



(21) (A1) **2,275,359**
(86) 1997/12/22
(87) 1998/07/02

(72) AGOURIDAS, CONSTANTIN, FR

(72) CHANTOT, JEAN-FRANÇOIS (décédé), FR

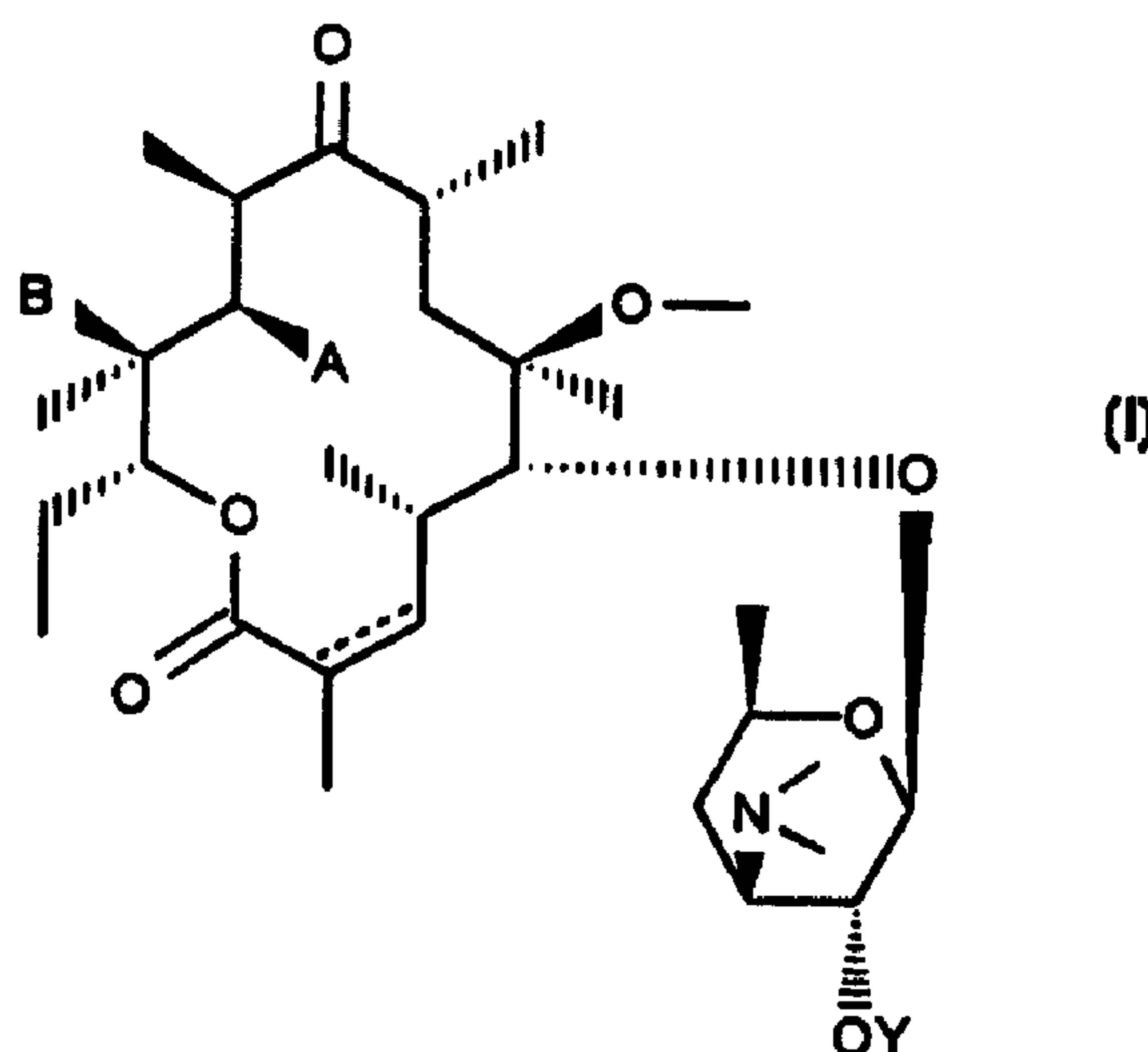
(71) HOECHST MARION ROUSSEL, FR

(51) Int.Cl.⁶ C07H 17/08, A61K 31/70

(30) 1996/12/23 (96/15830) FR

(54) **NOUVEAUX DERIVES DE L'ERYTHROMYCINE, LEUR
PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION
COMME MEDICAMENTS**

(54) **NOVEL ERYTHROMYCIN DERIVATIVES, METHOD OF
PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICINES**



(57) L'invention a pour objet les composés de formule (I) dans lesquels X représente un groupement CH_2 ou NH , R représente un radical $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ou $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 6 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué, les traits pointillés représentant une double liaison éventuelle en 2(3), et Y représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide organique carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ainsi que leurs sels d'addition avec les acides. Les composés de formule (I) présentant des propriétés antibiotiques qui permettent leur utilisation comme médicaments.

(57) The invention concerns compounds of formula (I) in which X represents a CH_2 or NH group, R represents a $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ or $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ radical, in which n represents a whole number ranging between 1 and 6 an Ar represents an aryl or heteroaryl, optionally substituted, the dotted lines representing an optional double bond in 2(3), and Y represents a hydrogen atom or an organic carboxylic acid radical containing up to 18 carbon atoms and their additive salts with acids. The compounds of formula (I) have antibiotic properties which enable their use as medicines.

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 : C07H 17/08, A61K 31/70	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/28316 (43) Date de publication internationale: 2 juillet 1998 (02.07.98)
--	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02380

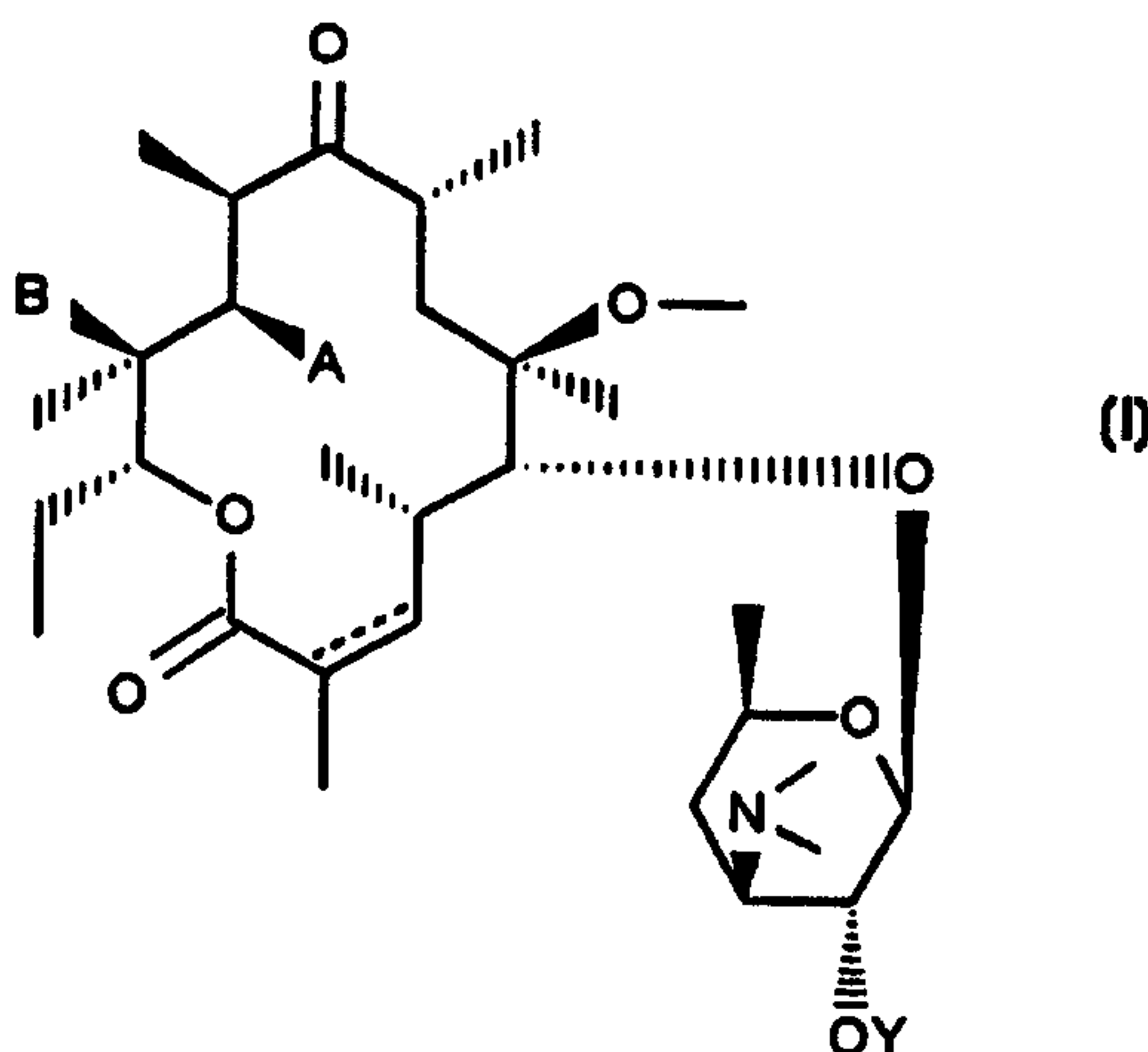
(22) Date de dépôt international: 22 décembre 1997 (22.12.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/15830 23 décembre 1996 (23.12.96) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST
MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, Terrasse Bellini, F-92800
Puteaux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): AGOURIDAS, Con-
stantin [FR/FR]; 107, boulevard de Strasbourg, F-94130 No-
gent sur Marne (FR). CHANTOT, Jean-François, [FR/FR];
7, rue Pasteur, F-94130 Nogent sur Marne (FR).(74) Mandataire: TONNELIER, Marie-José; Hoechst Marion
Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex
(FR).(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ,
EE, GE, GW, HU, ID, IL, 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, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).**Publiée***Avec rapport de recherche internationale.*

(54) Title: NOVEL ERYTHROMYCIN DERIVATIVES, METHOD OF PREPARATION AND APPLICATION AS MEDICINES

(54) Titre: NOUVEAUX DERIVES DE L'ERYTHROMYCINE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEUR APPLICATION
COMME MEDICAMENTS**(57) Abstract**

The invention concerns compounds of formula (I) in which X represents a CH₂ or NH group, R represents a (CH₂)_nAr, N-(CH₂)_nAr or N=CH(CH₂)_nAr radical, in which n represents a whole number ranging between 1 and 6 an Ar represents an aryl or heteroaryl, optionally substituted, the dotted lines representing an optional double bond in 2(3), and Y represents a hydrogen atom or an organic carboxylic acid radical containing up to 18 carbon atoms and their additive salts with acids. The compounds of formula (I) have antibiotic properties which enable their use as medicines.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet les composés de formule (I) dans lesquels X représente un groupement CH_2 ou NH , R représente un radical $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ou $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 6 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué, les traits pointillés représentant une double liaison éventuelle en 2(3), et Y représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide organique carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ainsi que leurs sels d'addition avec les acides. Les composés de formule (I) présentant des propriétés antibiotiques qui permettent leur utilisation comme médicaments.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

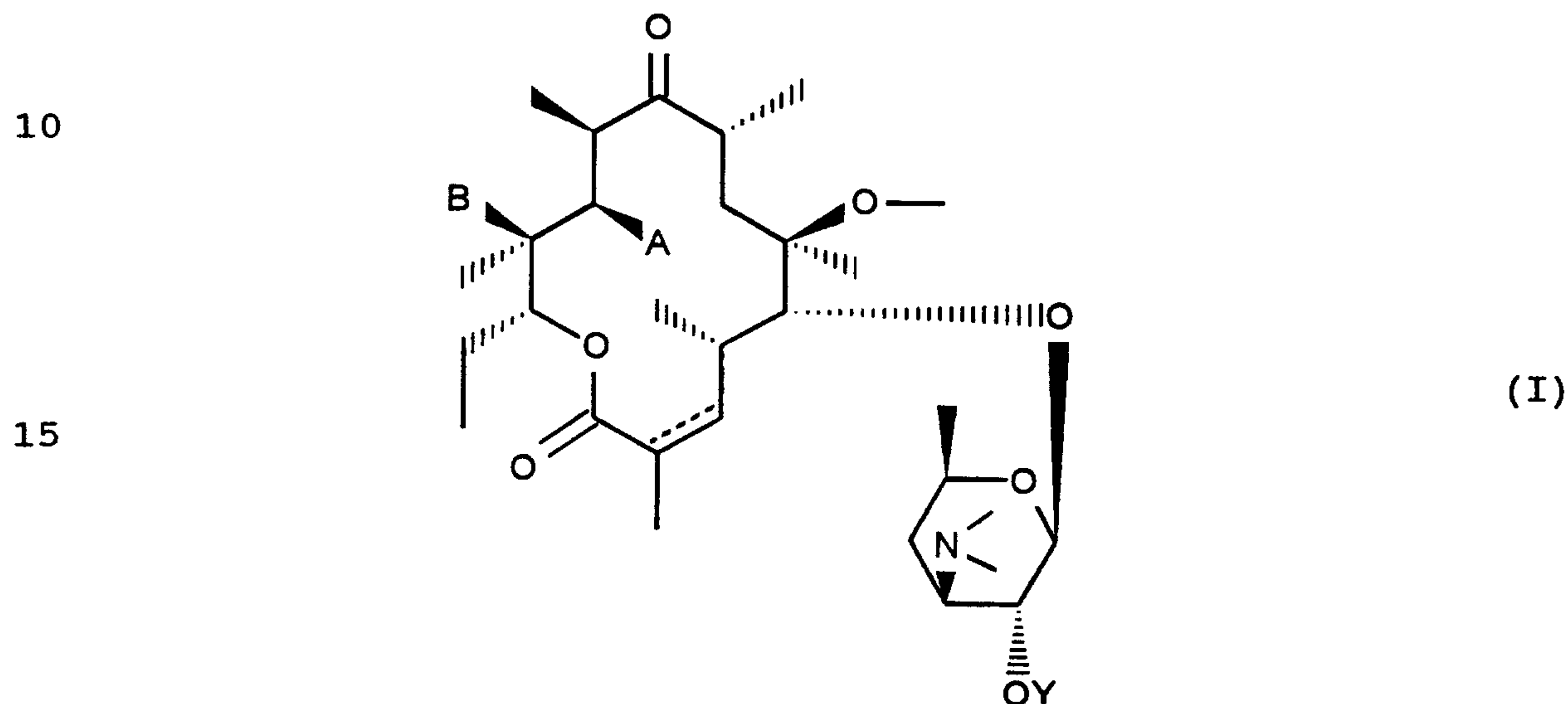
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**Nouveaux dérivés de l'érythromycine, leur procédé
de préparation et leur application comme médicaments**

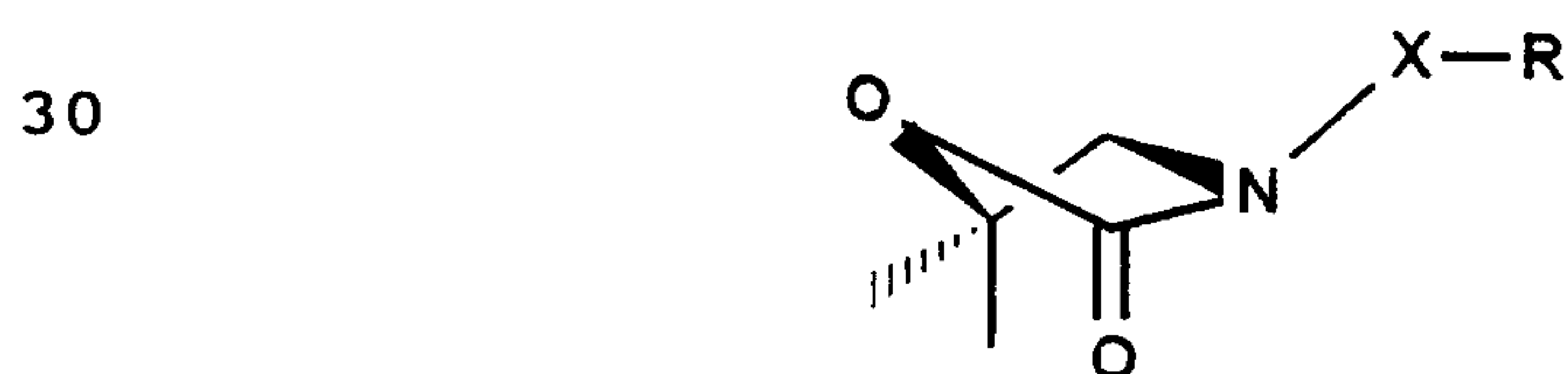
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de
5 l'érythromycine, leur procédé de préparation et leur applica-
tion comme médicaments.

