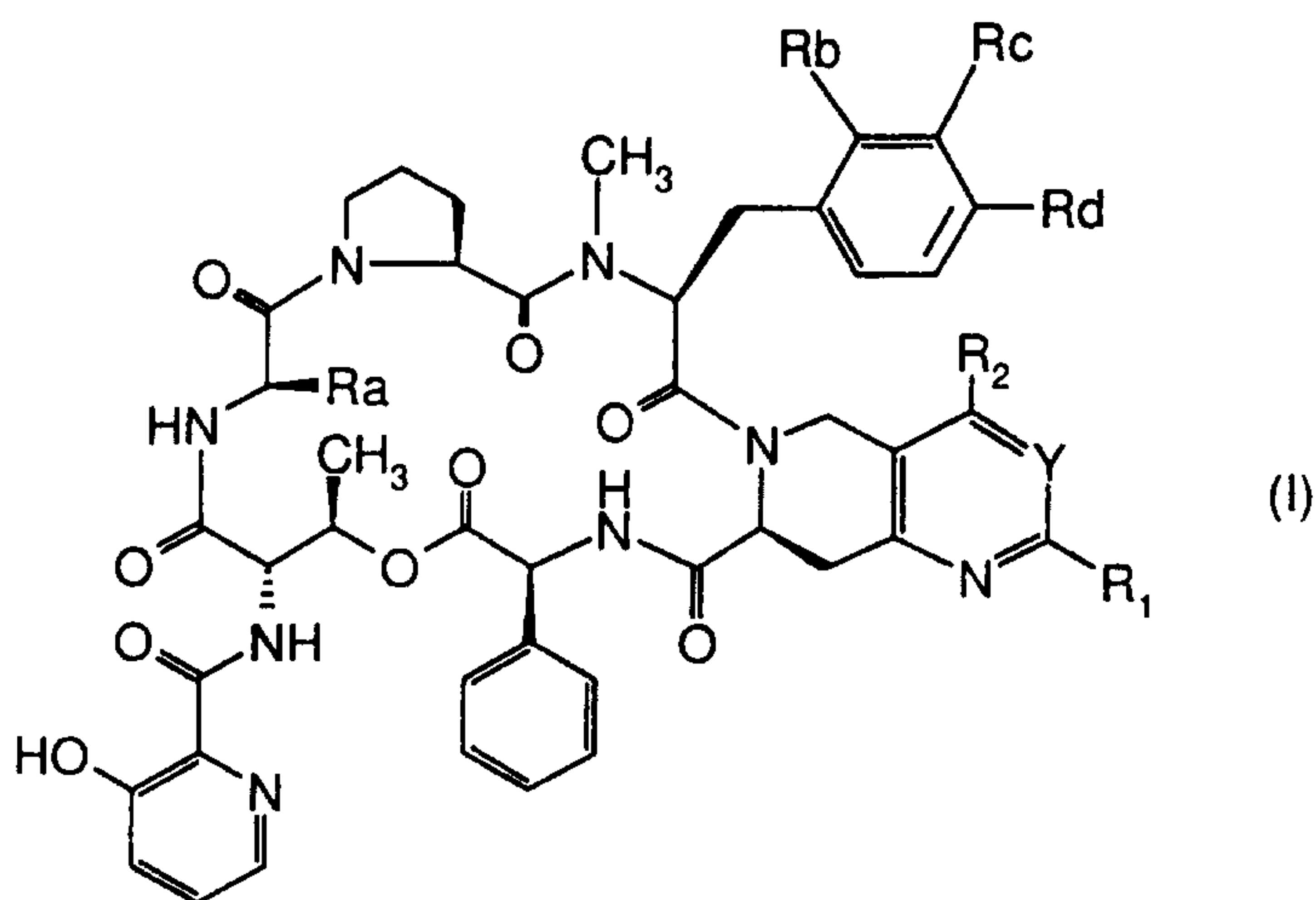
L'exemple suivant illustre une composition selon l'invention.

EXEMPLE

- 5 On prépare selon la technique habituelle des comprimés dosés à 250 mg de produit actif, ayant la composition suivante :
- | | | |
|---|-----|----|
| - 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE | 75 | mg |
| - pristinamycine II _B | 175 | mg |
| - excipient : amidon, silice hydratée, dextrine, | | |
| 10 gélatine, stéarate de magnésium : qsp | 500 | mg |

REVENDICATIONS

1. Un dérivé du groupe B des streptogramines de formule générale :



dans laquelle

- 5 Y est un atome d'azote ou un radical $=CR_3-$,
- R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 8 carbones), alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical $NR'R''$, R' et R'' identiques ou différents pouvant être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle (1 à 3 carbones), ou pouvant former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle de 3 à 8 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène le soufre ou l'azote éventuellement substitué
- 10 [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons), benzyle, phényle ou phényle substitué tel que défini ci-dessus pour la définition de R_1],
- ou bien lorsque Y est un radical $=CR_3-$, R_1 peut être aussi halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle dont la partie alcoyle est
- 15 éventuellement substituée par $NR'R''$, alcoylsulfinylméthyle, alcoylsulfonylméthyle, acyloxyméthyle, benzoyloxyméthyle,
- 20

cyclopropylaminométhyle ou $-(CH_2)_nNR'R''$ (n étant un entier de 1 à 4 et R' et R'' étant définis comme ci-dessus), ou bien si R₃ est un atome d'hydrogène, R₁ peut être aussi formyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle, ou $-CONR'R''$ pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus,

- 5 ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R₁ peut être aussi un radical $-XR^\circ$ pour lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre, un radical sulfinyle ou sulfonyle, ou un radical NH et R[°] est un radical alcoyle (1 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), hétérocyclylméthyle (3 à 8 chaînons) dont la partie hétérocyclyle est attachée au radical méthyle par un
- 10 atome de carbone, phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un radical $-(CH_2)_nNR'R''$ pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus et n est un entier de 2 à 4, ou bien, si X représente NH, R[°] peut aussi représenter l'atome
- 15 d'hydrogène,

R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),

R₃ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, carboxy, alcoyloxycarbonyle ou carbamoyle de structure $-CO-NR'R''$ dans laquelle R' et R'' sont définis comme précédemment,

- 20 Ra est un radical méthyle ou éthyle, et

Rb, Rc et Rd ont les définitions ci-après :

