



N° 897.861

Classif. Internat.: C07H/A61K

Mis en lecture le: 29-03-1984

LE Ministre des Affaires Économiques,

Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;

Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;

Vu le procès-verbal dressé le 29 septembre 1983 à 11 h. 00

au Service de la Propriété industrielle;

**ARRÊTE :**

Article 1. - Il est délivré à la Sté dite : SANDOZ S.A.  
Lichtstrasse 35, CH-4002 Bâle (Suisse)

élisant domicile chez Sandoz S.A., chaussée de Haecht 226  
1030 Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Nouveaux aminoglycosides, leur préparation et  
leur utilisation comme médicaments,

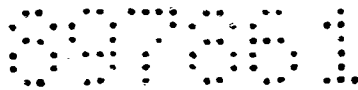
qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées en Suisse le 30 septembre 1982, n° 5763/82,  
le 21 décembre 1982, n° 7454/82 et le 31 décembre 1982,  
n° 7649/82

Article 2. - Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et périls, sans ga-  
rantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit de l'exactitude de la  
description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui de  
sa demande de brevet.

Bruxelles, le 29 mars 19 84  
PAR DELEGATION SPECIALE:  
Le Directeur

  
L. WUYTS



# MEMOIRE DESCRIPTIF

déposé a l'appui d'une demande  
de

# BREVET D'INVENTION

formée par  
SANDOZ S.A.  
pour

Nouveaux aminoglycosides, leur préparation  
et leur utilisation comme médicaments

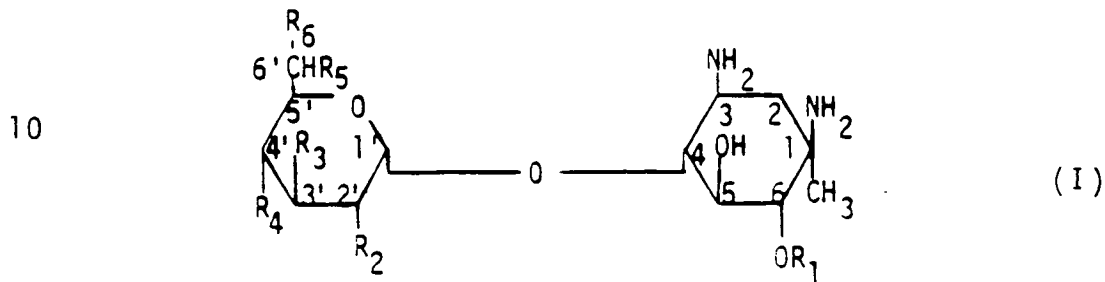
Invention de: Hans Loibner, Wolfgang Streicher et  
Peter Stütz

Revendication des priorités des demandes de brevet  
déposées en Suisse le 30 septembre 1982 sous le  
n°. 5763/82, le 21 décembre 1982 sous le n°. 7454/82  
et le 31 décembre 1982 sous le n°. 7649/82 au nom  
de SANDOZ S.A.

Case: 900-9360

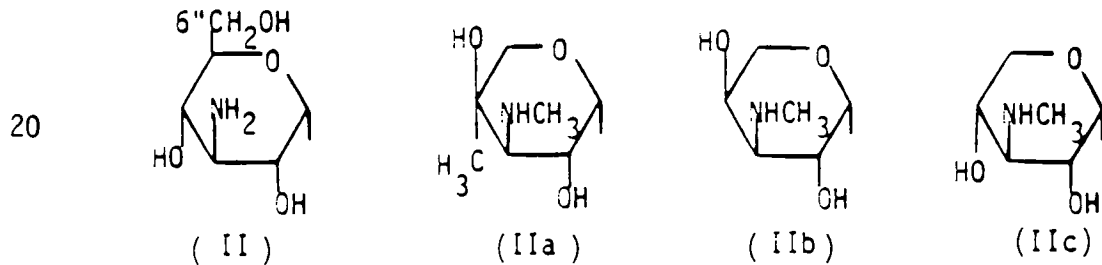
La présente invention a pour objet de nouveaux aminoglucosides, leur préparation et leur application en thérapeutique, à titre de principes actifs de médicaments.

5 L'invention concerne plus particulièrement les composés répondant à la formule I



15 dans laquelle

R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un groupe de formule II, IIa, IIb ou IIc

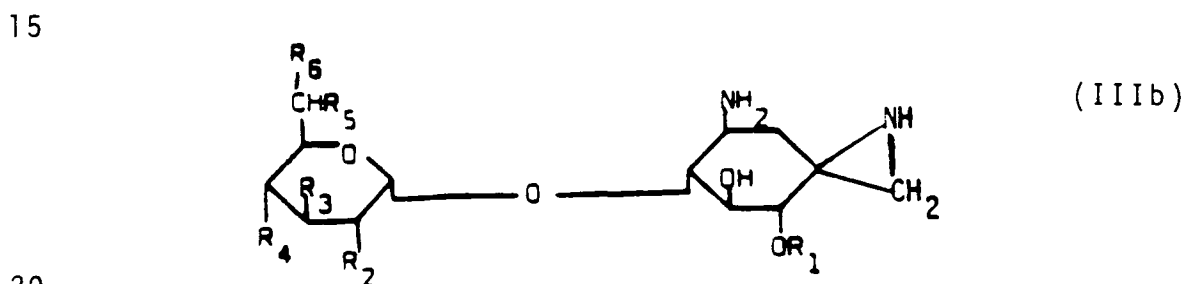
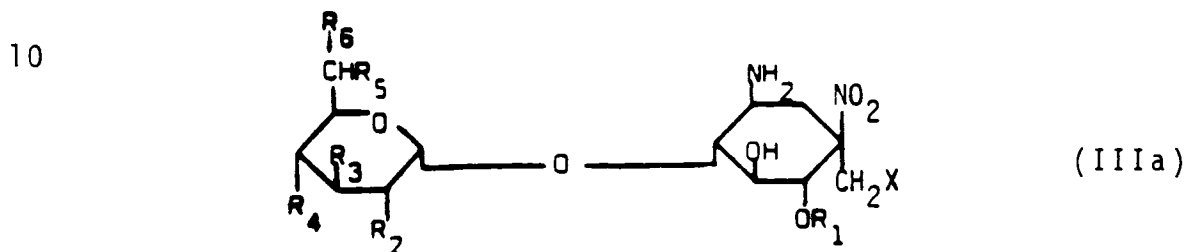