L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



dans lesquels :

- ou bien A et B représentent un radical OH,
- ou bien B représente un radical OH et A forme avec le
25 carbone qui le porte et le carbone en 10 une double liaison,
- ou bien A et B forment ensemble un radical carbonate,
- ou bien A et B forment ensemble avec les atomes de carbone
qui les portent un cycle :



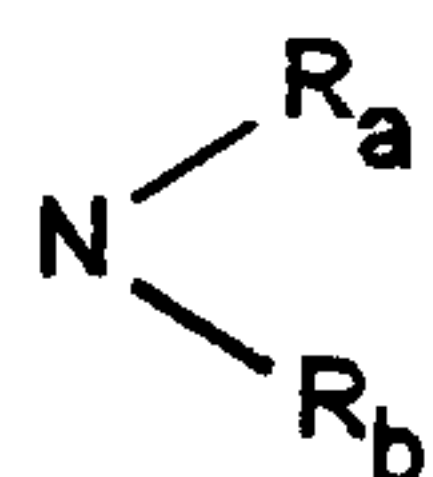
- 35 dans lesquels X représente un groupement CH_2 , NH ou SO_2 , R
représente un radical $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ou $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$,
dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et
6 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle, éventuel-

lement substitué, les traits pointillés représentant une double liaison éventuelle en 2(3), et Y représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide organique carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ainsi que leurs sels
5 d'addition avec les acides.

Le radical aryle peut être un radical phényle ou naph-
tyle.

Le radical aryle peut être également un radical hétéro-
cyclique substitué ou non comme le radical thiényle, furyle,
10 pyrolyle, thiazolyle, oxazolyle, imidazolyle, thiadiazolyle,
pyrazolyle ou isopyrazolyle, un radical pyridyle, pyrimidyle,
pyridazinyle ou pyrazinyle, ou encore un radical indolyle
benzofurannyle, benzothiazyle ou quinoléinyle.

Ces radicaux aryles peuvent comporter un ou plusieurs
15 groupements choisis dans le groupe constitué par les radicaux
hydroxyle, les atomes d'halogène, les radicaux NO₂, NH₂, C≡N,
les radicaux alkyle, alkényle ou alkynyle, O-alkyle, O-
alkényle ou O-alkynyle, S-alkyle, S-alkényle ou S-alkynyle et
N-alkyle, N-alkényle ou N-alkynyle, renfermant jusqu'à 12
20 atomes de carbone éventuellement substitués par un ou
plusieurs atomes d'halogène, le radical



, Ra et Rb identiques ou différents, représentant

un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à
12 atomes de carbone, le radical

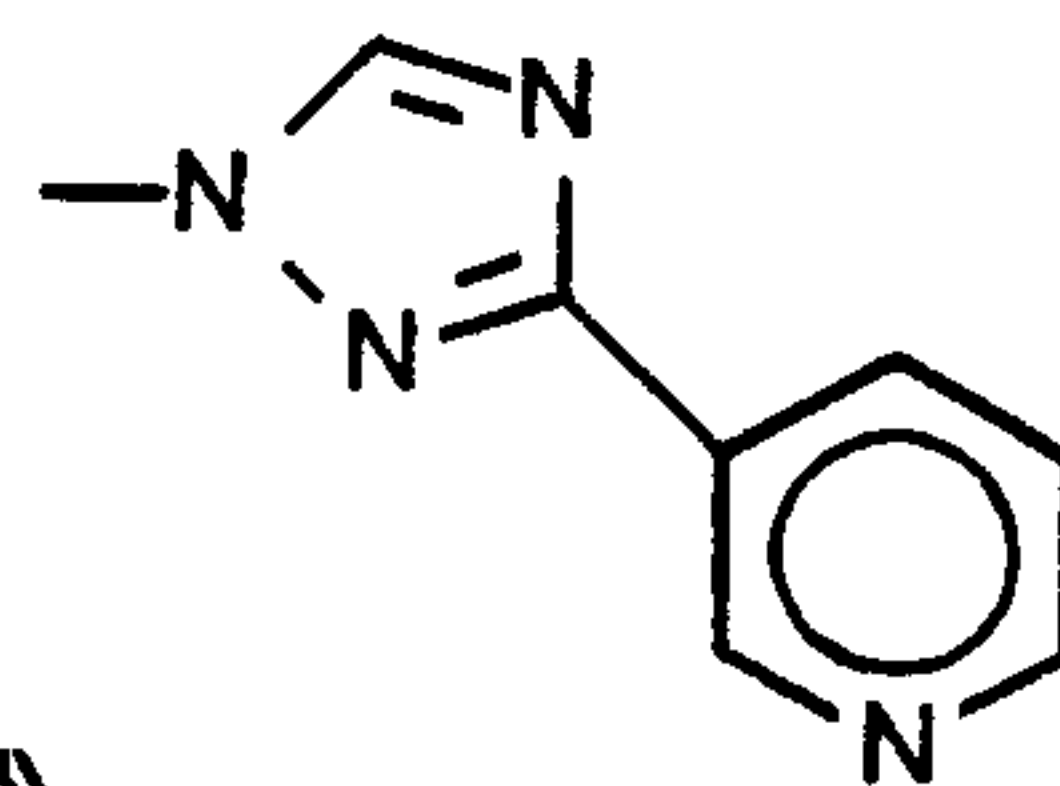
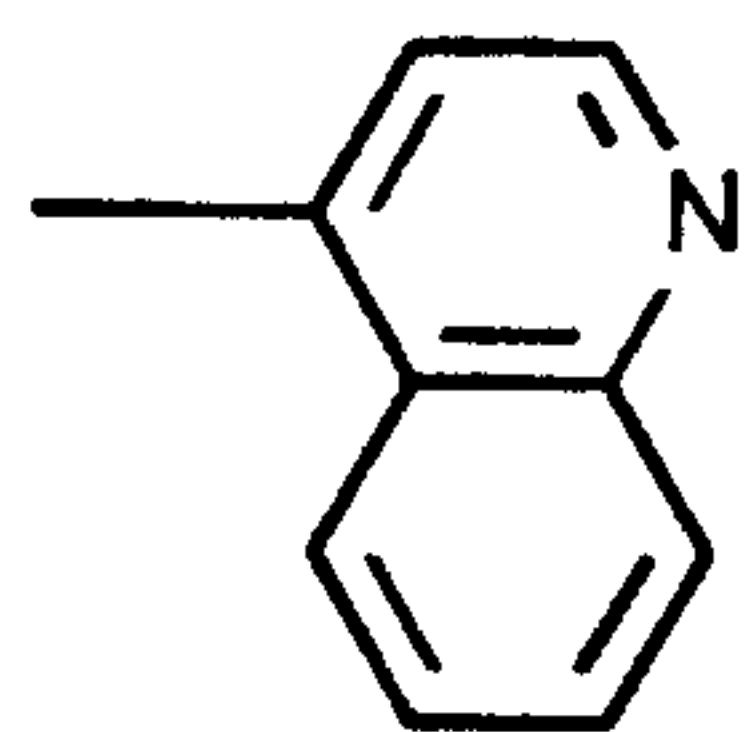
25 O

||

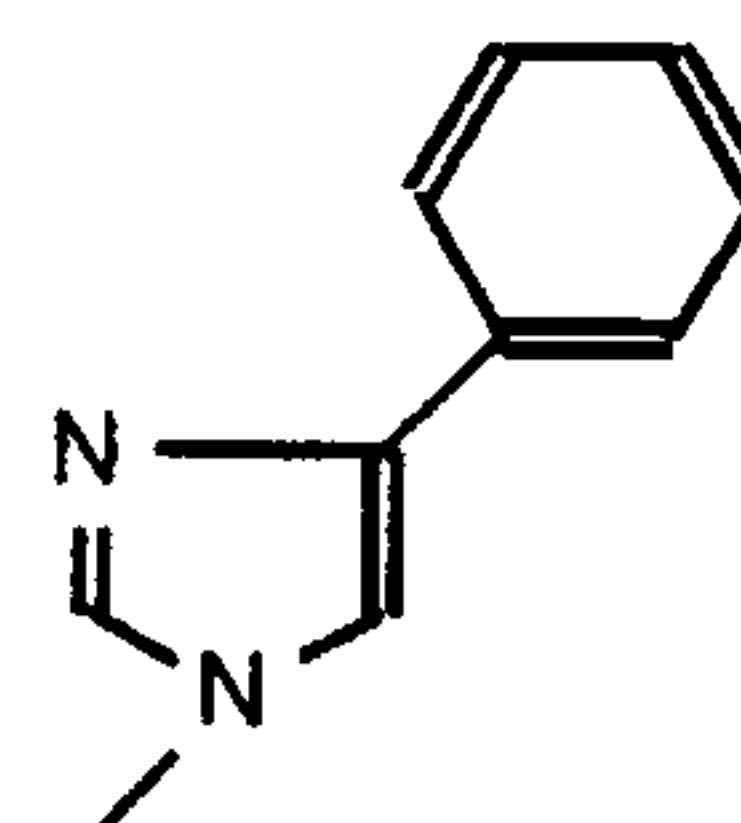
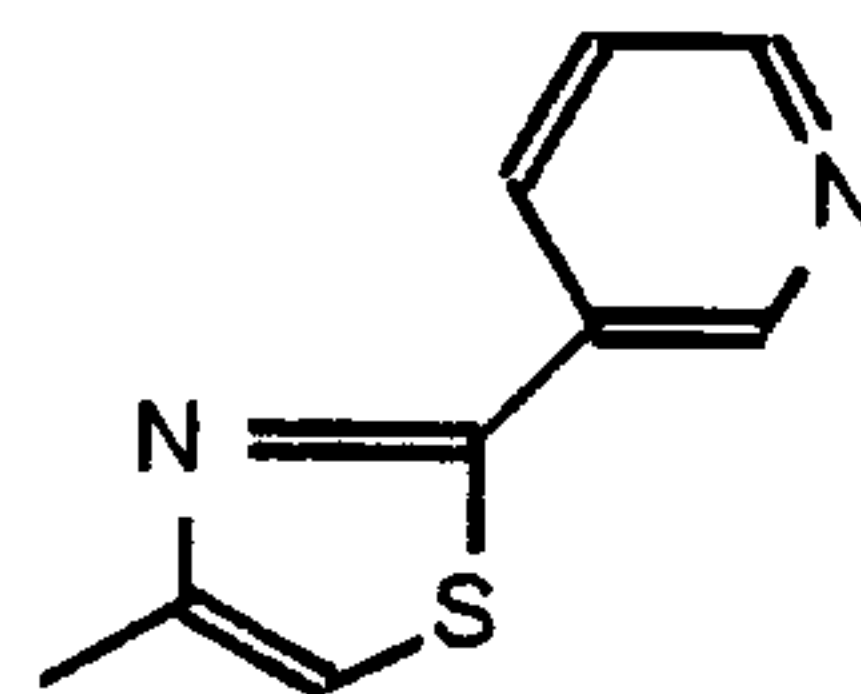
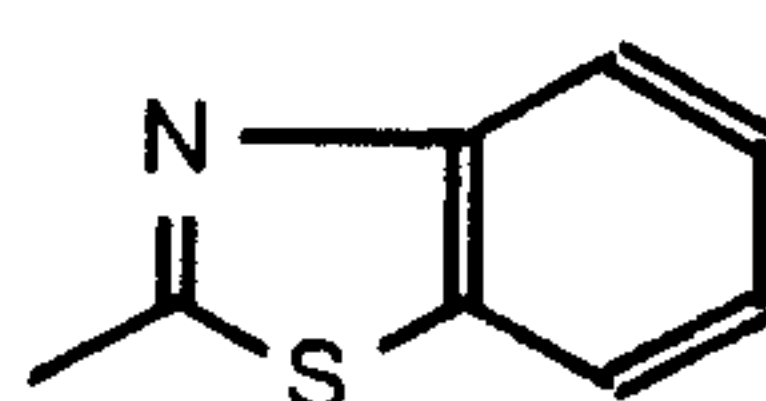
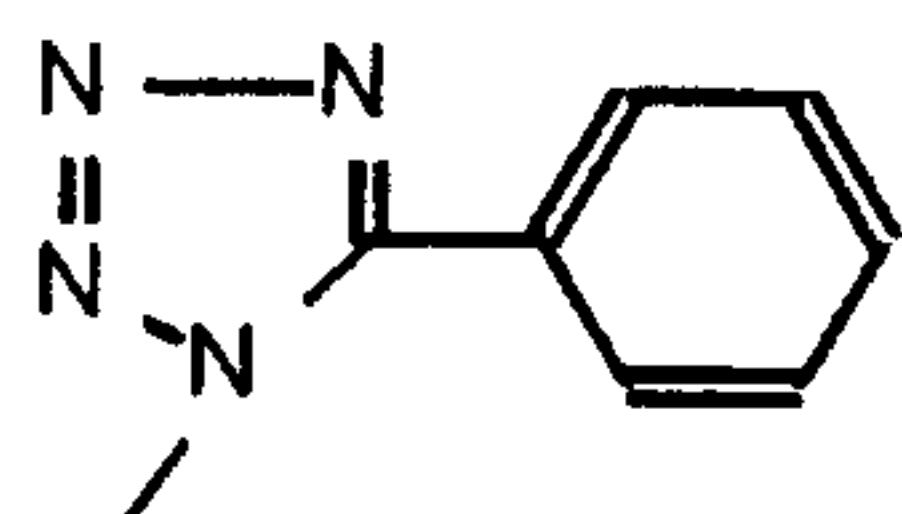
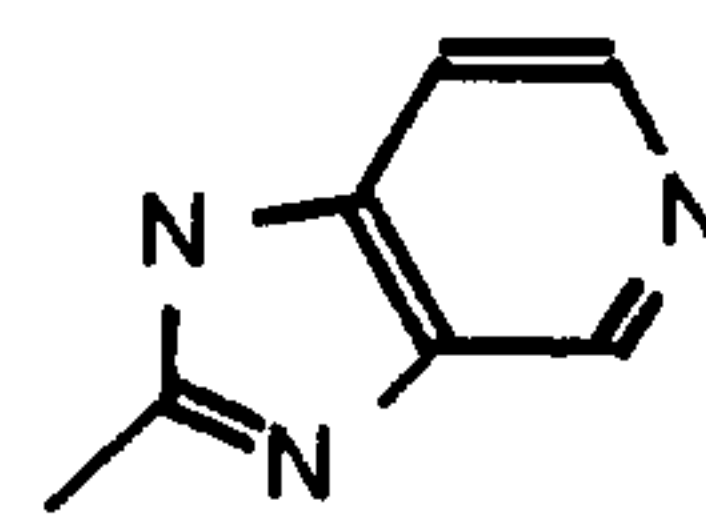
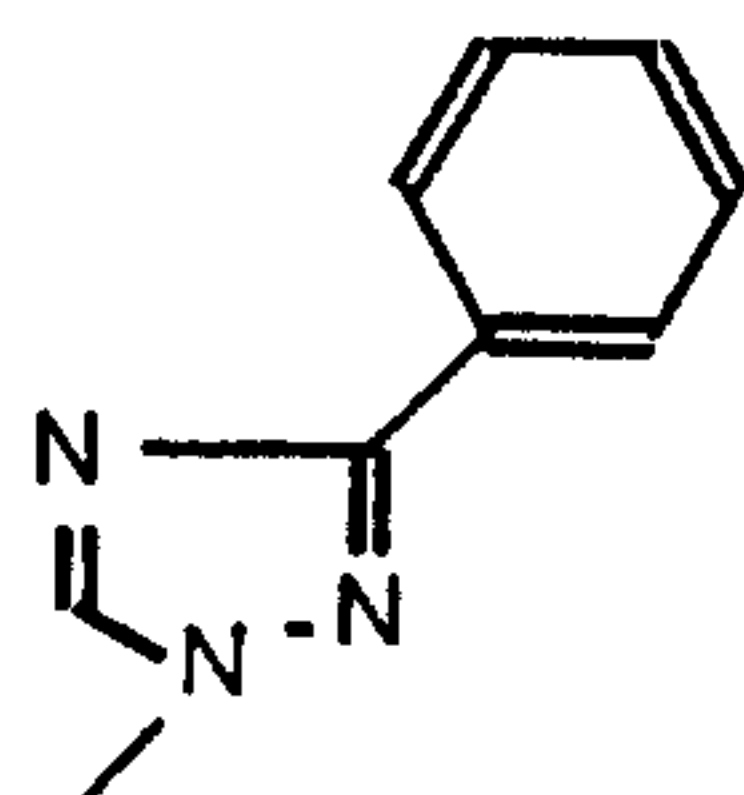
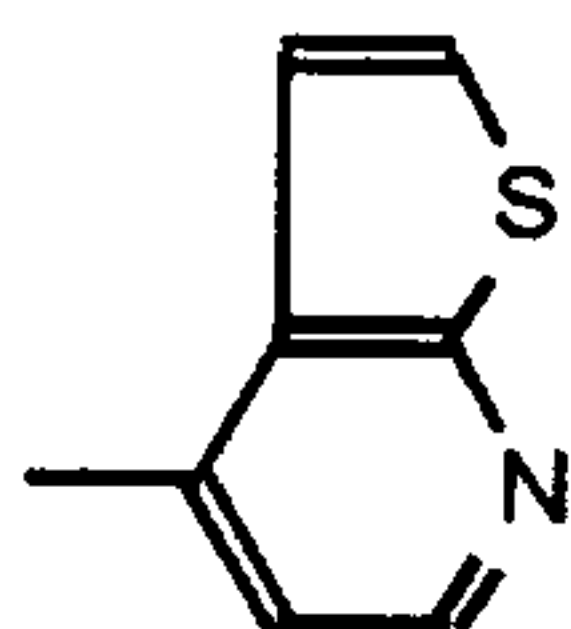
-C-R₃, R₃ représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à
12 atomes de carbone, ou un radical aryle ou hétéroaryle
éventuellement substitué, les radicaux aryle, O-aryle ou
30 S-aryle carboxyliques ou aryle, O-aryle ou S-aryle hétérocy-
cliques à 5 ou 6 chaînons comportant un ou plusieurs hétéro-
atomes, éventuellement substitués par un ou plusieurs des
substituants mentionnés ci-dessous.