- 1) Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,
- 2) Rb est un atome d'hydrogène, Rc est un atome d'hydrogène, de chlore ou de
- 25 brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), et Rd est un radical $-NMe-R'''$ pour lequel R''' représente un radical alcoyle, hydroxyalcoyle (2 à 4C), ou alcényle (2 à 8C) éventuellement substitué par phényle, cycloalcoyl (3 à 6C) méthyle, benzyle, benzyle substitué [par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux hydroxy, alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfinyle,

- alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino ou dialcoylamino], hétérocyclylméthyle ou hétérocyclyléthyle dont la partie hétérocyclyle est saturée ou insaturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué [par un radical alcoyle, alcényle (2 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 6 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (4 à 6 chaînons), phényle, phényle substitué tel que défini ci-avant pour la définition de R_1 ou benzyle], ou bien R''' représente un radical cyanométhyle, ou $-CH_2C(OR'e)Re$ pour lequel soit Re est $-OR'e$, $R'e$ étant hydrogène, alcoyle (1 à 6 carbones), alcényle (2 à 6 carbones), benzyle ou hétérocyclylméthyle dont la partie hétérocyclyle contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote soit Re est un radical alcoylamino, alcoyl méthyl amino, hétérocyclylamino ou hétérocyclyl méthyl amino dont la partie hétérocyclyle est saturée et contient 5 à 6 chaînons et 1 ou 2 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'oxygène ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, benzyle ou alcoyloxycarbonyle,
- 3) R_b est un atome d'hydrogène, R_d est un radical $-NHCH_3$ ou $-N(CH_3)_2$ et R_c est un atome de chlore ou de brome, ou représente un radical alcényle (3 à 5C), [si R_d est $-N(CH_3)_2$],
- 4) R_b et R_d sont des atomes d'hydrogène et R_c est un atome d'halogène, ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy, trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,
- 5) R_b et R_c sont des atomes d'hydrogène et R_d est un atome d'halogène, ou un radical éthylamino, diéthylamino ou méthyl éthyl amino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, alcoylthio, alcoylsulfonyle, alcoylsulfonyle, alcoyle (1 à 6C), phényle ou trihalogénométhyle, ,
- 6) R_b est un atome d'hydrogène et R_c est un atome d'halogène ou un radical alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 3C), et R_d est un atome d'halogène ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino, alcoyloxy ou trifluorométhoxy, thioalcoyle, alcoyle (1 à 6C) ou trihalogénométhyle,

7) R_c est un atome d'hydrogène et R_b et R_d représentent un radical méthyle,

les radicaux alcoyle, alcényle ou acyle étant droits ou ramifiés et, sauf mention spéciale, les radicaux alcoyle ou acyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

5 2. Un dérivé du groupe B des streptogramines selon la revendication 1, pour lequel

Y est un atome d'azote ou un radical =CR₃-,

R₁ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 8 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué [par un ou plusieurs radicaux amino, alcoylamino ou dialcoylamino] ou un
10 radical NR'R'', R' et R'' identiques ou différents pouvant être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle (1 à 3 carbones), ou pouvant former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle de 3 à 8 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'oxygène le soufre ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle,

15 ou bien lorsque Y est un radical =CR₃-, R₁ peut être aussi halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoylthiométhyle dont la partie alcoyle est éventuellement substituée par NR'R'', alcoylsulfinylméthyle, alcoylsulfonylméthyle, acyloxyméthyle, cyclopropylaminométhyle ou -(CH₂)_nNR'R'' (n étant un entier de 1 à 4 et R' et R'' étant définis comme ci-dessus), ou bien si R₃ est un atome d'hydrogène, R₁ peut être
20 aussi formyle ou -CONR'R'' pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus, ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R₁ peut être aussi un radical -XR° pour lequel X est un atome d'oxygène ou de soufre, un radical sulfinyle ou sulfonyle, ou un radical NH et R° est un radical alcoyle (1 à 8 carbones), hétérocyclylméthyle (3 à 8 chaînons) dont la partie hétérocyclyle est attachée au radical méthyle par un atome de
25 carbone, ou un radical -(CH₂)_nNR'R'' pour lequel R' et R'' sont définis comme ci-dessus et n est un entier de 2 à 4,

R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),

R₃ est un atome d'hydrogène ou un radical carboxy ou alcoyloxycarbonyle,

Ra est un radical méthyle ou éthyle, et

Rb, Rc et Rd ont les définitions ci-après :

- Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,
- 5 • Rb est un atome d'hydrogène, Rd est un radical -NHCH_3 ou $\text{-N(CH}_3)_2$ et Rc est un atome de chlore ou de brome,

ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

3. Un dérivé du groupe B des streptogramines selon la revendication 1, pour lequel

Y est un atome d'azote ou un radical $\text{=CR}_3\text{-}$,

- 10 R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle (1 à 3 carbones), cycloalcoyle (3 à 8 carbones), hétérocyclyle saturé ou insaturé (3 à 8 chaînons), phényle, phényle substitué par un radical amino,

ou bien lorsque Y est un radical $\text{=CR}_3\text{-}$, R_1 peut être aussi acyloxyméthyle,

ou bien lorsque Y est un atome d'azote, R_1 peut être aussi un radical -XR° pour lequel

- 15 X est un atome d'oxygène ou de soufre ou un radical NH et R° est un radical alcoyle (1 à 4 carbones) ou un radical $\text{-(CH}_2)_n\text{NR'R''}$ pour lequel R' et R'' identiques ou différents peuvent être des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle (1 à 3 carbones), ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, un hétérocycle de 3 à 8 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi
- 20 parmi l'oxygène le soufre ou l'azote éventuellement substitué par un radical alcoyle, et n est un entier de 2 à 4,