25 R<sub>2</sub> représente un groupe hydroxy ou amino,  
 R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un groupe hydroxy,  
 R<sub>4</sub> représente l'hydrogène ou un groupe hydroxy,  
 R<sub>5</sub> représente un groupe amino, méthylamino, diméthylamino ou, lorsque R<sub>2</sub> représente un groupe amino, également

un groupe hydroxy, et  
 $R_6$  représente l'hydrogène ou un groupe méthyle,  
 sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addi-  
 tion d'acide.

5 L'invention concerne également un procédé  
 de préparation des composés de formule I, procédé selon  
 lequel

a) on réduit un composé de formule IIIa ou IIIb



dans lesquelles  $R_1$  à  $R_6$  ont les significations données  
 précédemment et X est un groupe éliminable,  
 les groupes amino et/ou hydroxy présents pouvant  
 être sous forme protégée,  
 et, si nécessaire, on élimine les groupes protecteurs  
 des groupes protégés encore présents dans le  
 composé ainsi obtenu, ou

b) pour préparer un composé de formule I dans laquelle  
 30  $R_5$  représente un groupe méthylamino ou diméthylamino,  
 on soumet un composé correspondant de formule I dans  
 laquelle  $R_5$  représente un groupe amino, à une mono-

méthylation ou à une diméthylation, ou bien on soumet un composé correspondant de formule I dans laquelle  $R_5$  représente un groupe méthylamino à une mono-méthylation ,

5 les autres groupes amino présents pouvant être sous forme protégée, et, si nécessaire, on élimine les groupes protecteurs des groupes amino protégés dans le composé ainsi obtenu,

10 et, si on le désire, on récupère le composé de formule I ainsi obtenu sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

Le procédé a) peut être effectué de manière classique pour de telles réductions, comme celles connues  
15 pour la scission hydrogénéolytique d'un cycle aziridine, par exemple en utilisant le nickel de Raney et l'hydrogène dans un solvant inerte tel qu'un alcool, par exemple le méthanol. Il peut être avantageux d'opérer à des pressions supérieures à la pression normale.

20 Le procédé b) peut être effectué en utilisant des agents de méthylation classiques. L'introduction d'un seul groupe méthyle dans un composé comportant un groupe amino en position 6 peut être réalisée par exemple en faisant d'abord réagir sélectivement ce composé avec  
25 un dérivé de l'acide carbonique de formule  $Y-COOR_9$  dans laquelle Y représente un groupe réactif et  $R_9$  un groupe alkyle ou aralkyle, pour produire le dérivé correspondant  $NHCOOR_9$  que l'on réduit ensuite selon les méthodes classiques , par exemple avec un hydrure métallique complexe tel que  $LiAlH_4$ . L'introduction de deux  
30 groupes méthyle dans un composé comportant un groupe  $NH_2$  en position 6' , peut être effectuée par exemple en protégeant tous les groupes amino sauf celui

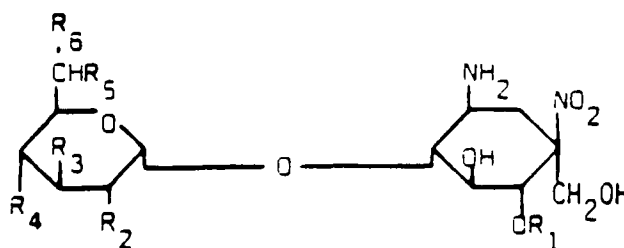
situé en position 6', en introduisant les groupes méthyle selon les méthodes classiques, par exemple par réaction avec le formaldéhyde en présence d'un agent réducteur ou de  $\text{NaH}_2\text{PO}_3$ , et en éliminant ensuite les groupes protecteurs dans le produit ainsi obtenu. L'introduction d'un autre groupe méthyle dans un composé comportant un groupe méthylamino en position 6', peut être effectuée de façon analogue.

Comme groupes protecteurs appropriés, on peut citer par exemple les groupes benzyloxycarbonyle, tert.-butoxycarbonyle et trichloroéthoxycarbonyle. Ces groupes peuvent être introduits et éliminés selon les méthodes connues, par exemple de manière analogue aux méthodes décrites ci-après dans les exemples.

Comme exemples de groupes éliminables X, on peut citer le chlore, le brome, l'iode et les groupes mésoxy, tosyloxy et trifluorométhanesulfonyloxy.

Les composés de formule I ainsi obtenus peuvent ensuite être isolés et purifiés selon les méthodes habituelles. On peut, selon les méthodes connues, transformer les composés de formule I en leurs sels d'addition d'acides, et inversement.