Comme hétérocycle préféré, on peut citer entre autres

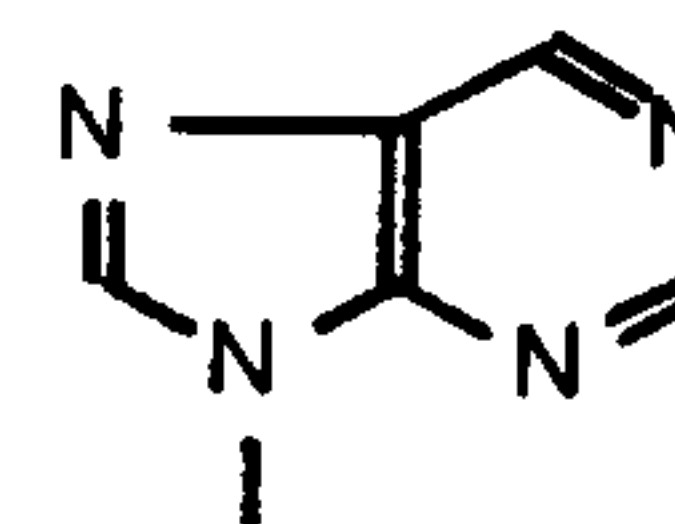
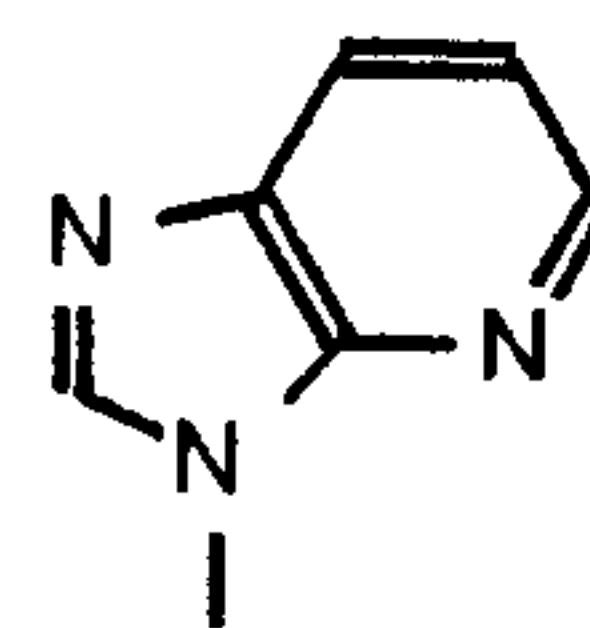
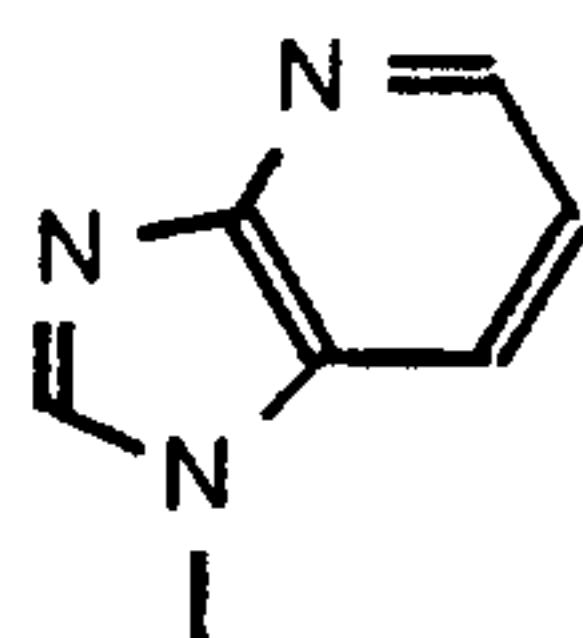
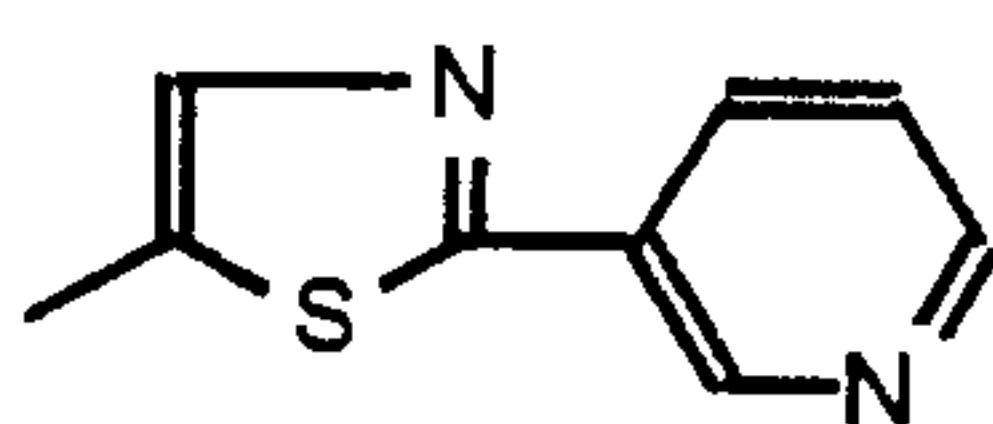
5



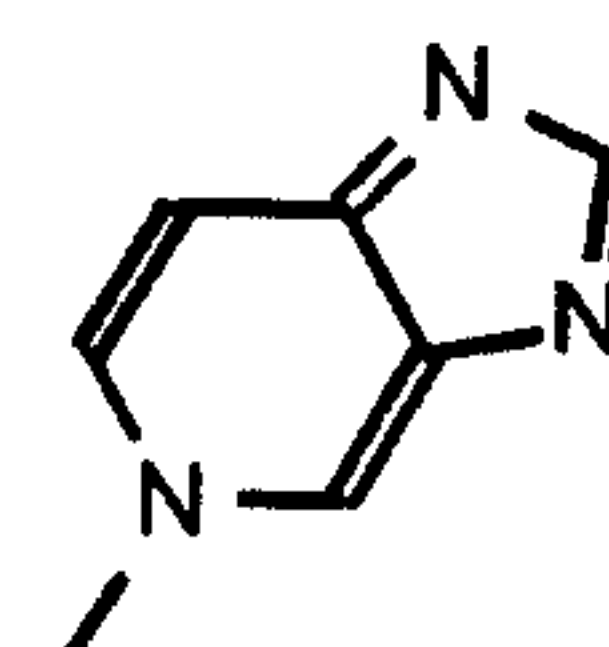
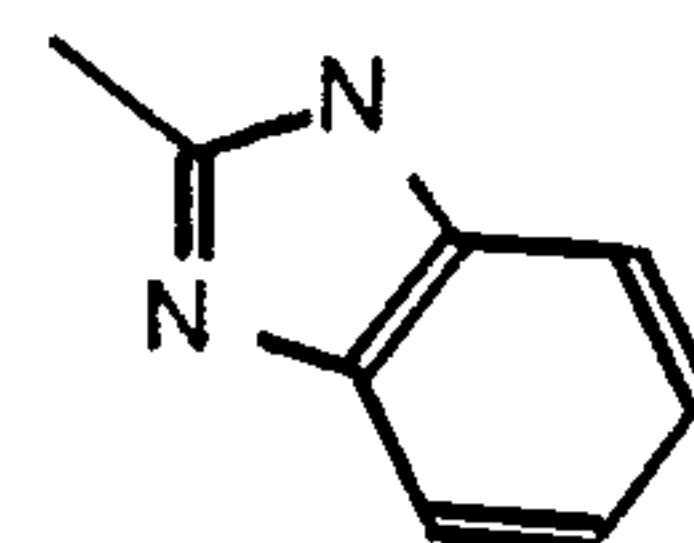
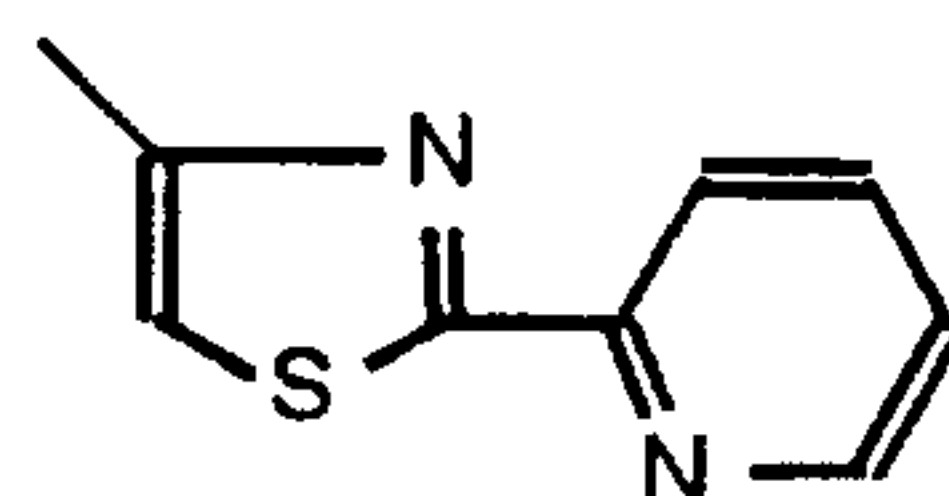
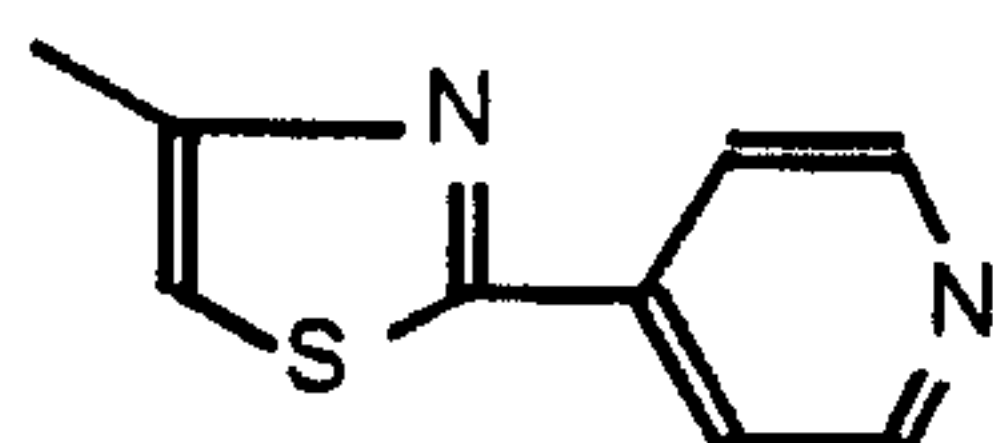
10