R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (1 à 3 carbones),

R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyloxycarbonyle,

Ra est un radical méthyle ou éthyle, et

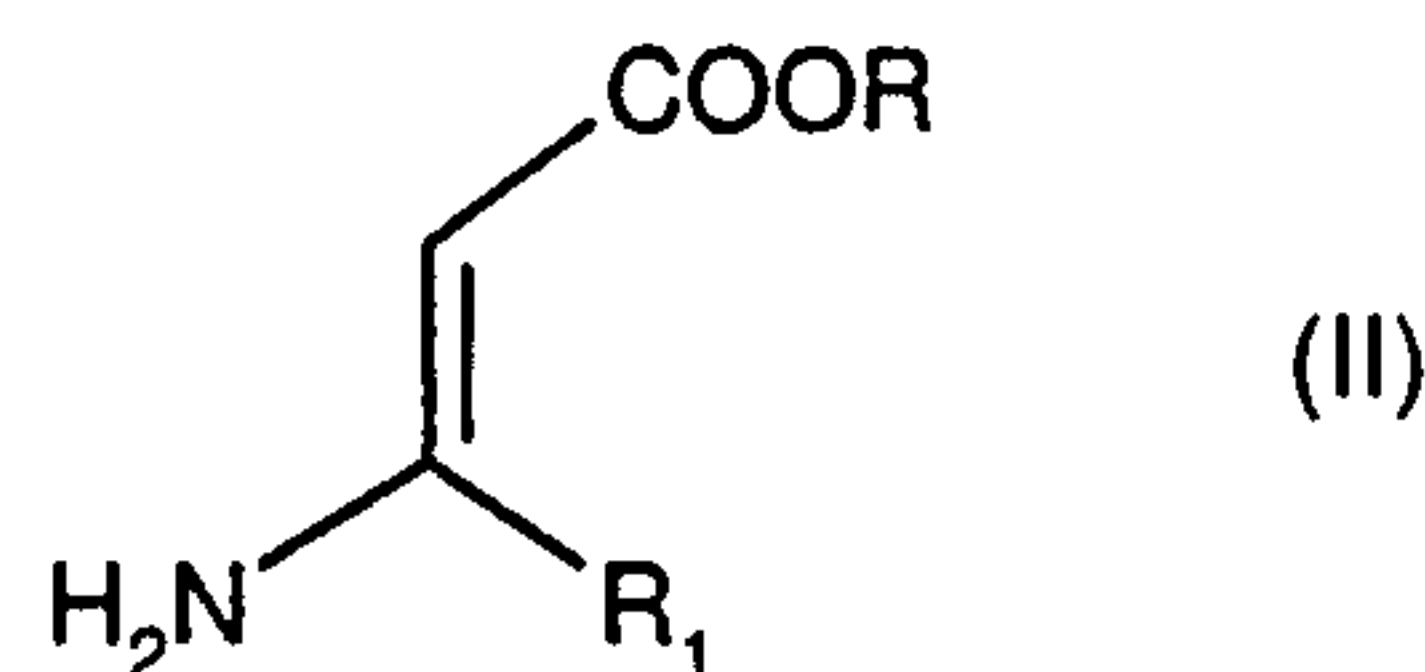
- 25 Rb, Rc et Rd ont les définitions ci-après :

- Rb et Rc sont des atomes d'hydrogène et Rd est un atome d'hydrogène ou un radical méthylamino ou diméthylamino,

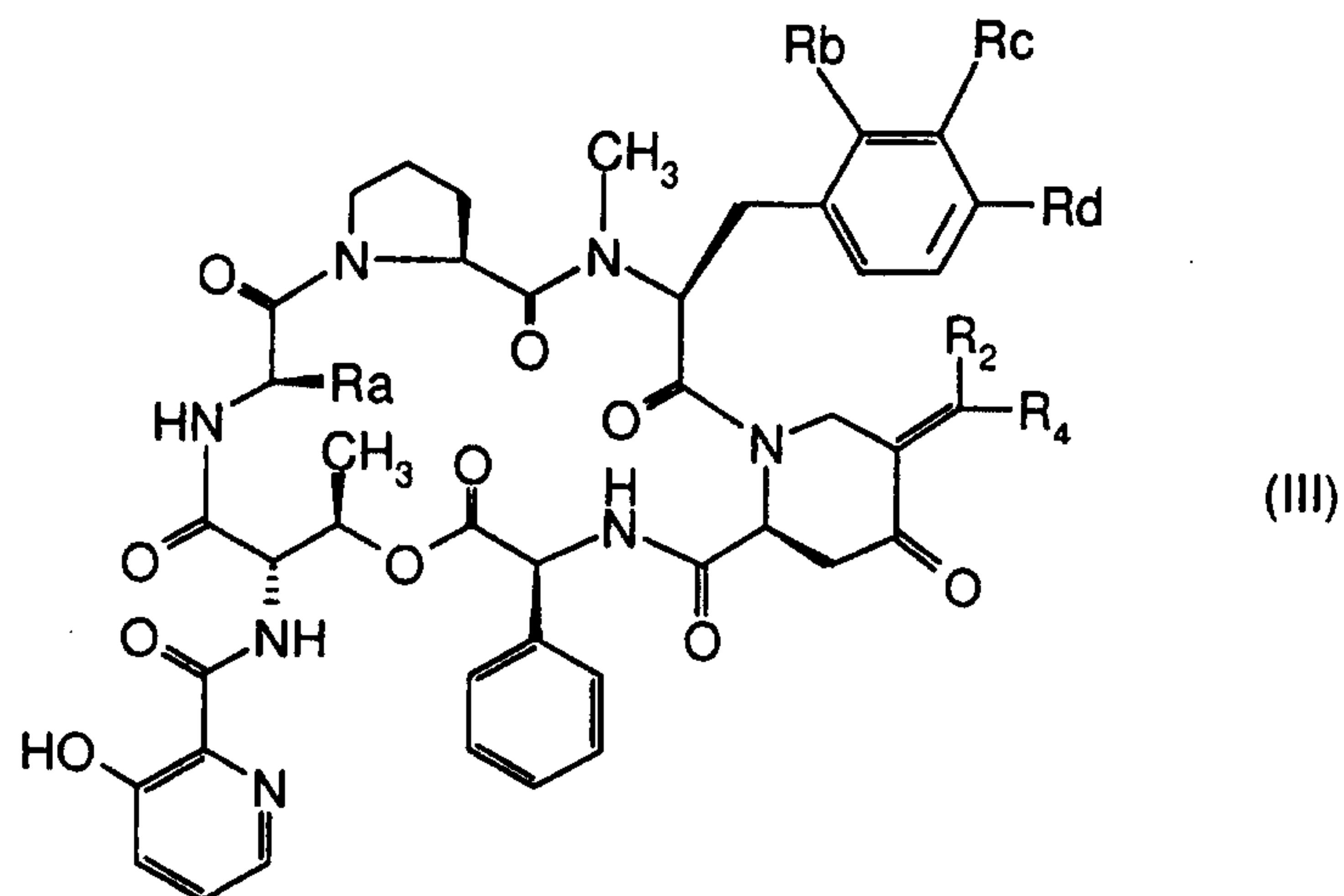
- Rb est un atome d'hydrogène, Rd est un radical $-\text{NHCH}_3$ ou $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ et Rc est un atome de chlore,

ainsi que ses sels lorsqu'ils existent.