Les produits de départ de formule IIIa peuvent être obtenus en introduisant selon les méthodes connues un groupe X dans un composé de formule VI



(VI)

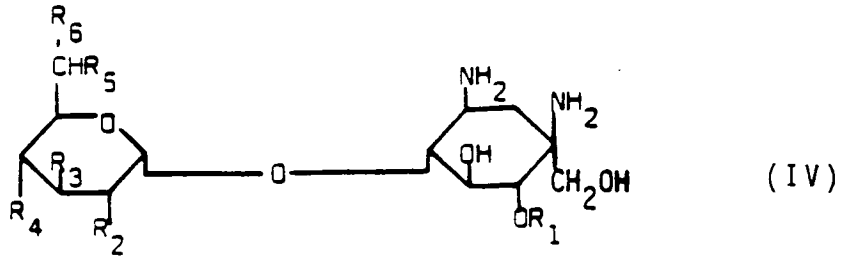
dans laquelle

$R_1$  à  $R_6$  ont les significations données précédemment.

Les produits de départ de formule IIIb peuvent être obtenus par cyclisation d'un composé de formule IV

5

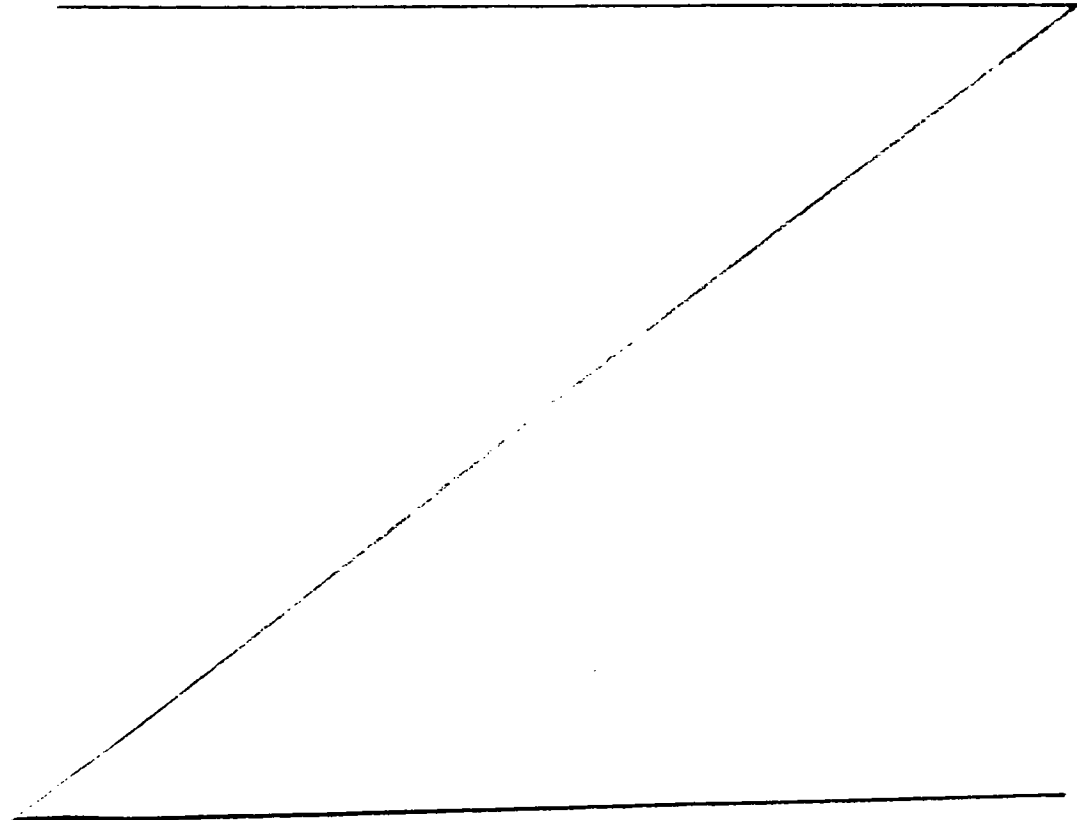
10



dans laquelle  $R_1$  à  $R_6$  ont les significations données précédemment.

15

Les groupes amino et hydroxy peuvent être protégés, excepté le groupe amino situé en position 1 dans la formule IV.



La cyclisation est effectuée selon les méthodes connues ou en utilisant le triphénylphosphane et un ester de l'acide azodicarboxylique, par exemple le diester isopropylique de l'acide azodicarboxylique, dans un solvant inerte tel qu'un hydrocarbure chloré comme le chloroforme.

Les composés de formule IIIa et IIIb sont des composés nouveaux et font également partie de la présente invention.

Les composés de formules IV et VI sont décrits dans la demande de brevet européen n° 0072351, de même que leur procédé de préparation.

Les produits de départ peuvent être utilisés sous forme de mélanges tels que ceux obtenus lorsqu'on prépare ces produits par fermentation. Lorsqu'on fait réagir de tels mélanges, on obtient les produits intermédiaires ou les produits finals sous forme de mélanges correspondants. De tels mélanges peuvent être séparés en leurs constituants individuels à n'importe quel stade de la synthèse, la séparation étant cependant effectuée de préférence sur des produits finals de formule I non protégés. La séparation peut être effectuée selon les méthodes connues, par exemple comme décrit dans le brevet américain n° 3 984 395 ou par K. Byrne et coll. dans J. Chromatogr. 131, 191 (1977).

Les composés de formule I possèdent d'intéressantes propriétés chimiothérapeutiques et peuvent par conséquent être utilisés comme médicaments.