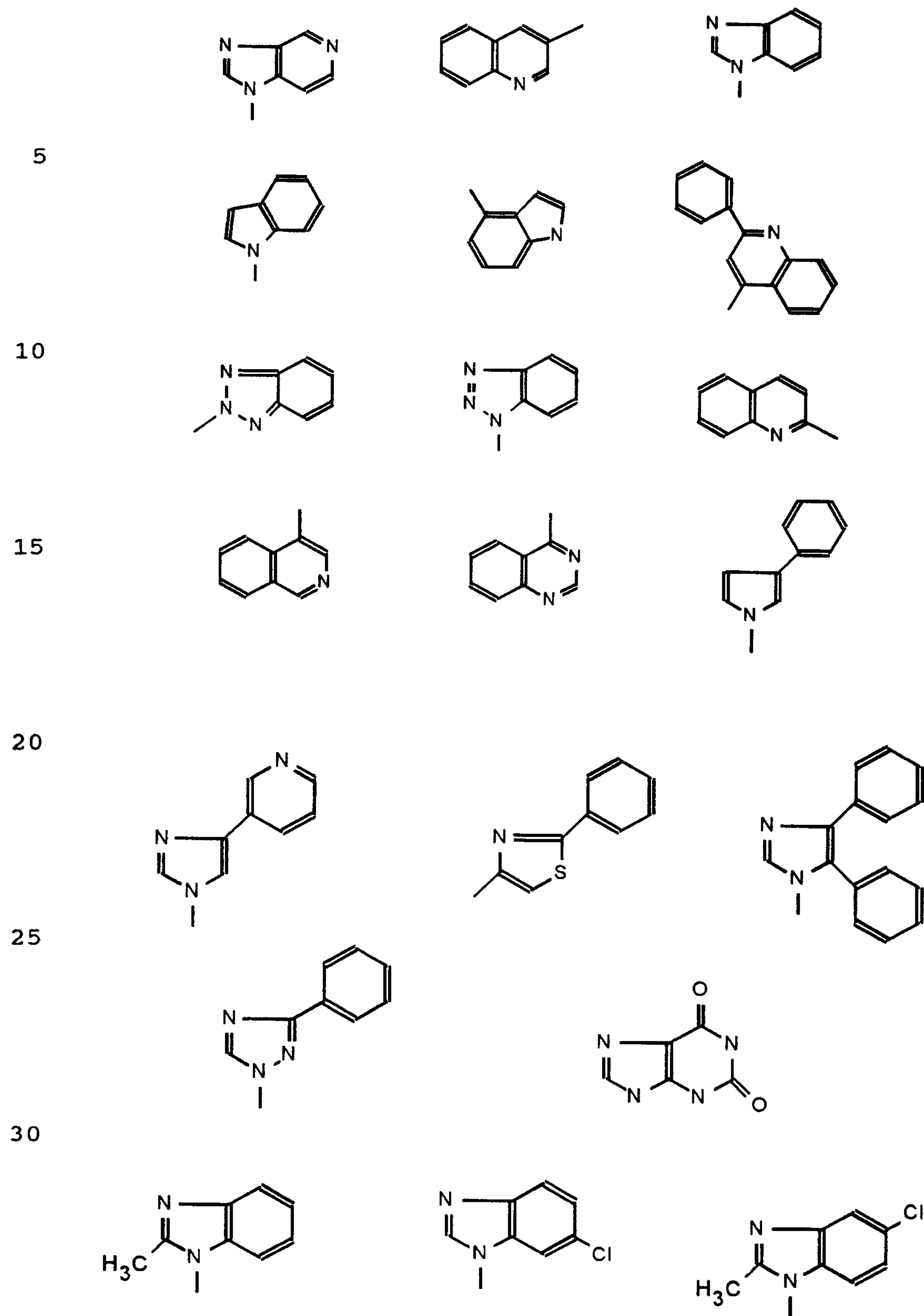
15



20



25



et les radicaux hétérocycliques envisagés dans les demandes de brevets européens 487411, 596802, 676409 et 680967. Ces radicaux hétérocycliques préférés peuvent être substitués par

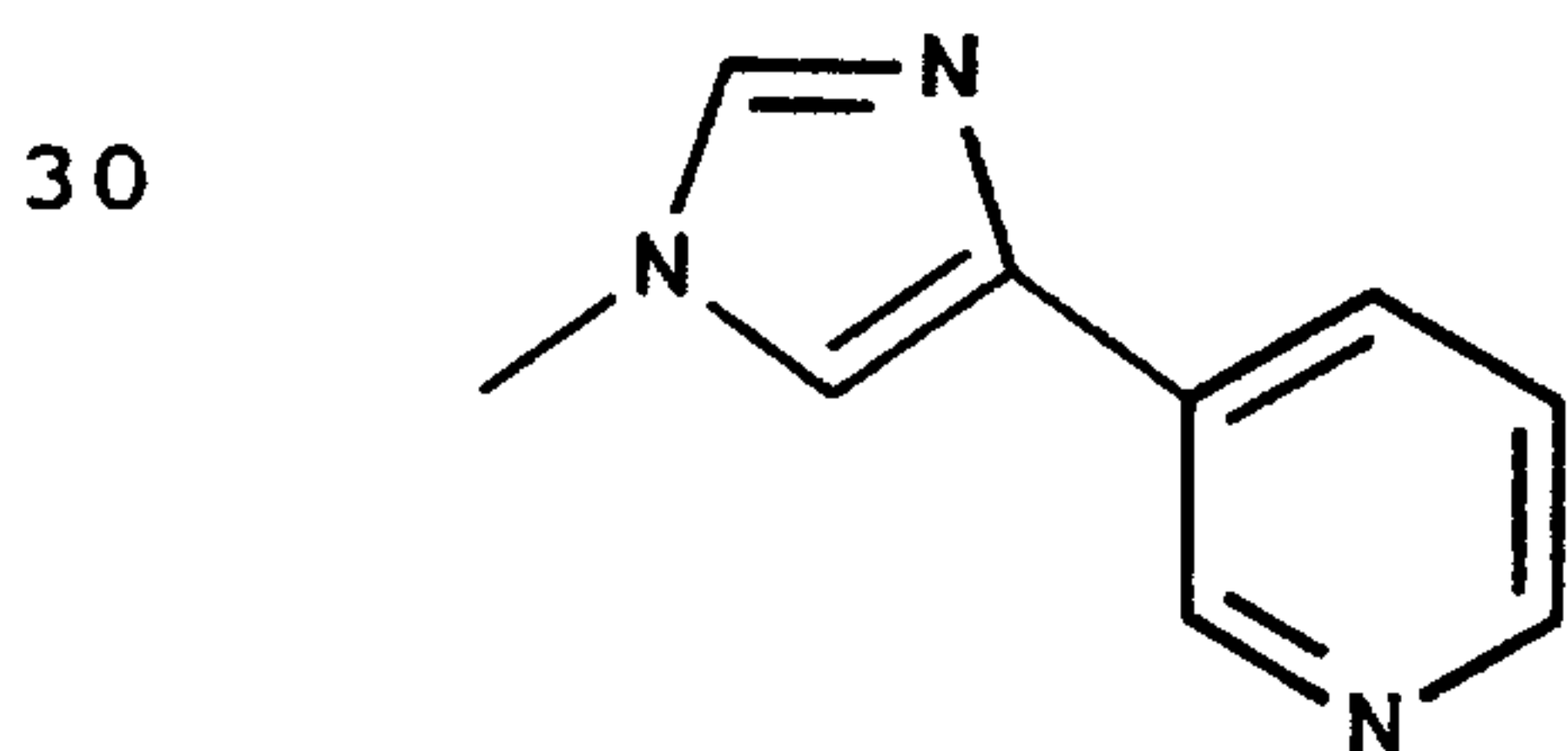
un ou plusieurs groupements fonctionnels.

Parmi les sels d'addition avec les acides, on peut citer les sels formés avec les acides acétique, propionique, trifluoroacétique, malique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, et spécialement les acides stéariques, éthylsuccinique ou laurylsulfonique.

L'invention a tout spécialement pour objet les composés de formule (I), répondant à la formule (I), dans lesquels X représente un groupement CH_2 ou NH , R représente un radical $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ou $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 6 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué, les traits pointillés représentant une double liaison éventuelle en 2(3), et Y représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide organique carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

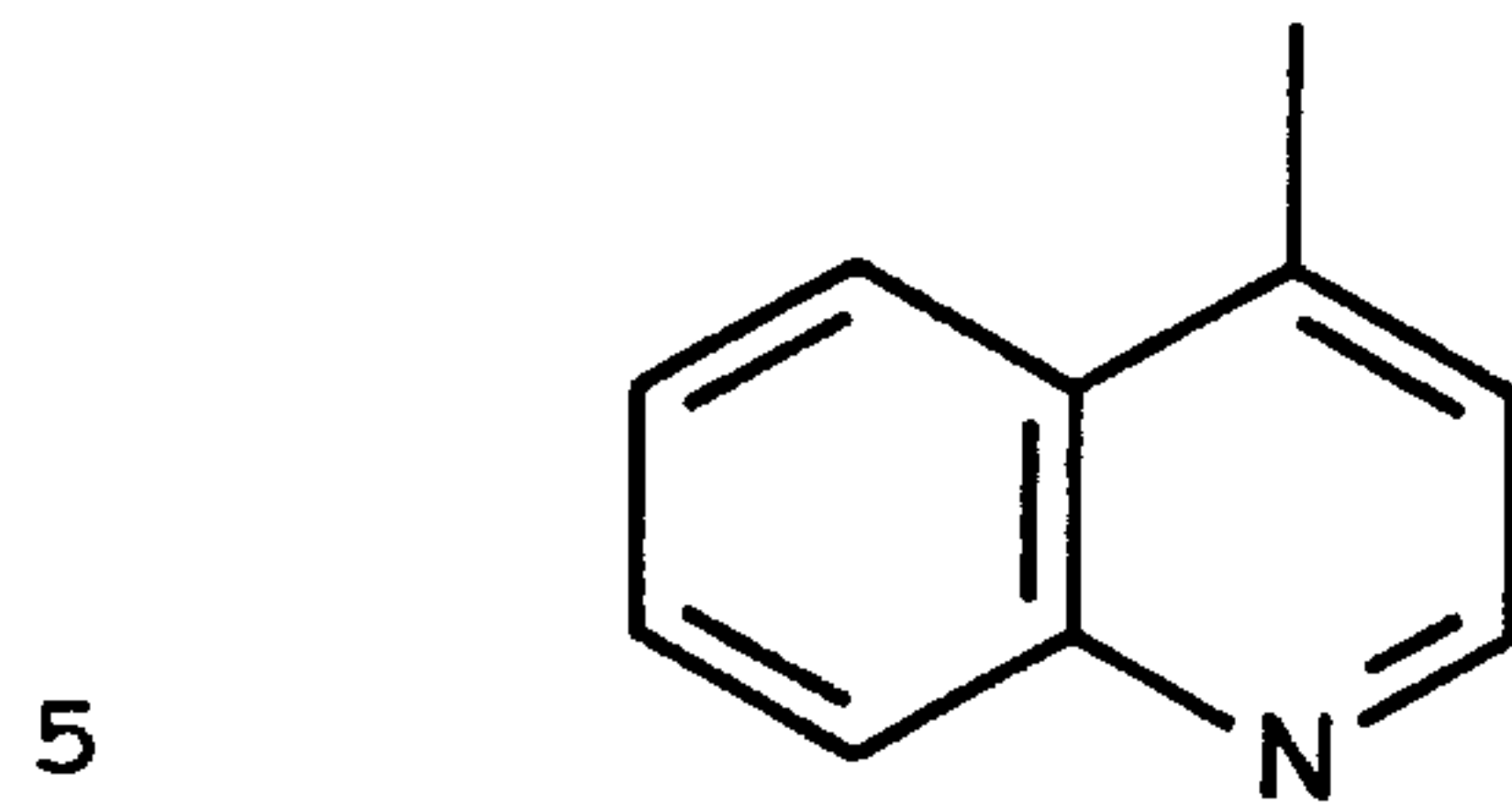
L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I), dans lesquels les traits pointillés représentent une double liaison en 2(3), ceux dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène et ceux dans lesquels R représente un groupement $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, n et Ar conservant la même signification que précédemment.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer tout spécialement les composés de formule (I) dans lesquels R représente un radical $(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_4\text{Ar}$ ou $(\text{CH}_2)_5\text{Ar}$, et notamment les composés dans lesquels Ar représente un radical :



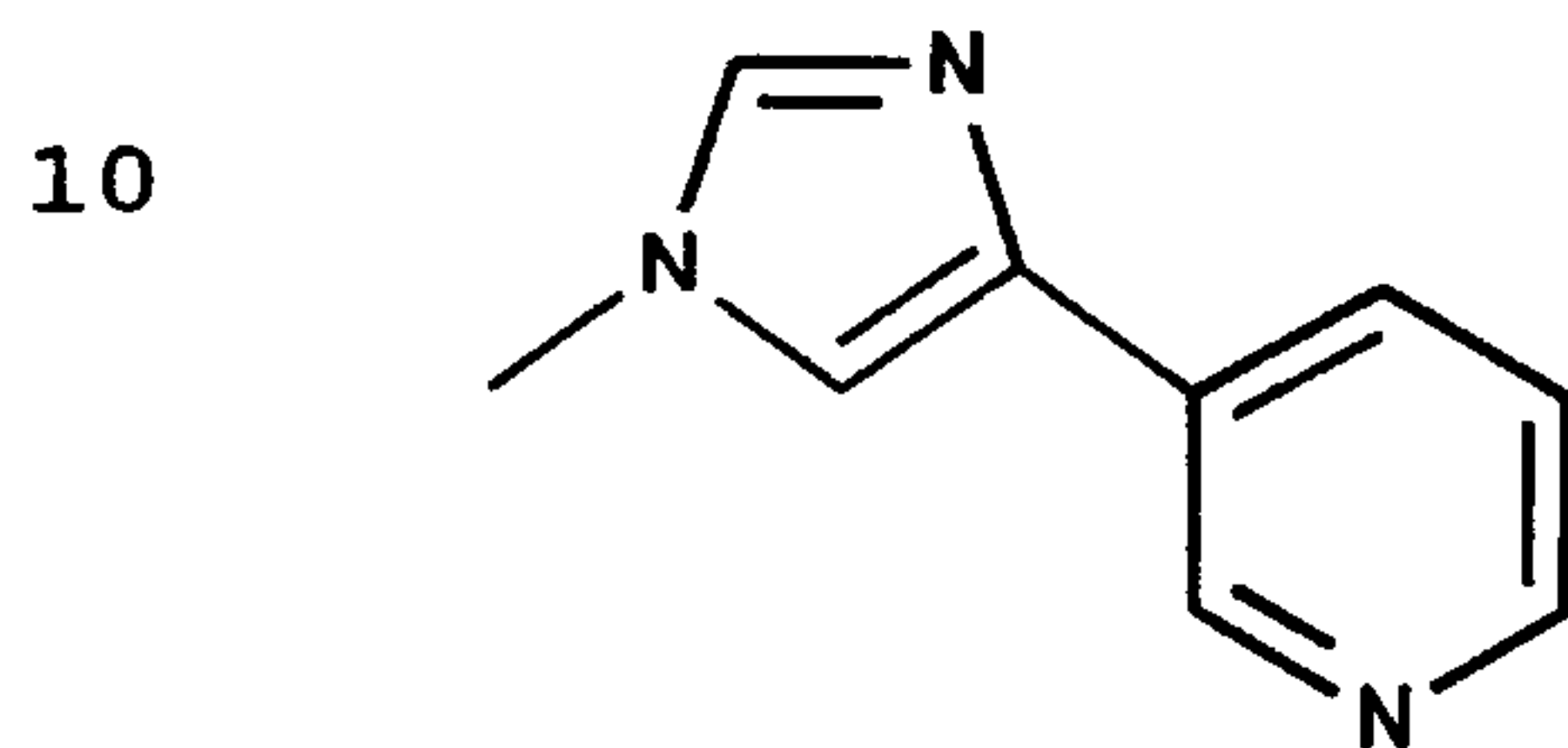
éventuellement substitué

35 ou un radical :



éventuellement substitué

comme par exemple les composés de formule (I) dans lesquels Ar représente un radical :



15 L'invention a plus particulièrement pour objet le composé de l'exemple 1.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram ⁺ telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques.

20 Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies
25 septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, broncho-pneumonies, suppurations pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les
30 pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites ; la brucellose, la diphtérie, la gonococcie.

Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme Haemophilus influenzae, Rickettsies, Mycoplasma pneumoniae,
35 Chlamydia, Legionella, Ureaplasma, Toxoplasma, ou à des germes du genre Mycobactérium.

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et, notamment de médicaments antibioti-

ques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a plus particulièrement pour objet, à titre
5 de médicaments et, notamment de médicaments antibiotiques, les produits de l'exemple 1 et les sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un
10 des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale.