4. Un dérivé du groupe B des streptogramines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de la 2''-méthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE.
5. Un dérivé du groupe B des streptogramines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de la 2''-cyclopropyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE.
6. Un dérivé du groupe B des streptogramines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de la pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] pristinamycine IE.
7. Un dérivé du groupe B des streptogramines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de la 2''-éthyl-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE.
8. Un dérivé du groupe B des streptogramines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il s'agit de la 4 ϵ -chloro 2''-(éthyl)-pyrido [2,3-5 γ ,5 δ] (4 ζ -méthylamino) (4 ζ -désdiméthylamino) pristinamycine IE.
9. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un radical $=\text{CR}_3-$ et R_3 est autre qu'un radical alcoyle, caractérisé en ce que l'on fait agir un énamino ester de formule générale :

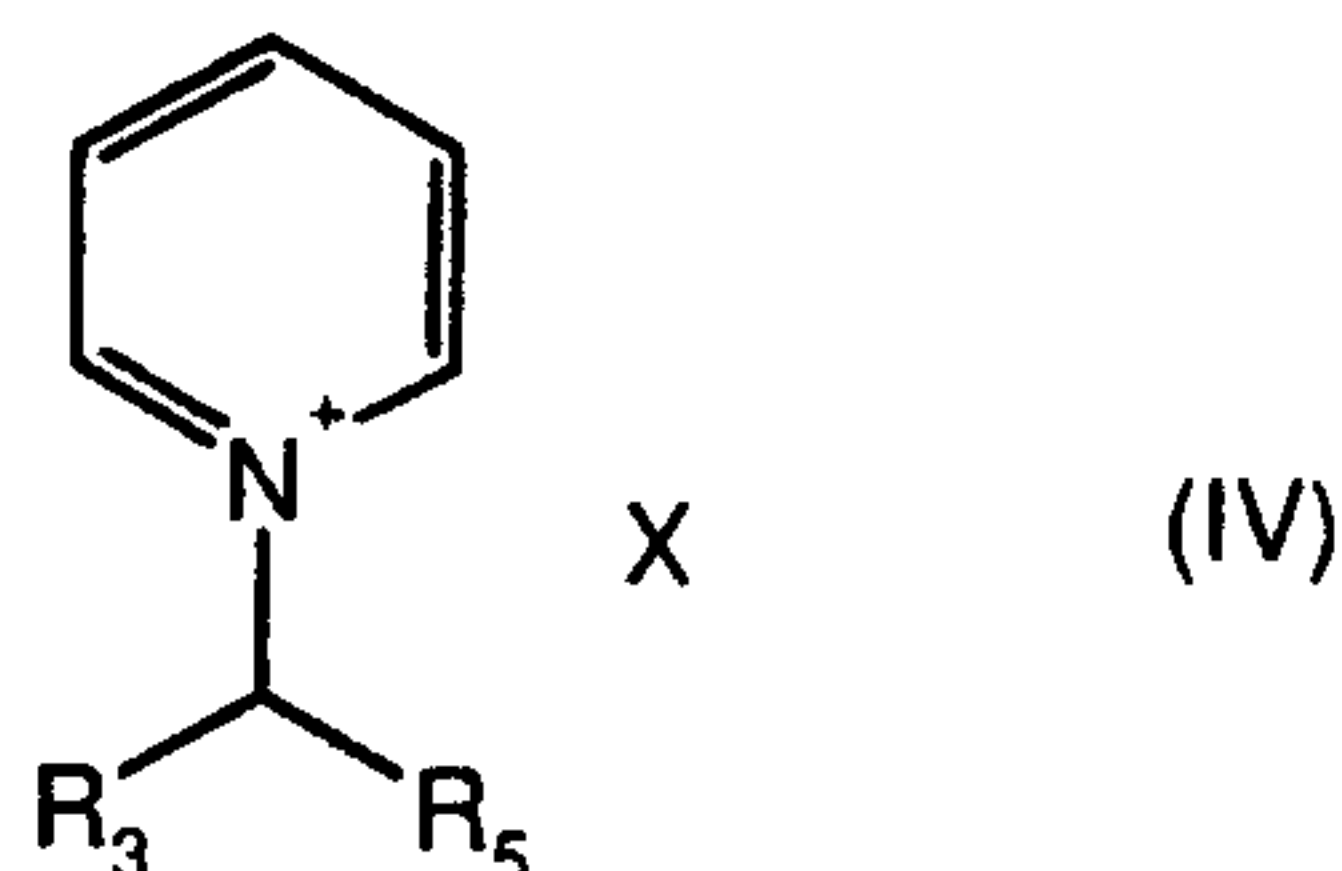


- dans laquelle R_1 est défini comme précédemment et R représente le reste d'un ester facilement hydrolysable ou un radical alcoyle, sur le dérivé de méthylène-5 δ pristinamycine correspondant, de formule générale :



- dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la revendication 1, R₂ est défini comme pour la revendication 1 et R₄ est un atome d'hydrogène, ou R₂ représente un atome d'hydrogène et R₄ est un atome d'hydrogène ou un radical dialcoylamino, puis le cas échéant effectue la transformation de l'ester obtenu en un acide, puis éventuellement sa décarboxylation, ou la transformation de l'acide en un radical carbamoyle selon le dérivé selon la revendication 1 attendu, et/ou le cas échéant effectue la transformation du dérivé selon la revendication 1 pour lequel R₁ est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R₁ est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxycarbonyle ou -CONR'R'' et/ou éventuellement effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1 pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.
10. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un radical =CR₃- et R₃ est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, caractérisé en ce que l'on fait agir un sel de pyridinium de formule générale :