En particulier, les composés de formule I exercent une action anti-microbienne comme il ressort des essais in vitro de dilution en série et des essais in vivo effectués sur les souris, en utilisant des

souches bactériennes variées telles que Staph. aureus, Staph. epidermidis, Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Proteus vulgaris, Proteus mirabilis, Proteus morgani, Enterobacter cloacae, Klebsiella pneumoniae et Serratia marcescens. On observe cette activité dans les essais in vitro à des concentrations comprises entre environ 0,05 et 50 µg/ml et dans les essais in vivo à des doses comprises entre environ 0,4 et 100 mg/kg . Les composés de formule I sont particulièrement efficaces contre les souches résistantes aux aminoglycosides et ont par conséquent un large spectre d'action .

Grâce à cette propriété , les composés de formule I peuvent être utilisés en thérapeutique comme agents chimiothérapeutiques, par exemple comme antibiotiques à activité antibactérienne. Pour cette utilisation, une dose quotidienne appropriée sera comprise entre environ 0,1 et 2 g de substance active. Si on le désire, cette dose pourra être administrée en doses fractionnées 2 à 4 fois par jour sous forme de doses unitaires contenant chacune entre environ 25 et 1500 mg de substance active, ou sous une forme à libération retardée.

Les composés de formule I peuvent être utilisés sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acides acceptable du point de vue chimiothérapeutique, par exemple sous forme de pentachlorhydrate ou de sulfate. De tels sels présentent le même ordre d'activité que les bases libres correspondantes.

L'invention concerne donc les composés de formule I , à l'état de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue chimiothérapeutique, pour l'utilisation comme médicaments, en particulier comme agents chimiothérapeutiques, notamment comme antibiotiques à activité antibactérienne.

L'invention concerne également un médicament

contenant, à titre de principe actif, un composé de formule I à l'état de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue chimiothérapeutique.

5 En tant que médicaments, les composés de formule I peuvent être administrés sous forme de compositions pharmaceutiques appropriées contenant, outre la substance active, les diluants et véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique et, éventuellement,  
10 d'autres excipients. De telles compositions font également partie de la présente invention.

Les compositions pharmaceutiques selon l'invention peuvent être préparées selon les méthodes galéniques habituelles, par exemple par mélange avec  
15 des diluants et véhicules et, éventuellement, d'autres excipients acceptables du point de vue chimiothérapeutique.

De telles compositions pharmaceutiques peuvent se présenter sous les formes habituelles, par  
20 exemple sous forme de comprimés, de capsules ou de préparations injectables.

Les significations préférées des substituants présents dans les composés de formule I sont les suivantes :

- 25  $R_1$  = a) un groupe de formule IIa  
b) un groupe de formule II
- $R_2$  = a) un groupe hydroxy ou amino  
b) un groupe amino
- 30  $R_3 + R_4$  = a) l'hydrogène  
b) un groupe hydroxy.
- $R_5$  = a) un groupe amino, méthylamino, diméthylamino  
b) un groupe amino
- $R_6$  = a) l'hydrogène ou un groupe méthyle

b) l'hydrogène

ainsi que leurs combinaisons.

Un groupe particulier de composés de l'invention comprend les composés de formule I dans laquelle

- 5 R<sub>1</sub> représente un groupe de formule IIa,  
 R<sub>2</sub> représente un groupe amino,  
 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène,  
 R<sub>6</sub> représente l'hydrogène ou un groupe méthyle, et  
 10 R<sub>5</sub> représente un groupe amino, méthylamino ou diméthylamino.

Un autre groupe intéressant comprend les composés de formule I dans laquelle

- 15 R<sub>1</sub> représente un groupe de formule II,  
 R<sub>2</sub> représente un groupe hydroxy ou amino,  
 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe hydroxy,  
 R<sub>5</sub> représente un groupe amino et  
 R<sub>6</sub> représente l'hydrogène.

Un autre groupe intéressant comprend les composés de formule I dans laquelle

- 20 R<sub>1</sub> représente un groupe de formule II ou IIa,  
 R<sub>2</sub> représente un groupe hydroxy ou amino,  
 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène ou un groupe hydroxy,  
 R<sub>5</sub> représente un groupe amino, méthylamino ou diméthylamino, et  
 25 R<sub>6</sub> représente l'hydrogène ou un groupe méthyle.

Un composé particulièrement préféré est la 1-C-méthylgentamicine C<sub>1</sub>, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel addition d'acide, de préférence sous forme de pentachlorhydrate .

30 Les exemples suivants illustrent la présente invention sans aucunement en limiter la portée. Les températures sont toutes indiquées en degrés Celsius.

Exemple 1

1-C-méthylgentamicine C<sub>2</sub>, pentachlorhydrate (procédé a)

On dissout 1 g de 3,2',6',3"-tétr-N-tert.-butoxycarbonyl-1-désamino-1-nitro-1-C-méthane-sulfonyloxyméthylgentamicine C<sub>2</sub> (composé de formule IIIa) dans 30 ml de méthanol et on hydrogène sous 4 atmosphères en présence d'une suspension de nickel de Raney. On sépare le catalyseur par filtration, on reprend la mousse amorphe ainsi obtenue dans du chloroforme, on secout la phase chloroformique à 3 reprises avec de l'ammoniaque diluée et on la lave à neutralité. On élimine le solvant dans un évaporateur rotatif, on dissout le résidu obtenu dans 10 ml d'acide trifluoroacétique et, après 7 minutes, on dilue avec 200 ml d'éther diéthylique. On essore le précipité qui s'est formé, on le dissout dans du méthanol et on le transforme en pentachlorhydrate sur IRA 401 S (forme chlorure).

Rf = 0,17 (dans un mélange 70/26/9 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 25%).

Spectre RMN : 1,29 (d, J = 7, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 2,44 (dd, J<sub>1</sub> = 13, J<sub>2</sub> = 3,6, 1H); 2,96 (s, 3H); 5,10 (d, J = 3,6, 1H); 5,86 (d, J = 3,6, 1H).