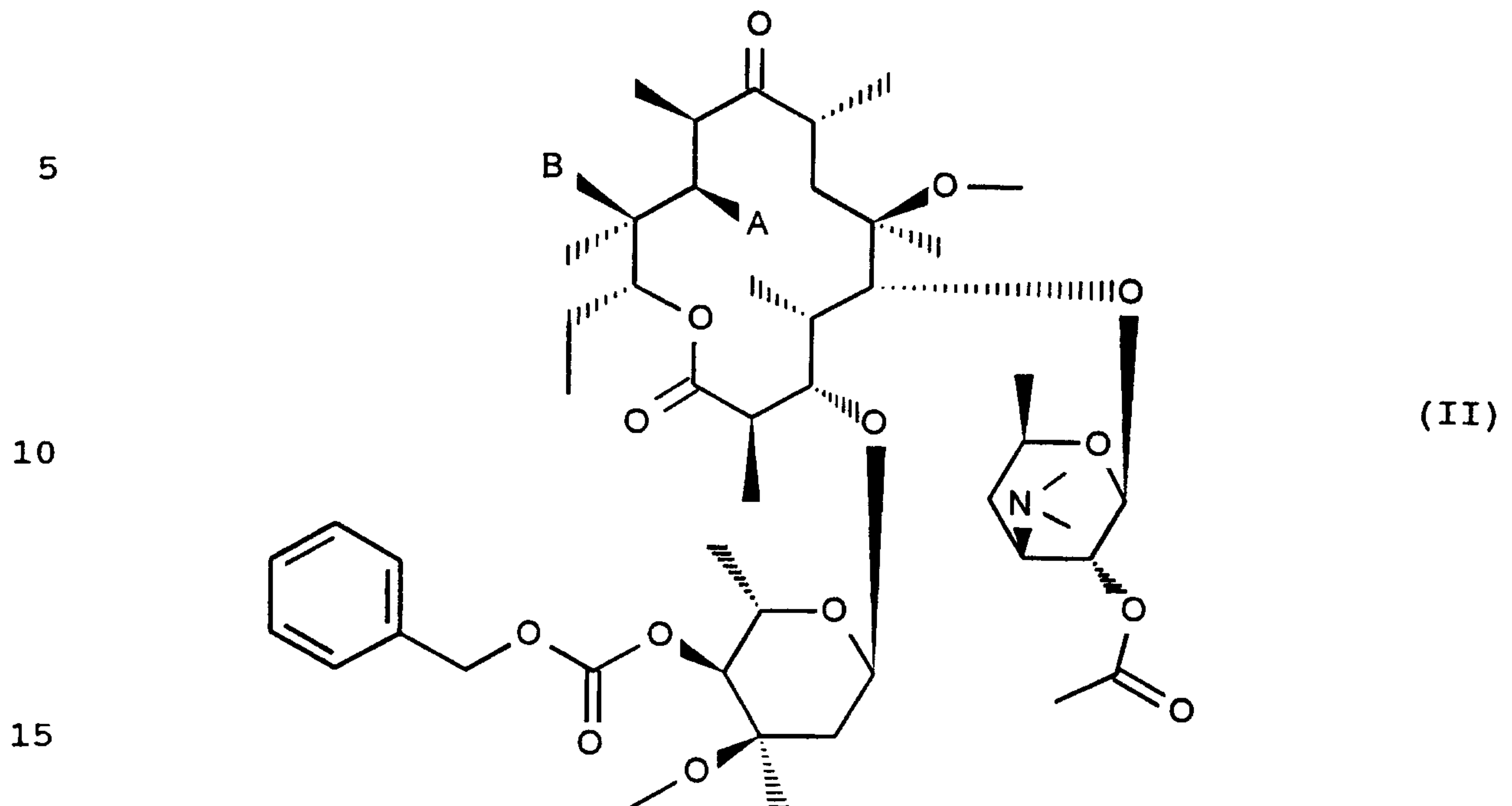
15 Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les
20 gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de
25 cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent également se présenter sous
30 forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

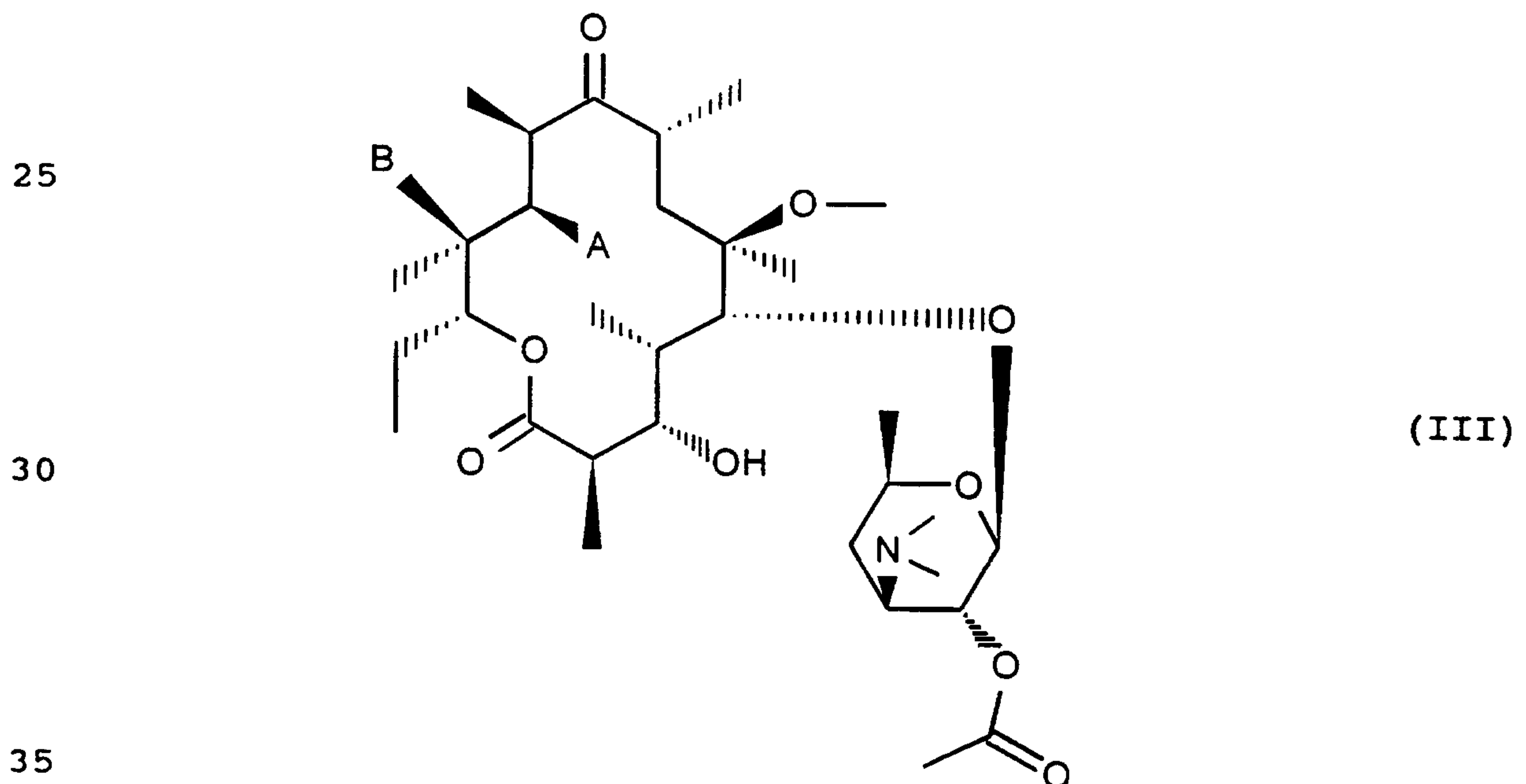
La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le
35 produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 50 mg et 300 mg par jour par voie orale, chez l'adulte pour le produit de l'exemple 1.

l'invention a également pour objet un procédé caracté-

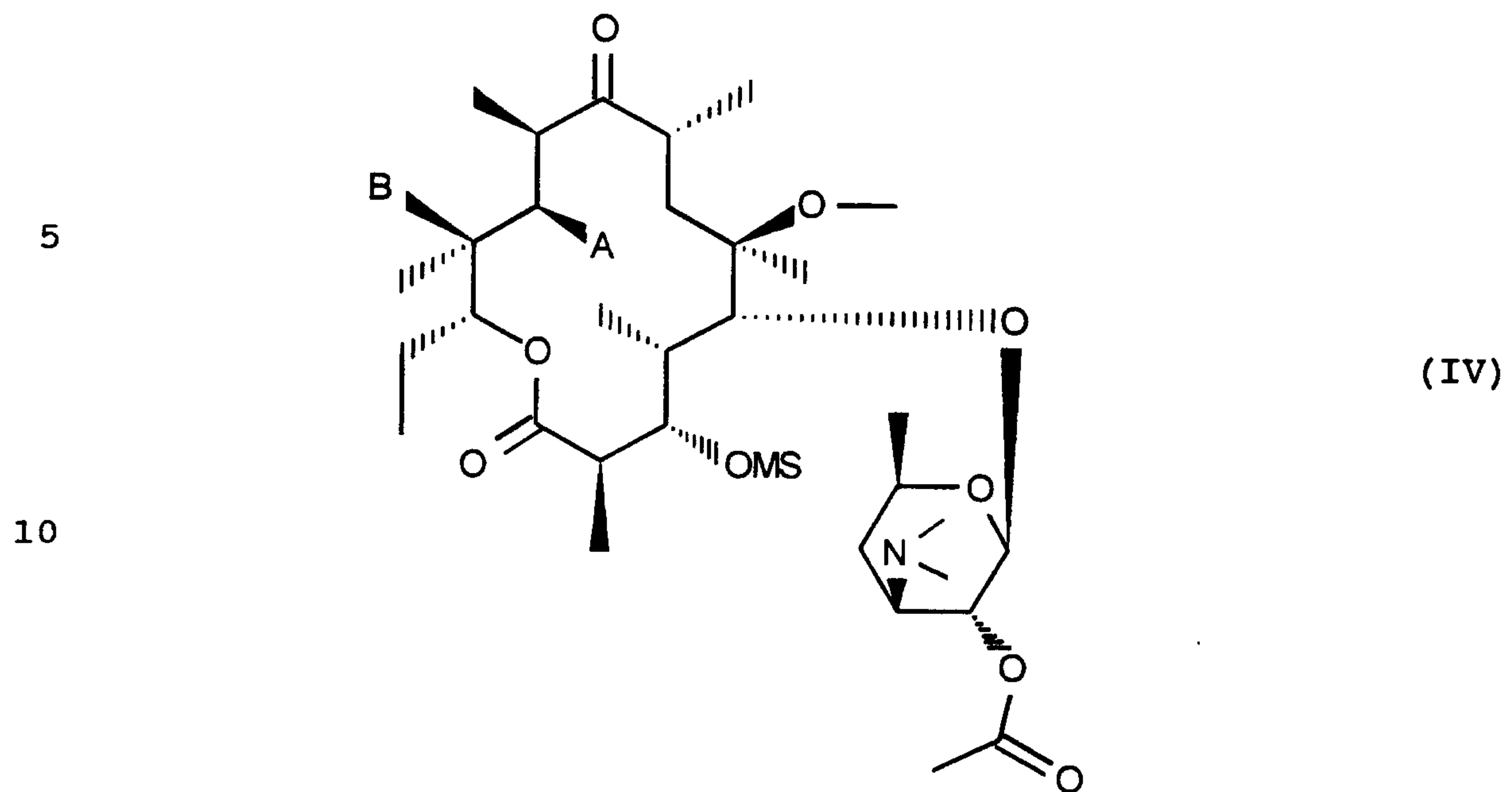
risé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :



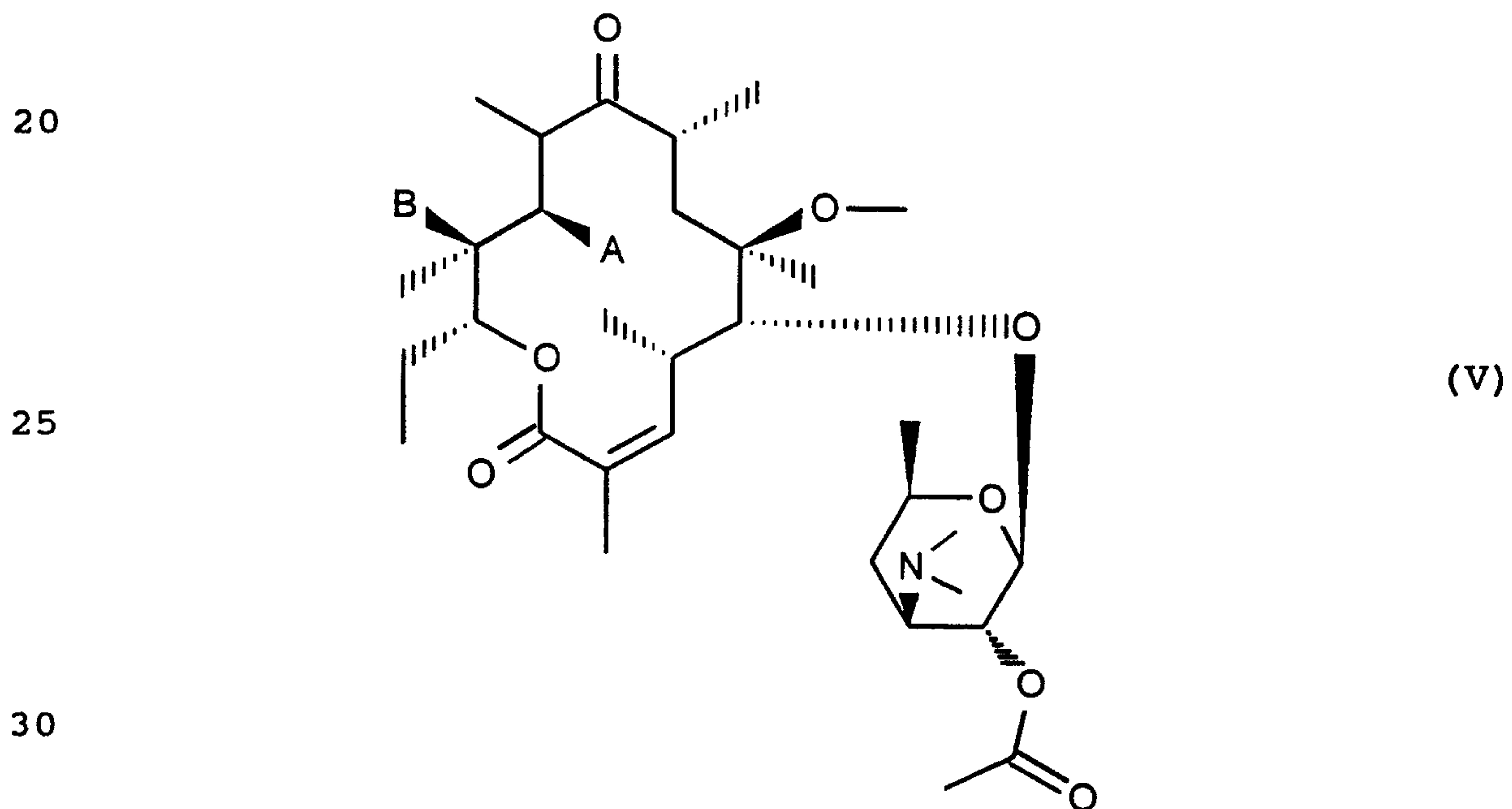
dans lequel A et B conservent leur signification précédente,
à l'action d'un agent de clivage de la liaison glycoside pour
20 libérer l'hydroxyle en 3 et obtenir un composé de formule
(III) :



bloque l'hydroxyle en 3 sous forme de mésylate pour obtenir
le composé de formule (IV) :



que l'on soumet à l'action d'une base pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent de clivage de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