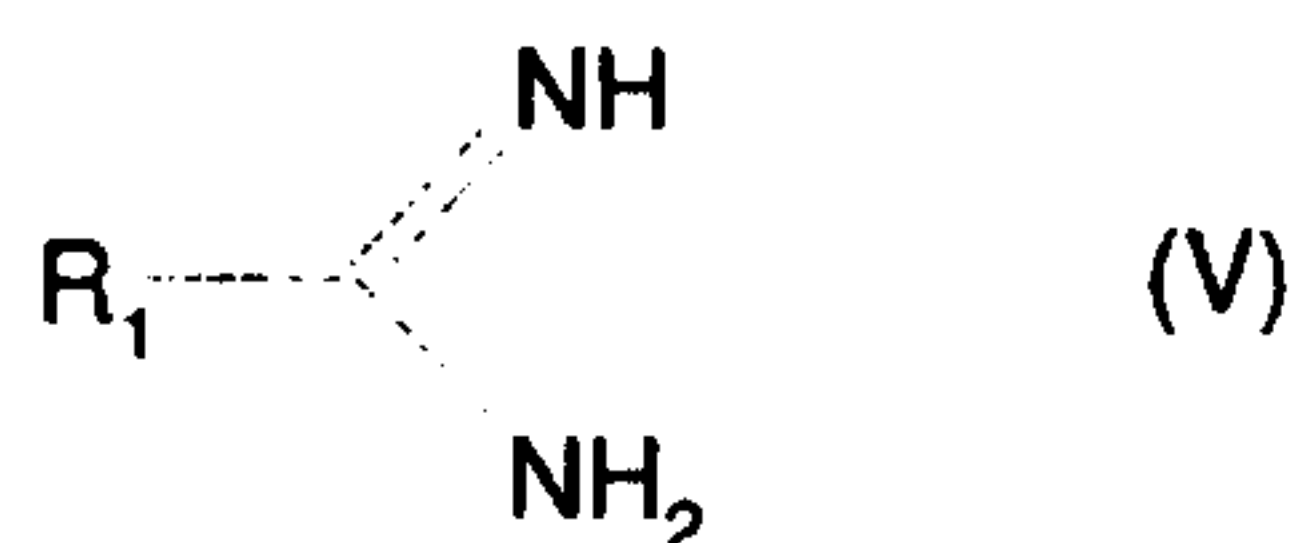
190



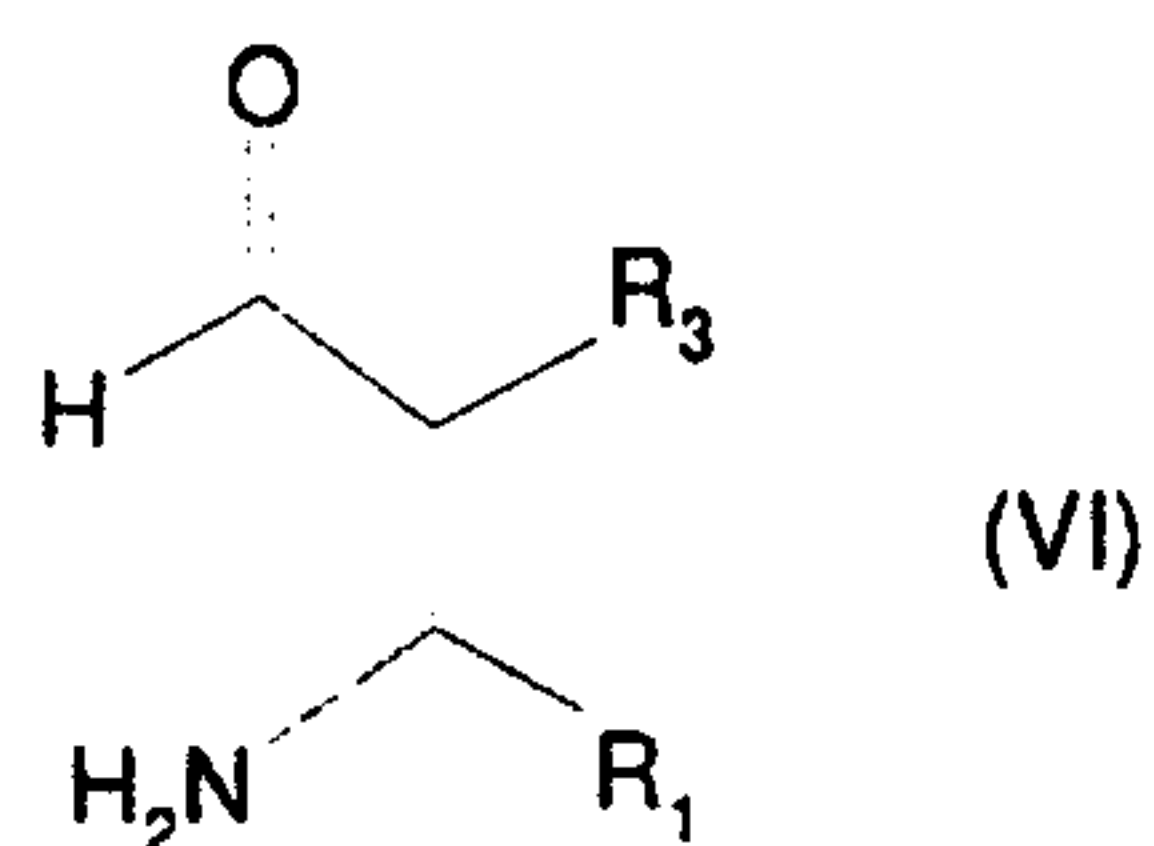
dans laquelle R_3 est défini comme ci-dessus, R_5 est le reste d'une cétone R_1 -CO- pour lequel R_1 est défini comme ci-dessus à l'exception de représenter un radical -NR'R'', ou représente éventuellement un radical hydroxy protégé ou un radical nitrophényle ou bien R_5 représente le radical cyano pour obtenir un dérivé de streptogramine pour lequel R_1 est un radical amino, et X^- est un anion, sur le dérivé de méthylène-5 δ pristinamycine correspondant, de formule générale (III) défini dans la revendication 2, dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène et Ra, Rb, Rc, Rd et R_2 sont définis comme pour la revendication 1, puis éventuellement libère le radical hydroxy ou le cas échéant réduit le radical nitrophényle pour obtenir un dérivé pour lequel R_1 est un radical aminophényle, ou éventuellement fait agir une amine de formule générale HNR'R'' sur le dérivé de streptogramine selon la revendication 1 pour lequel R_1 est halogénométhyle, pour obtenir le dérivé correspondant pour lequel R_1 est un radical -CH₂NR'R'', ou le cas échéant transforme le dérivé selon la revendication 1 pour lequel R_1 est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R_1 est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, puis le cas échéant alcoyloxy-carbonyle ou -CONR'R'' et/ou éventuellement effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1 pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.

11. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un atome d'azote, caractérisé en ce que l'on fait agir un sel d'une amidine ou d'un dérivé de l'isourée ou de l'isothiourée de formule générale :

191

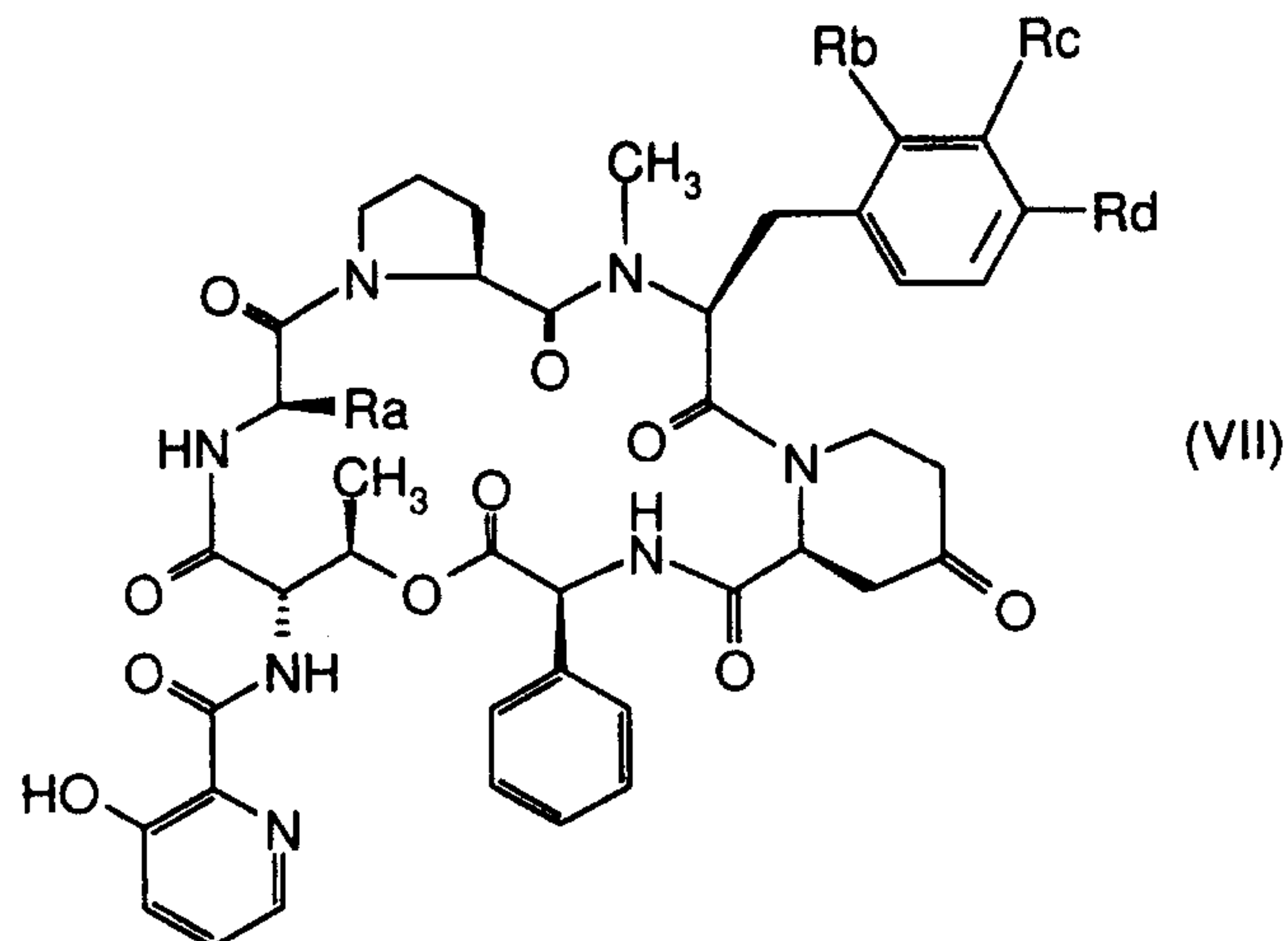


- dans laquelle R_1 est défini comme pour la revendication 1, à l'exception de représenter un radical XR° pour lequel X est sulfonyle ou sulfinyle, ou un radical $\text{NR}'\text{R}''$ autre qu'amino, sur un dérivé de streptogramine de formule générale (III) tel que défini dans la revendication 2, pour lequel R_4 est dialcoylamino, puis pour obtenir un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel R_1 est un radical XR° pour lequel X est sulfonyle ou sulfinyle, oxyde le dérivé correspondant pour lequel X est un atome de soufre, puis pour obtenir le dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel R_1 est un radical $\text{NR}'\text{R}''$, substitue le dérivé sulfonyle obtenu par action de l'amine correspondante $\text{HNR}'\text{R}''$ et/ou éventuellement pour obtenir un dérivé pour lequel R_d est méthylamino, effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel R_d est un radical diméthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.
12. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Y est un radical $=\text{CR}_3-$, R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, halogénométhyle, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, alcoylsulfinylméthyle, alcoylsulfonylméthyle, ou $(\text{CH}_2)_n\text{NR}'\text{R}''$, ou bien lorsque R_3 est un atome d'hydrogène, pour lesquels R_1 est formyle, carboxy, alcoyloxy-carbonyle, ou $-\text{CONR}'\text{R}''$ tels que définis pour la revendication 1 et R_2 est un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait agir la formyl énamine de formule générale :



dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, alcényle, cycloalcoyle, hétérocyclyle aromatique, phényle, phényle substitué, hydroxyméthyle, alcoyloxyméthyle, alcoylthiométhyle, ou $-(CH_2)_nNR'R''$ et R_3 est défini comme pour la revendication 1 à l'exception de représenter carboxy, sur un

5 dérivé de streptogramine de formule générale :



dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme dans la revendication 1, puis le cas échéant effectue la transformation du dérivé pour lequel R_3 est amide ou ester en un dérivé pour lequel R_3 est carboxy et/ou le cas échéant effectue l'oxydation du