Exemple 2

1-C-méthylgentamicine C<sub>1</sub>, pentachlorhydrate (procédé a)

On dissout 0,5 g de 1-C-hydroxyméthyl-3,2',6',3"-tétr-N-tert.-butoxycarbonylgentamicine C<sub>1</sub> et 0,26 g de triphénylphosphane dans 10 ml de chloroforme anhydre, on ajoute 0,2 g d'ester diisopropylique de l'acide azodicarboxylique et on chauffe le mélange au reflux pendant 5 minutes. Le résidu obtenu après évaporation du solvant peut être purifié par chromatographie sur gel de silice avec un mélange 15/1 de dichlorométhane et de méthanol ou ultérieurement être utilisé directement sans purification. Ce résidu est repris dans 10 ml

d'acide trifluoroacétique et, après 7 minutes, dilué avec 200 ml d'éther diéthylique. On filtre le produit qui a précipité, on le chromatographie sur gel de silice avec le mélange 15/4/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 30%, et on évapore les fractions contenant le produit désiré. On dissout le produit dans de l'acide chlorhydrique méthanolique 1N et on fait précipiter le produit avec de l'éther diéthylique. On obtient ainsi une poudre amorphe blanche.

Rf = 0,6 (mélange à parts égales de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque à 33%, phase inférieure).  
Spectre RMN : 1,32 (d, J = 7, 3H); 1,38 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 2,43 (dd, J<sub>1</sub> = 13, J<sub>2</sub> = 4,2, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,95 (s, 3H), 5,13 (d, J = 3,8, 1H); 5,87 (d, J = 3,7, 1H).

Exemple 3

1-C-méthylgentamicine C<sub>1a</sub>, pentachlorhydrate

On obtient le composé du titre en procédant comme décrit à l'exemple 1 ou 2.

Spectre RMN : 1,37 (s, 3H); 1,53 (s, 3H); 2,44 (dd, J<sub>1</sub> = 13, J<sub>2</sub> = 4, 1H); 2,95 (s, 3H); 5,13 (d, J = 3,6, 1H); 5,84 (d, J = 3,5, 1H).

Exemple 4

1-C-méthyl-6'-N-méthylgentamicine C<sub>1a</sub>, pentachlorhydrate  
(procédé b)

On dissout 220 mg de 1-C-méthyl-6'-N-benzyloxy-carbonylgentamicine C<sub>1a</sub> dans 50 ml de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 500 mg d'hydrure de lithium et d'aluminium et on chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures. On ajoute ensuite avec précaution 10 ml de méthanol, on acidifie le mélange avec 1 ml d'acide acétique et on filtre sur célite. On évapore la phase organique et on chromatographie le produit sur gel de silice

avec un mélange 15/4/1 de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque à 30%. On recueille les fractions ayant une valeur Rf de 0,21 dans un mélange 70/21/9 de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque à 30% et on les évapore.

5 On dissout le produit dans 4 ml d'acide chlorhydrique méthanolique 1N et on fait précipiter le produit par addition de 100 ml d'éther diéthylique. On obtient ainsi le composé du titre sous forme d'une poudre blanche.

10 Spectre RMN : 1,36 (s, 3H); 1,52 (s, 3H); 2,45 (dd,  $J_1 = 12,5$  Hz,  $J_2 = 4$  Hz, 1H); 2,76 (s, 3H); 2,94 (s, 3H); 5,12 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H); 5,85 (d,  $J = 3,6$  Hz, 1H).

Les produits de départ utilisés peuvent être préparés par exemple comme décrit ci-après :

15 A) 3,2',6',3"-tétra-N-tert.-butoxycarbonyl-1-désamino-1-nitro-1-C-méthanesulfonyloxyméthylgentamicine C<sub>2</sub>

a) 3,2',6',3"-tétra-N-tert.-butoxycarbonyl-1-désamino-1-nitrogentamicine C<sub>2</sub>

20 On porte à 75° un mélange de 50 g de permanganate de potassium et 125 g d'hydrogénophosphate de potassium dans 0,5 l d'eau et on ajoute en une fois 25 g de 3,2',6',3"-tétra -N-tert.-butoxycarbonylgentamicine C<sub>2</sub> dissous dans 0,5 l d'acétone. On chauffe le mélange pendant 3 minutes

25 au reflux et on le verse dans un mélange d'eau et de glace contenant 150 g d'hydrogénosulfite de sodium. On sépare par filtration le dioxyde de manganèse et on extrait la solution avec du chloroforme. Après séchage, on concentre la phase

30 organique dans un évaporateur rotatif et on chromatographie le résidu sur gel de silice avec un mélange 3/2 d'acétate d'éthyle et d'hexane. On obtient ainsi une mousse incolore ; Rf = 0,17 (mélange 20/1 de dichlorométhane et de méthanol).

b) 3,2',6',3"-tétr-N-tert.-butoxycarbonyl-1-désamino-1-nitro-1-C-hydroxyméthylgentamicine C<sub>2</sub>

On dissout 0,64 g de 3,2',6',3"-tétr-N-tert.-butoxycarbonyl-1-désamino-1-nitro-1-C-hydroxyméthylgentamicine C<sub>2</sub> dans 5 ml de méthanol et, après refroidissement à -7°, on ajoute 0,3 ml de triéthylamine. Après 5 minutes, on verse la solution dans 10 ml d'une solution de formaldéhyde à 37% et on laisse la température revenir à la température ambiante. Après dilution avec de l'eau et acidification avec de l'acide chlorhydrique 0,1 N, on extrait la solution avec du dichlorométhane et on concentre la phase organique dans un évaporateur rotatif. La substance ayant un Rf de 0,56 (dans un mélange 10/1 de dichlorométhane et de méthanol) est isolée par chromatographie sur gel de silice avec un mélange de dichlorométhane et de méthanol (100/2-4).