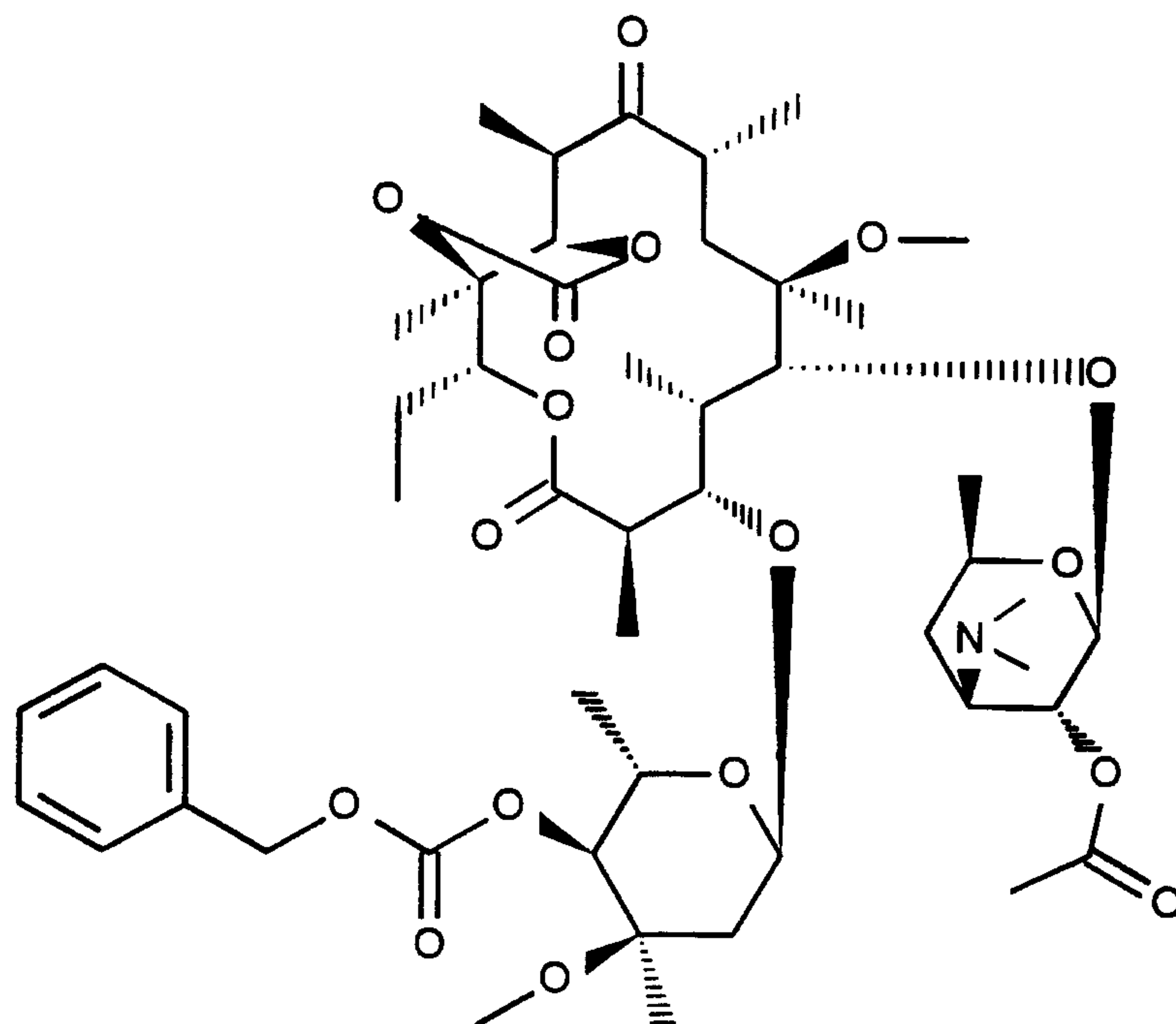
L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_A) :

10

5

10

15

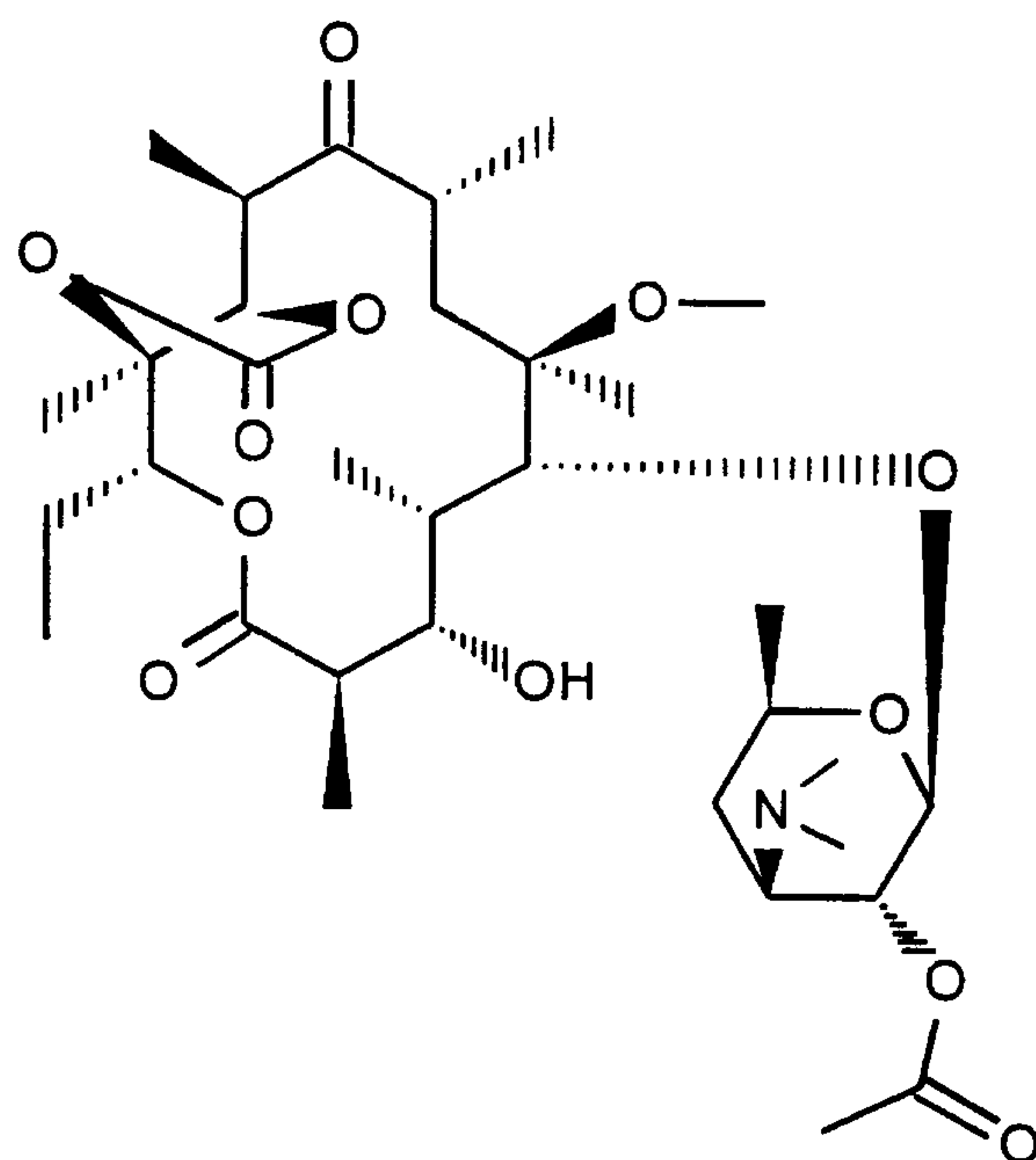
(II_A)

à l'action d'un agent de clivage de la liaison glycoside pour libérer l'hydroxyle en 3 et obtenir un composé de formule (III_A) :

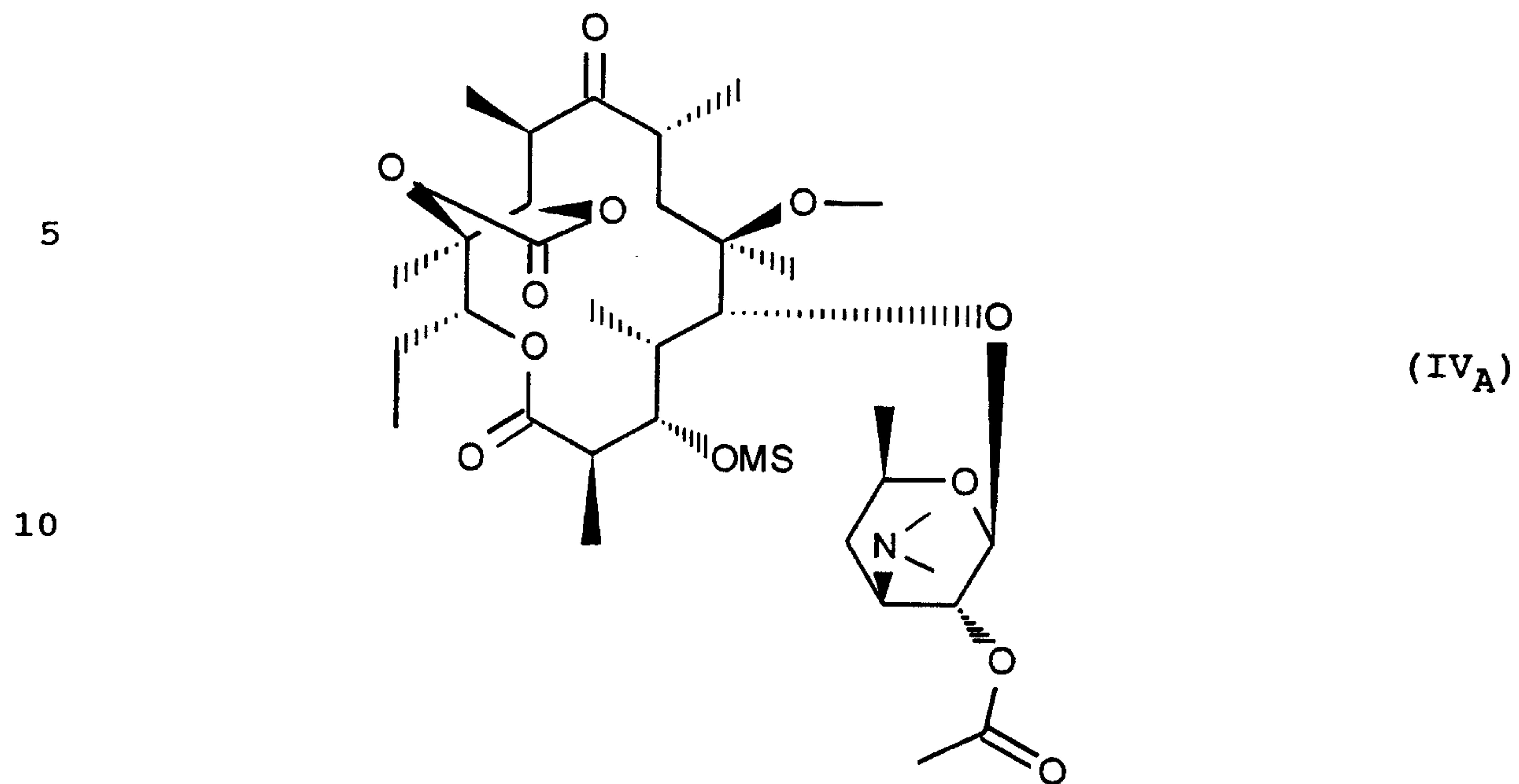
20

25

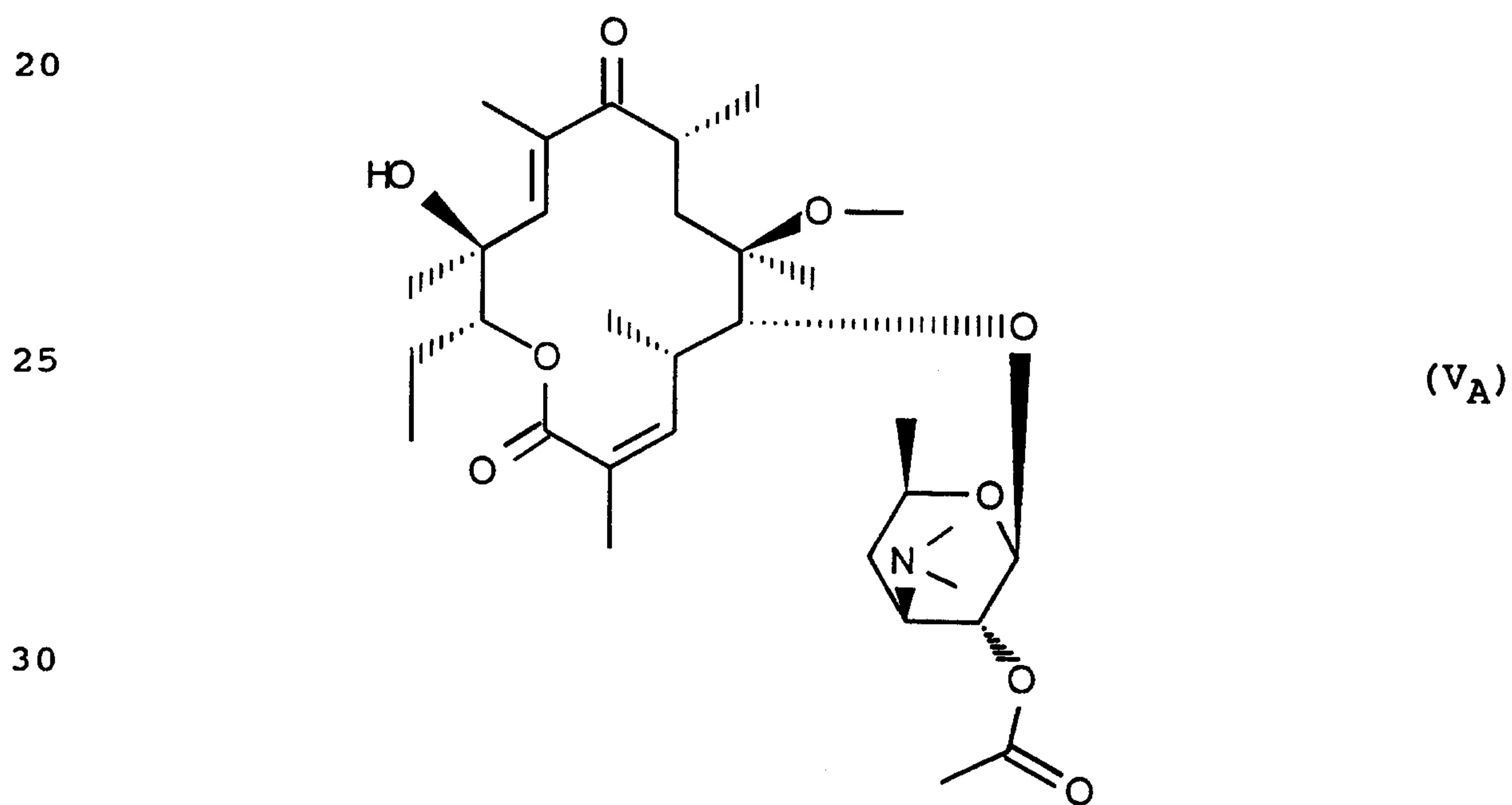
30

(III_A)