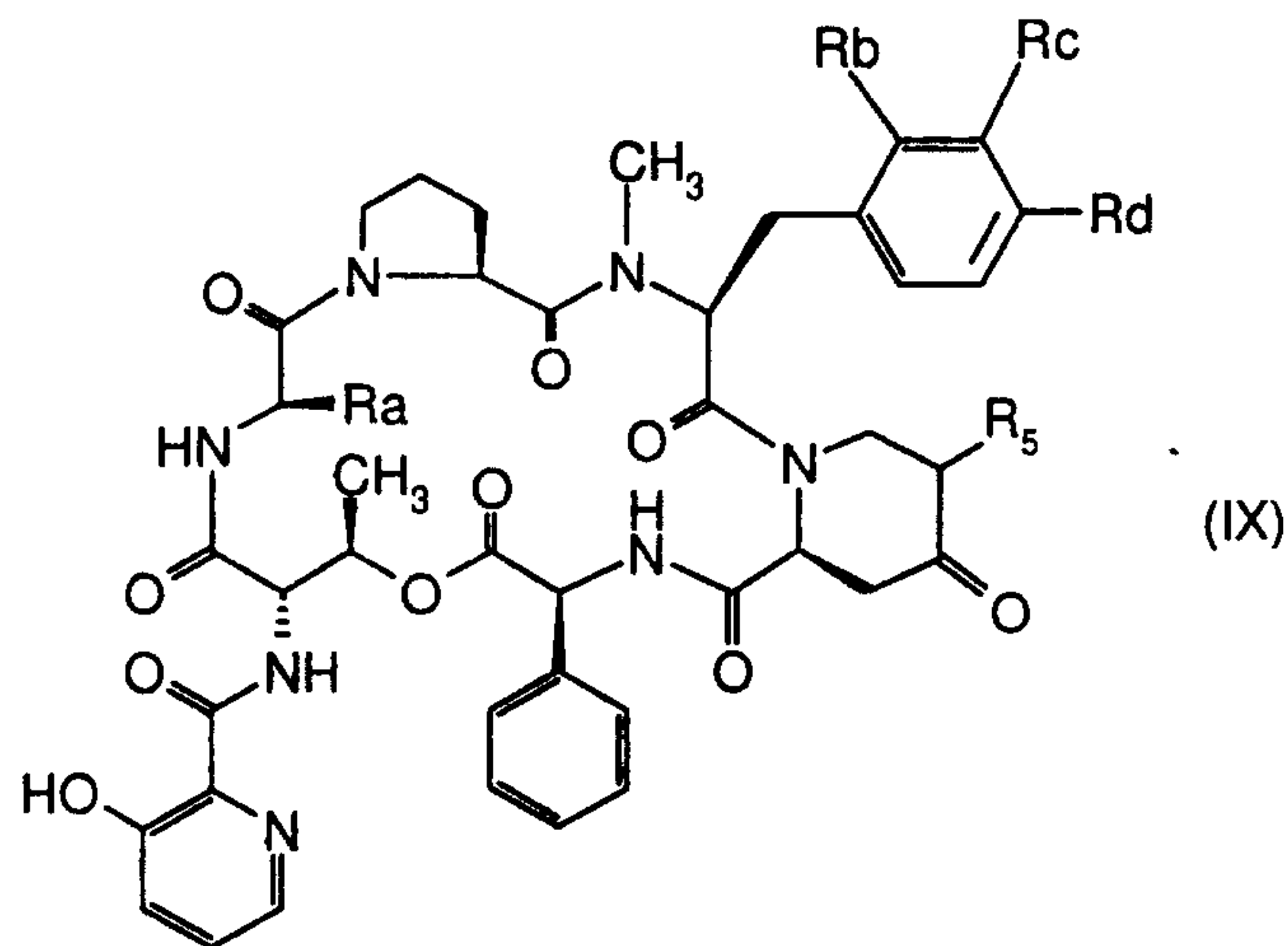
10 dérivé pour lequel R_1 est alcoylthiométhyle en un dérivé pour lequel R_1 est alcoylsulfinylméthyle ou alcoylsulfonylméthyle, ou le cas échéant effectue la transformation du dérivé pour lequel R_1 est un radical hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R_1 est halogénométhyle, puis le cas échéant effectue la transformation du dérivé pour lequel R_1 est halogénométhyle en un dérivé pour

15 lequel R_1 est $-CH_2NR'R''$, ou le cas échéant effectue la transformation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel R_1 est hydroxyméthyle en un dérivé pour lequel R_1 est un radical formyle, puis le cas échéant carboxy, alcoyloxycarbonyl et/ou $-CONR'R''$, et/ou éventuellement effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel Rd est un radical diméthylamino en un

20 dérivé pour lequel Rd est méthylamino, puis éventuellement transforme en un sel, lorsqu'ils existent.

13. Un procédé de préparation d'un dérivé de streptogramine selon la revendication 1, pour lequel Rd est méthylamino, caractérisé en ce que l'on effectue la mono N-déméthylation du dérivé selon la revendication 1, pour lequel Rd est un radical diméthylamino, puis éventuellement transforme le dérivé de streptogramine obtenu en un sel.

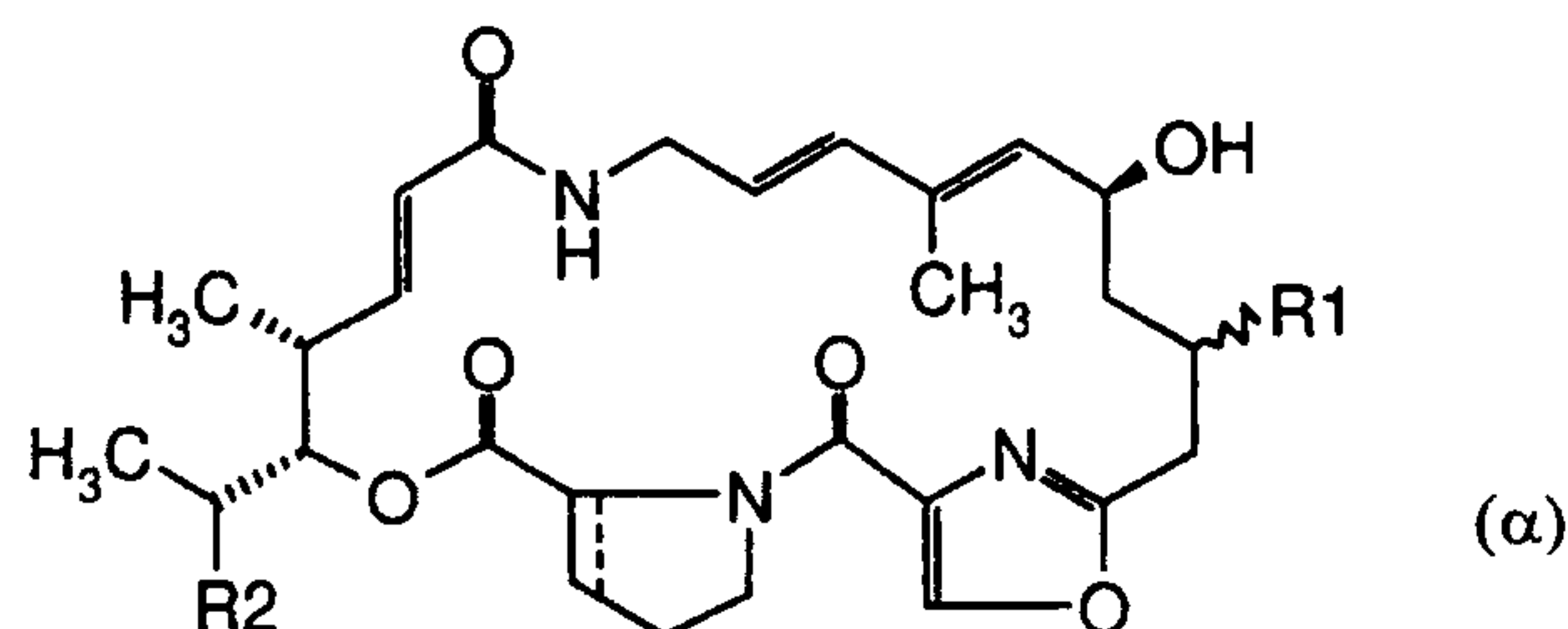
14. Un dérivé de streptogramine de formule générale :