c) 3,2',6',3"-tétr-N-tert.-butoxycarbonyl-1-désamino-1-nitro-1-C-méthanesulfonyloxyméthylgentamicine C<sub>2</sub>

On dissout 1,82 g de 3,2',6',3"-tétr-N-tert.-butoxycarbonyl-1-désamino-1-nitro-1-C-hydroxyméthylgentamicine C<sub>2</sub> et 0,6 ml de diisopropyléthylamine dans 60 ml de dichlorométhane, on ajoute 0,16 ml de chlorure de méthane-sulfonyle et on chauffe le mélange au reflux pendant 1 heure. Le résidu obtenu après évaporation est chromatographié sur gel de silice avec du chloroforme, ce qui donne une mousse amorphe. Rf = 0,43 (mélange 9/1/0,2 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 33%).

B) 1-C-hydroxyméthyl-3,2',6',3"-tétra-N-tert.-butoxy-  
carbonylgentamicine C<sub>1</sub>

a) 3,2',6',3"-tétra-N-tert.-butoxycarbonyl-1-désamino-  
1-nitrogentamicine C<sub>1</sub>

5                   A une solution de 17 g de 3,2',6',3"-tétra-  
N-tert.-butoxycarbonylgentamicine C<sub>1</sub> et de 3,4 g  
de 3-tert.-butyl-4-hydroxy-5-méthylène-néphénylesulfure  
dans 750 ml de 1,2-dichloroéthane, on ajoute  
durant l'ébullition 34 g d'acide 3-chloroperbenzoïque  
10                   sous forme solide. Après 30 minutes, on concentre  
la solution dans un évaporateur rotatif. On secoue  
le résidu avec une solution à 20% de KHSO<sub>3</sub>, une  
solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et de l'eau, et on chroma-  
tographie sur gel de silice avec un mélange 3/2  
15                   d'acétate d'éthyle et d'hexane. On isole la substance  
ayant un R<sub>f</sub> de 0,74 (mélange 9/1 de dichlorométhane  
et de méthanol).

b) 1-C-hydroxyméthyl-3,2',6',3"-tétra-N-tert.-butoxy-  
carbonylgentamicine C<sub>1</sub>

20                   On dissout 0,8 g de 3,2',6',3"-tétra-N-tert.-  
butoxycarbonyl-1-désamino-1-nitrogentamicine C<sub>1</sub>  
dans 20 ml de chloroforme, on ajoute 10 g de para-  
formaldéhyde et 1 ml de triéthylamine et on chauffe  
au reflux pendant 30 minutes. On essore ensuite le  
25                   mélange réactionnel et on chromatographie la li-  
queur mère sur gel de silice avec un mélange 2/1  
d'acétate d'éthyle et d'hexane. R<sub>f</sub> = 0,62 (dans un  
mélange 9/1 de dichlorométhane et de méthanol).  
On hydrogène le produit résultant sous 4 atmosphères  
30                   en utilisant une suspension de nickel de Raney  
dans 30 ml de méthanol. Après séparation du cata-  
lyseur par filtration, on obtient une mousse  
amorphe que l'on utilise directement pour la  
réaction ultérieure.

C) 1-C-hydroxyméthyl-3,2',6',3"-tétra-N-tert.-butoxy-carbonylgentamicine C<sub>1a</sub>

Le produit est obtenu en procédant comme décrit à l'exemple B) b) en passant par la 3,2',6',3"-  
5 tétra-N-tert.-butoxycarbonyl-1-désamino-1-nitrogen-tamicine C<sub>1a</sub> [Rf = 0,16 dans un mélange 20/1 de dichlorométhane et de méthanol].

Rf du produit avant hydrogénation en présence de nickel de Raney = 0,5 (mélange 9/1 de dichlorométhane et de méthanol).  
10

D) 1-C-méthyl-6'-N-benzyloxycarbonylgentamicine C<sub>1a</sub>

On dissout 740 mg de 1-C-méthylgentamicine C<sub>1a</sub> dans 30 ml de méthanol et on ajoute goutte à goutte, à -15°, une solution de 500 mg de N-benzyloxy-carbonyloxy-5-norbornène-2,3-dicarboximide dans  
15 5 ml de méthanol et 5 ml de chloroforme. Après une heure, on chauffe à la température ambiante. Après deux heures, on concentre le mélange dans un évapora-teur rotatif et on chromatographie le résidu sur  
20 gel de silice avec un mélange 15/4/1 de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque à 30%. On recueille le produit ayant un Rf de 0,66. (mélange 70/21/9 de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque à 30%).

E) 1-N,1-C-méthylènegentamicine C<sub>1a</sub>

A 0,5 g de 1-C-hydroxyméthyl-3,2',6',3"-tétra-N-tert.-butoxycarbonylgentamicine C<sub>1a</sub> et 0,269 g de triphénylphosphane dissous dans 10 ml de chloroforme anhydre, on ajoute 0,2 g d'ester diisopropylique de l'acide azodicarboxylique et on chauffe le tout  
25 au reflux pendant 5 minutes. Après évaporation du solvant, on obtient un résidu que l'on chromatographie sur gel de silice (mélange 15/1 de dichlorométhane et de méthanol). On recueille le produit ayant un  
30 Rf de 0,49 (mélange 9/1 de dichlorométhane et de

méthanol). On dissout 0,2 g de 1-N,1-C-méthylène-3,2',6',3"-tétra-N-tert.-butoxycarbonylgentamicine  $C_{1a}$  dans 5 ml d'acide trifluoroacétique et, après 5 minutes, on dilue avec 100 ml d'éther diéthylique.