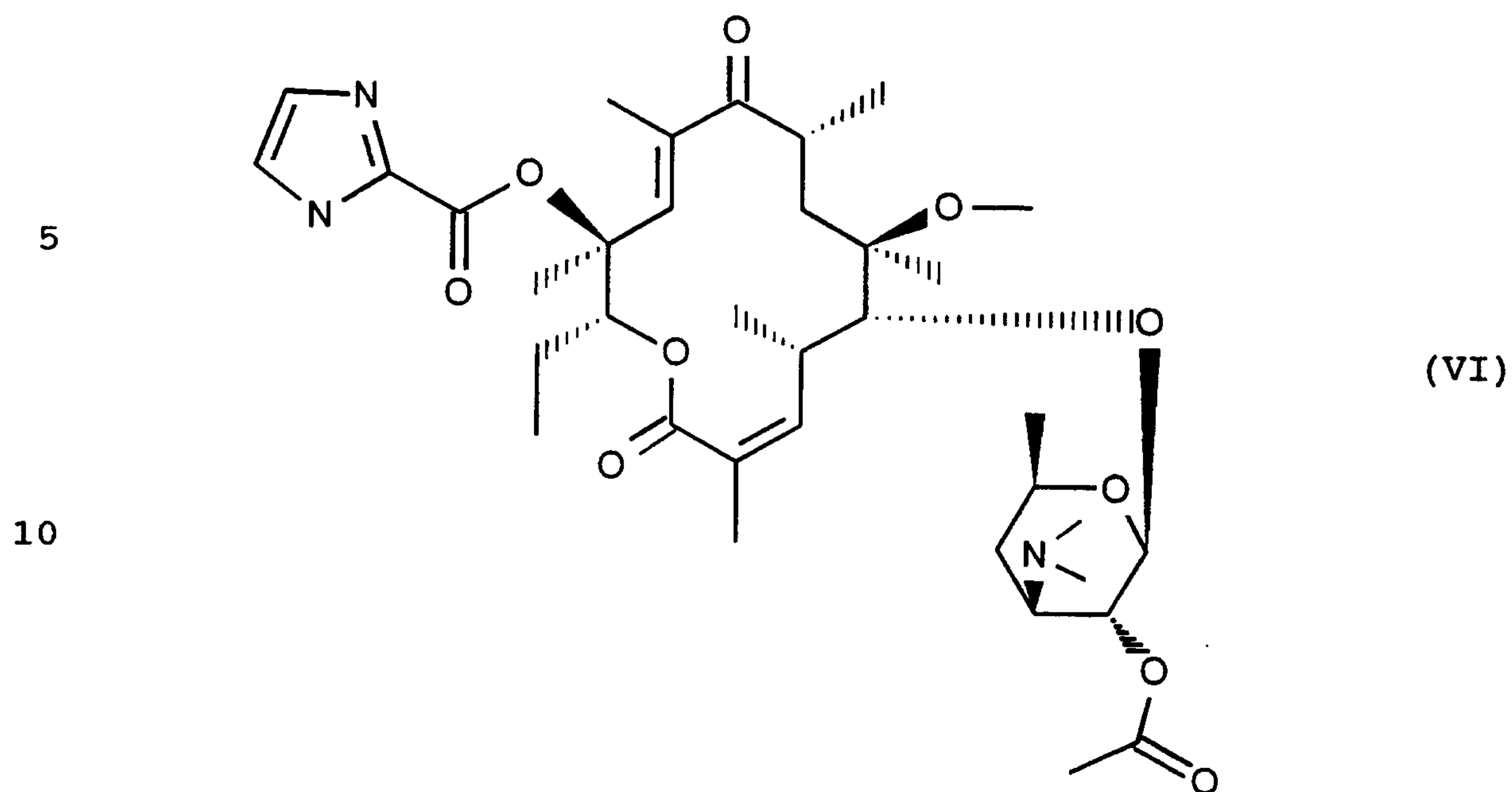
35 bloque l'hydroxyle en 3 sous forme de mésylate pour obtenir le composé de formule (IV_A) :



que l'on soumet à l'action d'une base pour obtenir le composé de formule (V_A) :



que l'on soumet à l'action du carbonyldiimidazole pour obtenir le composé de formule (VI) :



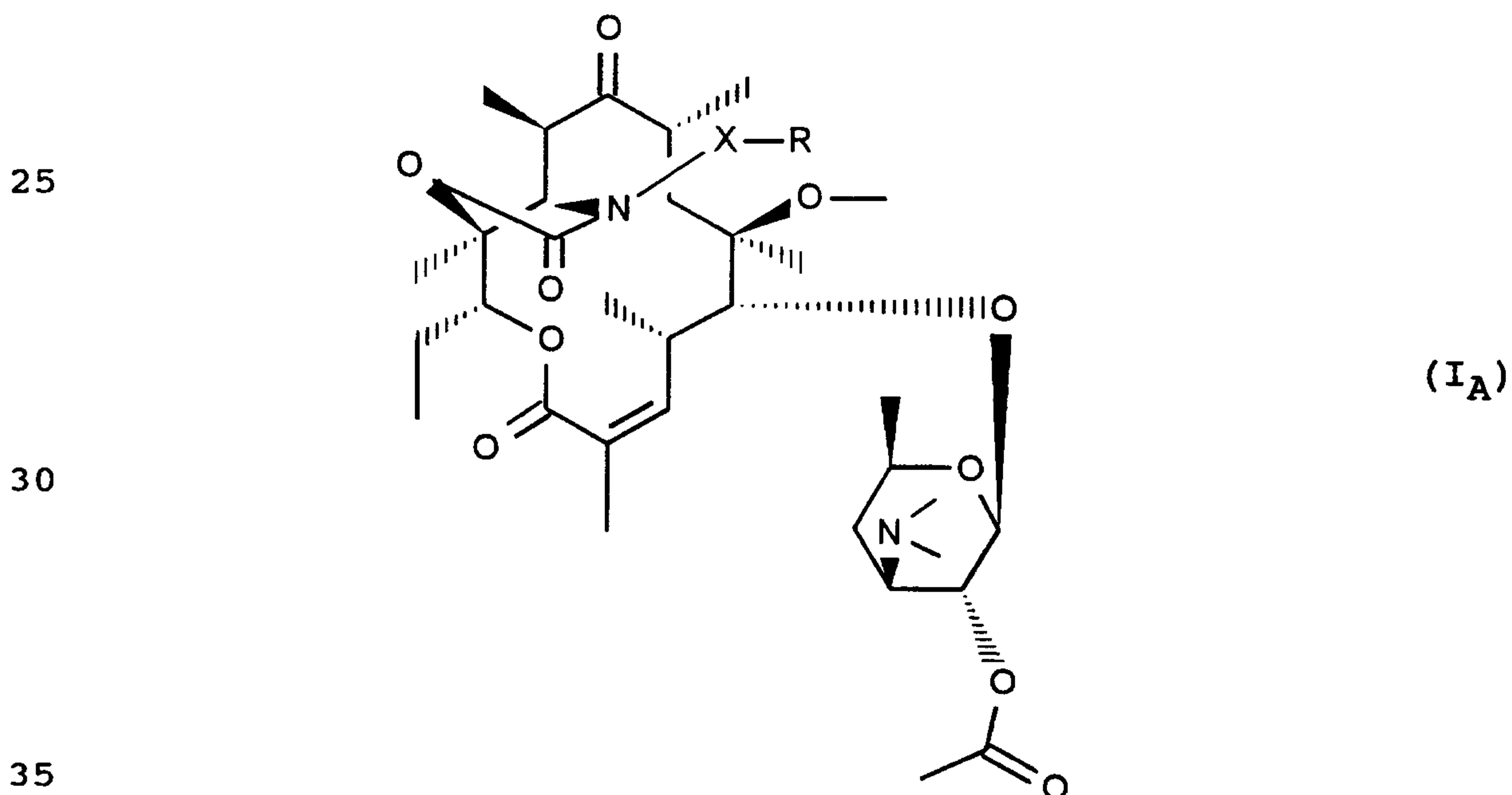
15

que l'on soumet à l'action du composé de formule (VII) :

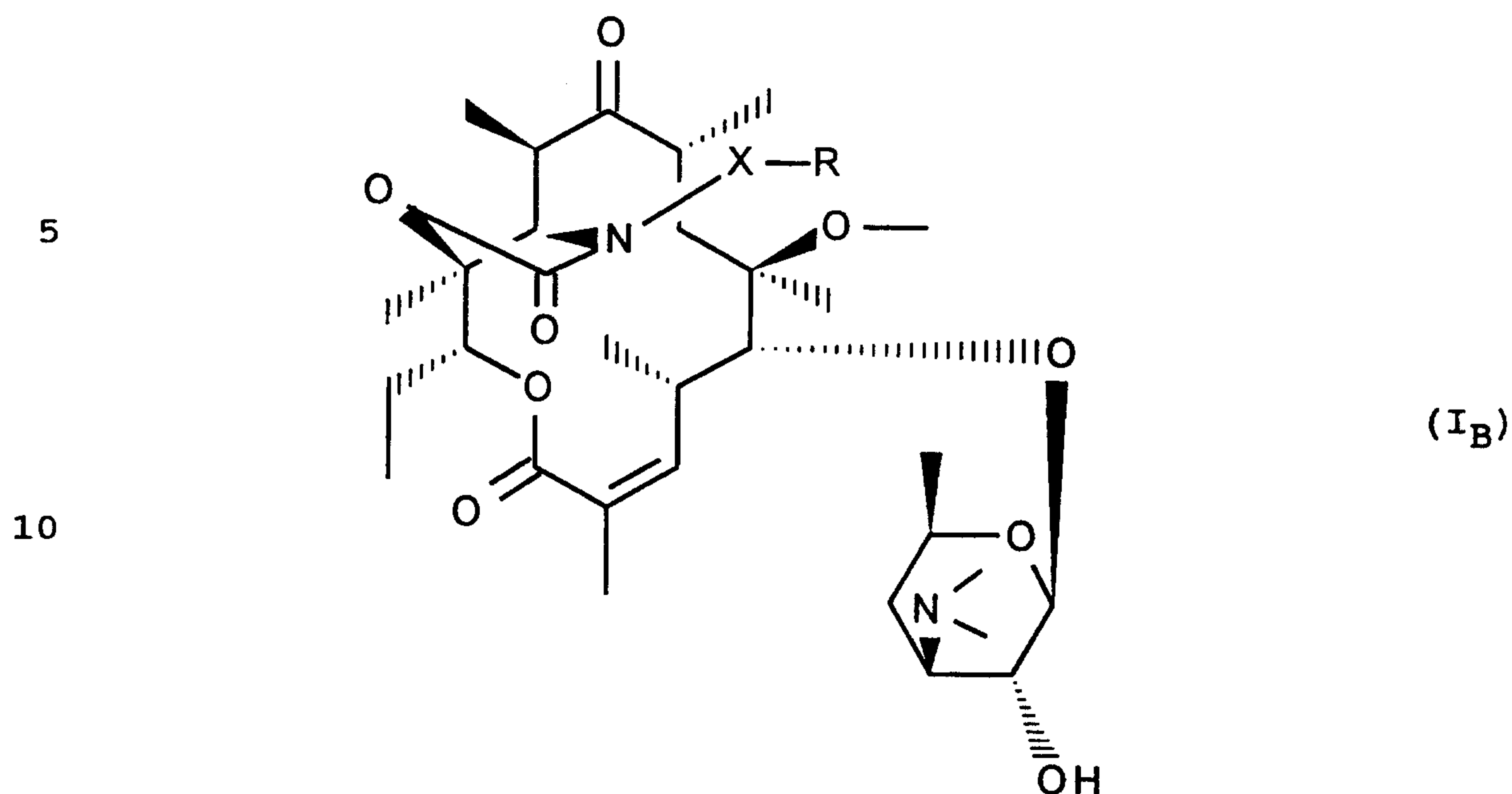


(VII)

20 dans laquelle R et X conservent leur signification précédente pour obtenir le composé de formule (I_A) :



libère si désiré, l'hydroxyle en 2', pour obtenir le composé de formule (I_B) :



que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', et/ou à l'action d'un agent de réduction de la double liaison en 2(3) et/ou à l'action d'un

20 acide pour en former le sel.

Les produits de formule (I) utilisés comme produits de départ sont des produits connus qui peuvent être préparés selon le procédé décrit par BAKER et Col. dans J. Org. Chem. 1988, 53, 2340, 2345.

25 Dans un mode de réalisation préféré :

- l'hydrolyse du cladinose en position 3 est réalisée au moyen de l'acide chlorhydrique concentré,
- la méthylation est réalisée à l'aide de l'acide méthanesulfonique, ou de l'un de ses dérivés par exemple l'anhydride
- 30 méthanesulfonique,
- la base utilisée lors de la transformation du composé de formule (IV) en composé de formule (V) est un diazabicyclo-undécène, par exemple le DBU (ou 1,8-diazabicyclo[5-4-0]undec-7-ène), ou le diazabicyclononène, ou la 2,6-lutidine,
- 35 ou la 2,4,6-collidine ou la tétraméthylguanidine,
- le passage du composé de formule (V) au composé de formule (VI) est réalisé à l'aide du carbonyldiimidazole,
- la réaction du composé de formule (IV) avec le composé de

formule (VII) $RXNH_2$ a lieu en présence d'une base par exemple un diazabicycloundécène, comme le DBU, ou la diazabicyclononène ou la 2,6-butidine ou la 2,4,6-collidine ou la tétraméthylguanidine.

5 Les composés obtenus lors de la mise en oeuvre du procédé sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de la présente invention.

L'invention a donc pour objet à titre de produits chimiques nouveaux les composés de formules (III), (IV), (V) et
10 (VI).

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de produits chimiques nouveaux les produits dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale.

EXEMPLE 1 : 2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-
15 C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[4-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl]butyl]imino]]-érythromycine

STADE A : 11,12-carbonate cyclique 2'-acétate de 3-O-de(2,6-idéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-
20 méthyl-érythromycine

On refroidit à 5°C un mélange de 17,9 g de 11,12-carbonate cyclique 2'-acétate 4''-(phéylméthyl carbonate) de 6-O-méthyl-érythromycine et 360 ml de méthanol. On ajoute 90 ml d'une solution d'acide chlorhydrique concentrée. On laisse
25 remonter la température à la température ambiante et laisse la solution sous agitation pendant 6 heures. On verse le milieu réactionnel sur un mélange glace ammoniacque, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre sous pression réduite. On isole 11,62 g d'un produit que l'on
30 cristallise dans l'éther diéthylique. on essore les cristaux obtenus, les lave et les sèche sous vide à 70°C. On obtient 7,83 g de produit attendu. F = 226~228°C.

RMN - $CDCl_3$ ppm

0,87 (t) : $\underline{CH}_3-CO_2$; 0,95 (d) : 4-Me ; 1,11 (d) : 8-Me ; 1,19
35 (d) : 10-Me ; 1,23 (d) : 2-Me ; 1,27 (d) : 5'-Me ; 1,28-1,49 : 6 et 12-Me ; ~ 1,34 et 1,73 : CH_2 en 4' ; ~ 1,49 et 1,63 : CH_2 en 7 ; ~ 1,59 et 1,90 : CH_2 en 14 ; 1,86 (d) : 3-OH ; 1,98 (dq) : H_4 ; 2,07 (s) : OAc ; 2,26 (s) : $N(Me)_2$;

15

2,58 (m) : H₈ ; 2,71 (m) : H₂ et H₃' ; 2,92 (s) : 6-OMe ;
 2,95 (q) : H₁₀ ; 3,48 (m) : H₃ et H₅' ; 3,70 (d) : H₅ ; 4,58
 (d) : H₁' ; 4,74 (s) : H₁₁ ; 4,75 (dd) : H₂' ; 5,13 (dd) :
 H₁₃.

5 STADE B : 11,12-carbonate cyclique 2'-acétate 3-(méthane-
 sulfonate) de 3-O-de(2,6-idéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-
 L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-méthyl-érythromycine

On refroidit à 10°C un mélange renfermant 9,20 g du
 produit obtenu au stade A, 60 ml de chlorure de méthylène et
 10 7,90 g de DMAP. On ajoute 5,99 g d'anhydride méthane sulfoni-
 que. On maintient sous agitation le mélange réactionnel à la
 température ambiante pendant 17 h 30. On verse le mélange
 réactionnel sur de la glace, extrait au chlorure de méthy-
 lène, lave à l'eau puis à l'eau salée, sèche sur sulfate de
 15 sodium anhydre et concentre sous pression réduite. On isole
 11,078 g du produit attendu. F = 194~196°C.