- dans laquelle Ra est un radical méthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la revendication 1, ou Ra est un radical éthyle et Rb, Rc, et Rd sont définis comme dans la revendication 1 en 2) à 7) et R₅ représente un radical méthylényle disubstitué de structure $\begin{matrix} R_4 \\ \diagup \\ R_2 \end{matrix}$ pour lequel R₂ et R₄ sont définis comme précédemment, ou bien dans laquelle Ra, Rb, Rc et Rd sont définis comme pour la revendication 1 en 2), à l'exception pour R''' de représenter éthyle si Rb et Rc sont hydrogène, et R₅ est un atome d'hydrogène.

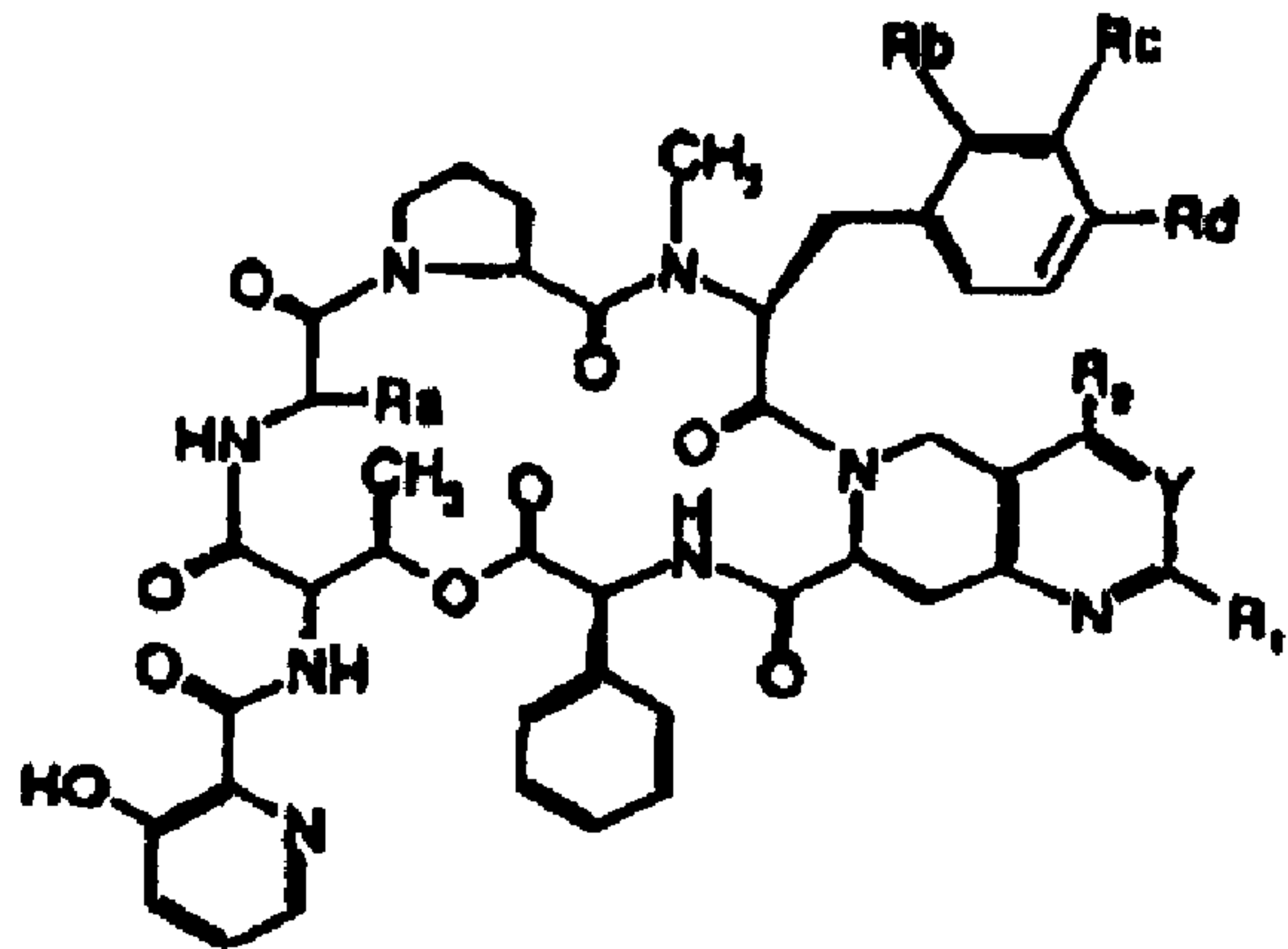
15. Compositions pharmaceutiques comprenant un dérivé de streptogramine du groupe B selon la revendication 1, à l'état pur ou sous forme d'association avec au moins un dérivé de streptogramine du groupe A, le cas échéant sous forme de sel, et/ou sous forme d'association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.

16. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 15, caractérisées en ce que le dérivé de la streptogramine du groupe A est choisi parmi la pristinamycine IIA, la pristinamycine IIB, la pristinamycine IIC, la pristinamycine IID, la pristinamycine IIE, la pristinamycine IIF, la pristinamycine IIG ou parmi des dérivés d'hémisynthèse connus ou parmi les dérivés de formule générale :



- dans laquelle R_1 est un radical $-NR'R''$ pour lequel R' est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, et R'' est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle, benzyle, ou $-OR'''$, R''' étant un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, cycloalcoyle, allyle, propargyle ou benzyle, ou $-NR_3R_4$, R_3 et R_4 pouvant représenter un radical méthyle, ou former ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés un hétérocycle à 4 ou 5 chaînons saturé ou insaturé pouvant en outre contenir un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthyle ou éthyle, et la liaison $\equiv$ représente une liaison simple ou une liaison double, ainsi que leurs sels.

17. Associations d'un dérivé de la streptogramine du groupe B, selon la revendication 1, avec au moins un dérivé de la streptogramine du groupe A tel que défini dans la revendication 16.



(1)