5 On chromatographie le résidu sur gel de silice (mélange 15/4/1 de dichlorométhane, de méthanol et d'ammoniaque à 30%), ce qui donne une poudre amorphe.

10  $R_f = 0,3$  (mélange à parts égales de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque à 33%, phase inférieure).

Spectre RMN : 1,2 (s, 3H); 1,37 (dd,  $J_1 = 13,8$ ,  $J_2 = 4,5$ , 1H); 1,56 (s, 1H); 2,01 (s, 1H); 2,51 (s, 3H); 4,91 (d,  $J = 3,6$ , 1H); 5,23 (d,  $J = 3,6$ , 1H).

F) 1-N,1-C-méthylènegentamicine  $C_1$

15 On obtient le composé du titre en procédant comme décrit à l'exemple E) en passant par la 1-N,1-C-méthylène-3,2',6',3"-tétra-N-tert.-butoxycarbonylgentamicine  $C_1$  [ $R_f = 0,47$  (mélange 9/1 de dichlorométhane et de méthanol)].

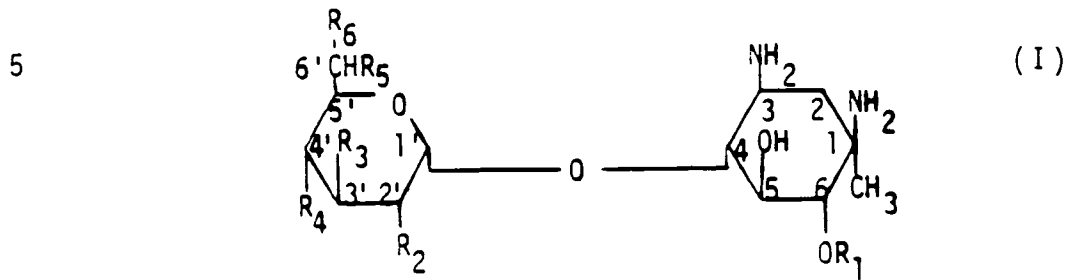
20 Caractéristiques du composé du titre :

$R_f = 0,36$  (mélange à parts égales de chloroforme, de méthanol et d'ammoniaque à 33%, phase inférieure).

25 Spectre RMN : 1,25 (s, 3H); 1,27 (d,  $J = 7$ , 3H); 1,39 (dd,  $J_1 = 13,5$ ,  $J_2 = 4,6$ , 1H); 1,59 (s, 1H); 2,01 (s, 1H); 2,67 (s, 3H); 2,69 (s, 3H); 4,96 (d,  $J = 3,6$ , 1H); 5,33 (d,  $J = 3,6$ , 1H).

REVENDEICATIONS

1.- Les aminoglucosides répondant à la formule I

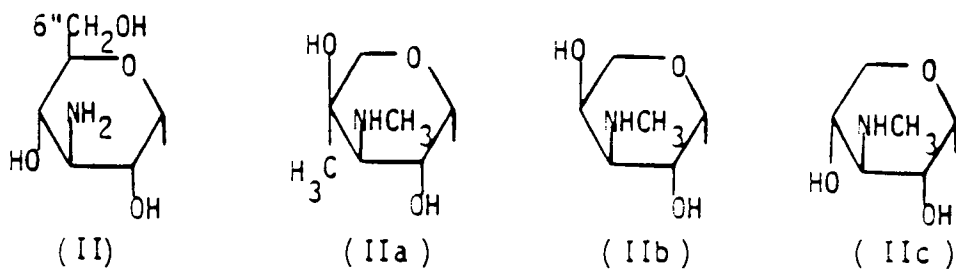


10

dans laquelle

R<sub>1</sub> représente l'hydrogène ou un groupe de formule II, IIa, IIb ou IIc

15



20

R<sub>2</sub> représente un groupe hydroxy ou amino,

R<sub>3</sub> représente l'hydrogène ou un groupe hydroxy,

R<sub>4</sub> représente l'hydrogène ou un groupe hydroxy,

R<sub>5</sub> représente un groupe amino, méthylamino, diméthylamino

25 ou, lorsque R<sub>2</sub> représente un groupe amino, également un groupe hydroxy, et

R<sub>6</sub> représente l'hydrogène ou un groupe méthyle,

sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

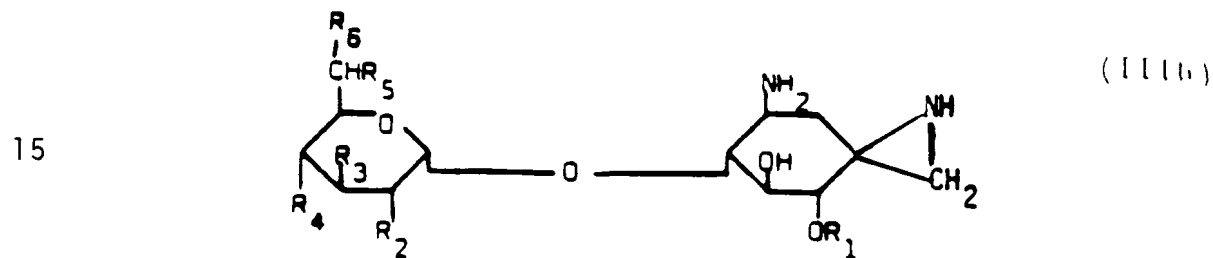
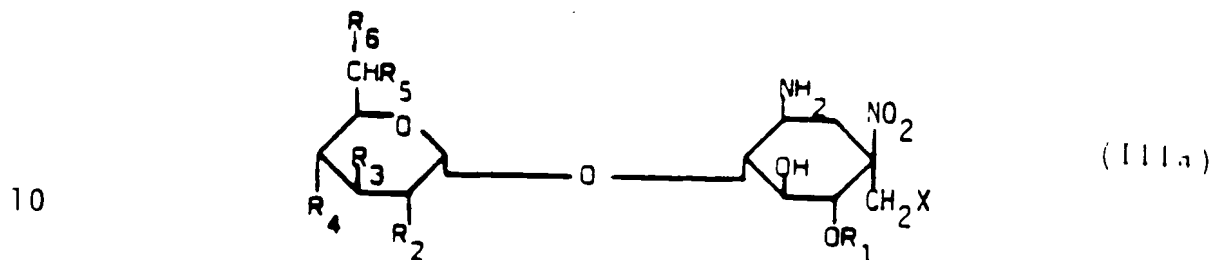
30

2.- La 1-C-méthylgentamicine C<sub>2</sub>, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

3.- Un aminoglucoside selon la revendication 1 ou 2, sous forme de pentachlorhydrate.

4.- Un procédé de préparation des amino-glucosides de formule I spécifiés à la revendication 1, caractérisé en ce que

5 a) on réduit un composé de formule IIIa ou IIIb



20 dans lesquelles  $R_1$  à  $R_6$  ont les significations données à la revendication 1 et X est un groupe éliminable, les groupes amino et/ou hydroxy présents pouvant être sous forme protégée,

25 et, si nécessaire, on élimine les groupes protecteurs des groupes protégés encore présents dans le composé ainsi obtenu, ou

30 b) pour préparer un composé de formule I dans laquelle  $R_5$  représente un groupe méthylamino ou diméthylamino, on soumet un composé correspondant de formule I dans laquelle  $R_5$  représente un groupe amino, à une mono-méthylation ou à une diméthylation, ou bien on soumet un composé correspondant de formule I dans laquelle  $R_5$  représente un groupe méthylamino à une mono-méthylation,

les autres groupes amino présents pouvant être sous

forme protégée,

et, si nécessaire, on élimine les groupes protecteurs des groupes amino protégés dans le composé ainsi obtenu,

5 et, si on le désire, on récupère le composé de formule I ainsi obtenu sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.

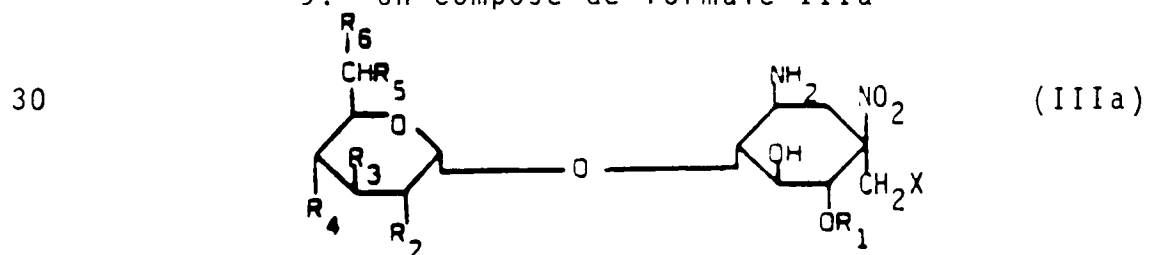
10 5.- Un aminoglucoside tel que spécifié à la revendication 1 ou 2, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue chimiothérapeutique, pour l'utilisation comme médicament.

15 6.- Un aminoglucoside tel que spécifié à la revendication 1 ou 2, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue chimiothérapeutique, pour l'utilisation comme antibiotique à activité anti-bactérienne.

20 7.- Un médicament, caractérisé en ce qu'il contient, à titre de principe actif, un aminoglucoside tel que spécifié à la revendication 1 ou 2, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue chimiothérapeutique.

25 8.- Une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle contient un aminoglucoside tel que spécifié à la revendication 1 ou 2, sous forme de base libre ou sous forme d'un sel d'addition d'acide acceptable du point de vue chimiothérapeutique, en association avec un diluant ou véhicule acceptable du point de vue chimiothérapeutique.

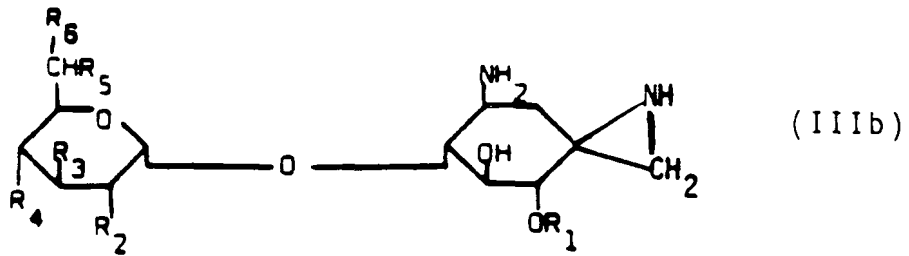
9.- Un composé de formule IIIa



dans laquelle  $R_1$  à  $R_6$  ont les significations données à la revendication 1, et X représente un groupe éliminable.

10.- Un composé de formule IIIb

5



10

dans laquelle  $R_1$  à  $R_6$  ont les significations données à la revendication 1.

11.- Produits et procédés en substance comme ci-dessus décrit avec référence aux exemples cités.

le 23 septembre 1983

S A N D O Z S.A.

*W. Söllner i.H. Sec. 2*