RMN CDCl₃ ppm

0,89 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,00 (d) : 4-Me ; 1,12 (d) : 8-Me ; 1,19
 (d) : 10-Me ; 1,21 (d) : 5-Me ; 1,27 (d) : 2-Me ; 1,48-1,34 :
 20 6 et 12-Me ; ~1,48 et 1,57 : CH₂ en 7 ; ~1,25 et 1,70 : CH₂
 en 4' ; ~1,62 et ~1,91 : CH₂ en 14 ; 2,02 (dq) : H₄ ; 2,06
 (s) : OAc ; 2,25 (s) : N(Me)₂ ; 2,63 (m) : H₈ ; 2,72 (m) :
 H₃' ; 2,93 (ql) : H₁₀ ; 2,99 : 6-OMe ; 2,99 (masqué) : H₂ ;
 3,13 (s) : OSO₂Me ; 3,57 (m) : H₅' ; 4,01 (d, J = 5) : H₅ ;
 25 4,50 (d) : H₁' ; 4,68 (sl) : H₁₁ ; ~4,71 (dd) : H₂' ; 4,74
 (d) : H₃ ; 5,10 (dd) : H₁₃.

STADE C : 2'-acétate de 11-déoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-
 méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-
 2,3,10,11-tétradehydro-érythromycine

30 On porte au reflux pendant 6 h 30, un mélange de 9,56 g
 du produit obtenu au stade B, 95 ml d'acétone et 15,5 ml de
 DBU. On verse le milieu réactionnel sur un mélange de glace
 et d'eau. On filtre le précipité, le dissout dans l'acétate
 d'éthyle, sèche sur sulfate de sodium, et concentre sous
 35 pression réduite. On isole 5,45 g de produit attendu brut que
 l'on empâte dans l'éther diéthylique. On filtre et sèche à
 70°C sous vide. On isole 2,781 g de produit attendu. F =
 156~158°C.

RMN CDCl_3 ppm

1,02 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,14 (d) : 4-Me ; 1,23 (d) : 8-Me ; 1,27 (d) : 5'-Me ; 1,30-1,34 : 6 et 12-Me ; 1,78-2,02-2,04 : 2-Me-10-Me et 2'-OAc ; ~1,35 et 1,75 : CH_2 en 4' ; ~1,49 et 1,99 : 5 CH_2 en 7 ; ~1,62 et 1,83 : CH_2 en 14 ; ~2,70 : H_3' et H_4 ; 2,27 (s) : $\text{N}(\text{Me})_2$; 3,01 (m) : H_8 ; 3,07 (s) 6-OMe ; 3,52 (m) : H_5' ; 3,70 (d) : H_3 ; 4,44 (d) : H_1' ; 4,76 (dd) : H_2' ; 4,81 (dd) : H_{13} ; 6,28 (s,l) : H_{11} ; 7,01 (dl) : H_3 .
STADE D : 2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-10 méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[4-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl]-butyl]imino]]-érythromycine

On maintient sous agitation 507 mg de produit obtenu au stade C, 6 ml de THF, 22,4 μl de DBU et 243 mg de CDI. On obtient une solution que l'on ajoute dans un mélange de 345 mg d'aminobutylimidazolpyridine et de 4 ml de chlorure de méthylène. On ajoute une goutte de DBU et maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 8,5 jours à 0°C. On ajoute de l'acétate d'éthyle au milieu réactionnel en laissant remonter la température à la température ambiante, lave à l'eau, à l'eau ammoniaquée, puis à l'eau. On extrait les phases aqueuses à l'acétate d'éthyle, rassemble les phases organiques, sèche sur sulfate de sodium anhydre et concentre sous pression réduite. On isole 694 mg d'un produit que l'on dissout dans 7 ml de méthanol. On porte la solution au reflux, et concentre sous pression réduite. On isole 639 mg de produit attendu brut que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle triéthylamine 90-10. On isole 292 mg de cristaux, que l'on empâte dans l'éther diéthylique. On essore, lave et sèche à 50°C sous pression réduite le produit obtenu. On obtient 170 mg de produit que l'on dissout dans de l'acétate d'éthyle, lave à l'eau ammoniaquée, sèche sur sulfate de sodium anhydre et concentre. On isole 140 mg de cristaux qui sont empâtés dans de l'acétate d'éthyle, lavés et séchés sous pression réduite à 60°C. On obtient 94 mg de produit attendu. F = 196-198°C.

RMN CDCl_3 ppm

0,98 (t) : $\text{CH}_3\text{-CH}_2$; 1,01 (d) : 10-Me ; 1,15 (d) : 8-Me ;

1,25 (d) : 5'-Me ; 1,28 (d) : 4-Me ; 1,30 et 1,48 : 6 et 12-Me ; 1,89 (sl) : 2-Me ; 2,27 (s) : N-(CH₃)₂ ; 2,47 (m) : H₃' ; 2,64 (m) : H₈ ; 2,76 (m) : H₄ ; 2,76 (s) : 6-OMe ; 3,00 (q) : H₁₀ ; 3,16 (dd) : H₂' ; 3,52 : H₅ ; 3,60 : H₅ ; 3,27 : 5 H₁₁ ; 3,52 (m), 4,04 (m) : les CH₂-N-C= ; 4,41 (d) : H₁' ; 4,71 (dd) : H₁₃ ; 6,69 (dl) : H₃ ; 7,27 (dm) : H₅ - 8,10 (dt) : H₄ - 8,45 (dd) : H₆ - 9,01 (dd) : H₂ (pyridine) ; 7,40 (d) - 7,56 (d) (les H imidazoles).

Variante du procédé de préparation de l'invention, le produit 10 (IV) à savoir le 2'-acétate de 11-déoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-2,3,10,11-tétradéhydro-érythromycine peut être également préparé comme suit :

STADE A : 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-15 ribo-hexopyranosyl)11-déoxy-6-O-méthyl-érythromycine

On porte au reflux un mélange de 5 g de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-méthyl-érythromycine, 85 cm³ d'acétate d'éthyle, 2,8 g de carbonate d'éthylène et 1,1 g de carbonate de potassium, 20 sèche à 160°C. On maintient l'agitation pendant 80 heures. On filtre et évapore sous pression réduite, on obtient 8,54 g du produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle/triéthylamine 96/4. On obtient 3,07 g de produit recherché.

25 STADE B : 2'-acétate de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)11-déoxy-6-O-méthyl-érythromycine

On maintient sous agitation pendant une nuit à la température ambiante 1,0612 g de produit du stade A, 15 cm³ d'acé- 30 tate d'éthyle et 0,2 cm³ d'anhydride acétique. On ajoute 20 cm³ d'eau et 4 cm³ d'ammoniaque. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche et concentre. On obtient 0,9426 g de produit recherché.

STADE C : 2'-acétate 3-(méthanesulfonate) de 11-déoxy-3-O- 35 de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-méthyl-érythromycine

On ajoute à 10°C, 194 µl de chlorure de mésyle dans une solution renfermant de 600 mg de produit du stade B, 3 cm³ de

chlorure de méthylène et 404 μ l de pyridine. On laisse remonter à la température ambiante et maintient l'agitation pendant 8 heures. On verse sur de la glace, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre.

5 On obtient après chromatographie et cristallisation dans l'éther, 0,675 g de produit recherché.

STADE D : 2'-acétate de 11-déoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-2,3,10,11-tétradéhydro-érythromycine

10 On porte au reflux pendant 24 heures un mélange de 100 mg de produit préparé au stade précédent, 255 μ l de DBU et 6 ml d'acétone. On verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre sous pression réduite et chromatographie sur silice, en éluant
15 avec le mélange acétate d'éthyle-triéthylamine 98-2. On obtient ainsi 51 mg de produit recherché.

EXEMPLE DE COMPOSITION PHARMACEUTIQUE

On a préparé des composés renfermant :

Produit de l'exemple 1	150 mg
20 Excipient q.s.p.	1 g
Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium	

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Méthode des dilutions en milieu liquide

25 On a préparé une série de tubes dans lesquels on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube estensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de vingt-quatre heures à
30 l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm³.

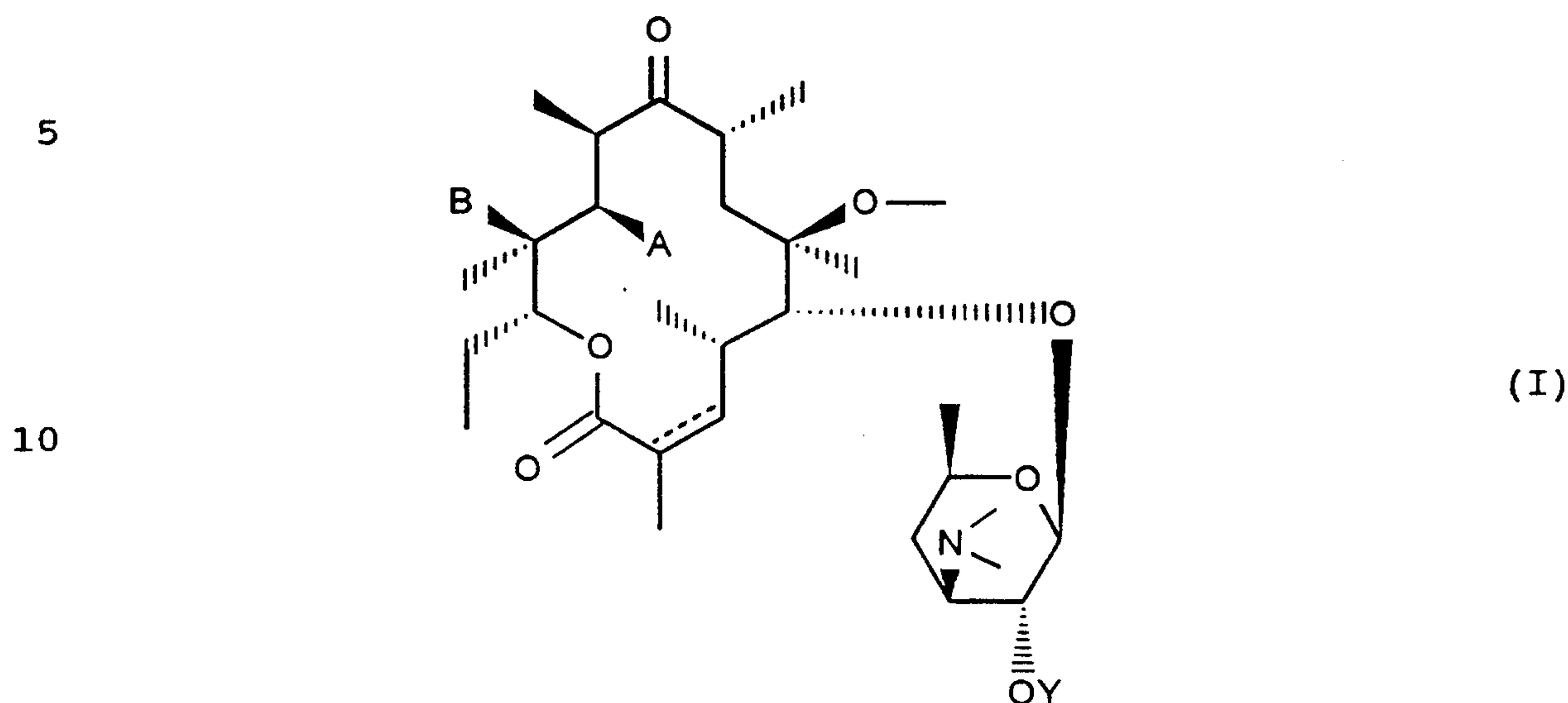
Les résultats suivants ont été obtenus :

Souches bactériennes à GRAM+		
	Produits	Ex. 1
5	Staphylococcus aureus 011UC4	0,08
	Staphylococcus epidermidis 012G011I	0,15
	Streptococcus pyogenes groupe A 02A1UC1	≤ 0,02
	Streptococcus agalactiae groupe B	≤ 0,02
10	02B1HT1	
	Streptococcus faecalis groupe D 02D2UC1	≤ 0,02
	Streptococcus faecium groupe D 02D3HT1	≤ 0,02
15	Streptococcus sp groupe G 02G0GR5	≤ 0,02
	Streptococcus mitis 02mitCB1	≤ 0,02
	Streptococcus mitis 02mitGR16I	≤ 0,02
	Streptococcus agalactiae groupe B	0,08
20	02B1SJ1	
	Streptococcus pneumoniae 030RO1i	≤ 0,02

De plus, le produit de l'exemple 1 a montré une activité
25 intéressante sur les souches bactériennes à gram[⊖] suivantes :
Haemophilus Influenzae 351HT3, 351CB12, 351CA1 et 351GR6.

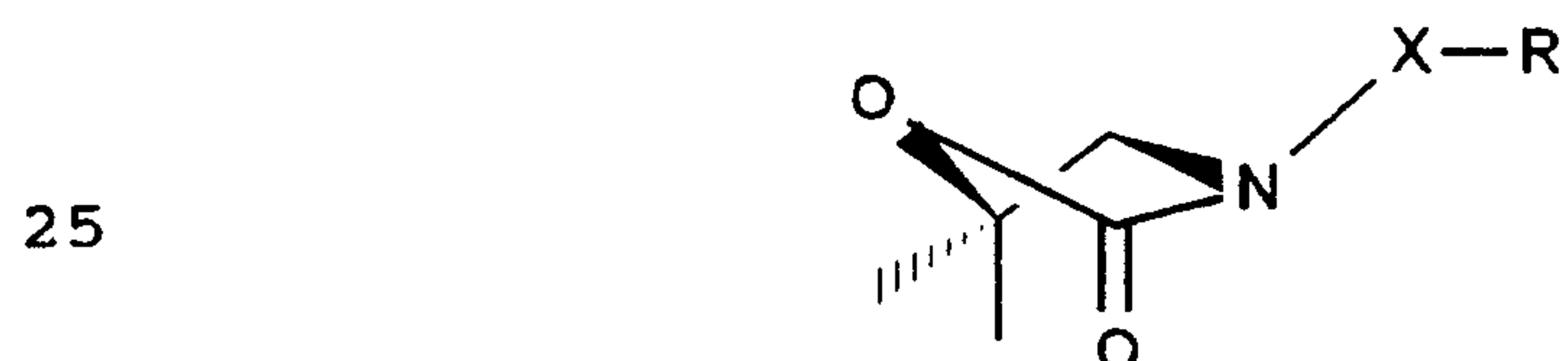
REVENDICATIONS

1) Les composés de formule (I) :



dans lesquels :

- ou bien A et B représentent un radical OH,
- ou bien B représente un radical OH et A forme avec le carbone qui le porte et le carbone en 10 une double liaison,
- 20 - ou bien A et B forment ensemble un radical carbonate,
- ou bien A et B forment ensemble avec les atomes de carbone qui les portent un cycle :



dans lesquels X représente un groupement CH_2 , NH ou SO_2 , R représente un radical $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ou $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$,
 30 dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 6 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué, les traits pointillés représentant une double liaison éventuelle en 2(3), et Y représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide organique carboxylique
 35 renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

2) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule (I), dans lesquels X repré-

sente un groupement CH_2 ou NH , R représente un radical $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, $\text{N}-(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$ ou $\text{N}=\text{CH}(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, dans lequel n représente un nombre entier compris entre 1 et 6 et Ar représente un radical aryle ou hétéroaryle, éventuellement substitué, les traits pointillés représentant une double liaison éventuelle en 2(3), et Y représente un atome d'hydrogène ou le reste d'un acide organique carboxylique renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

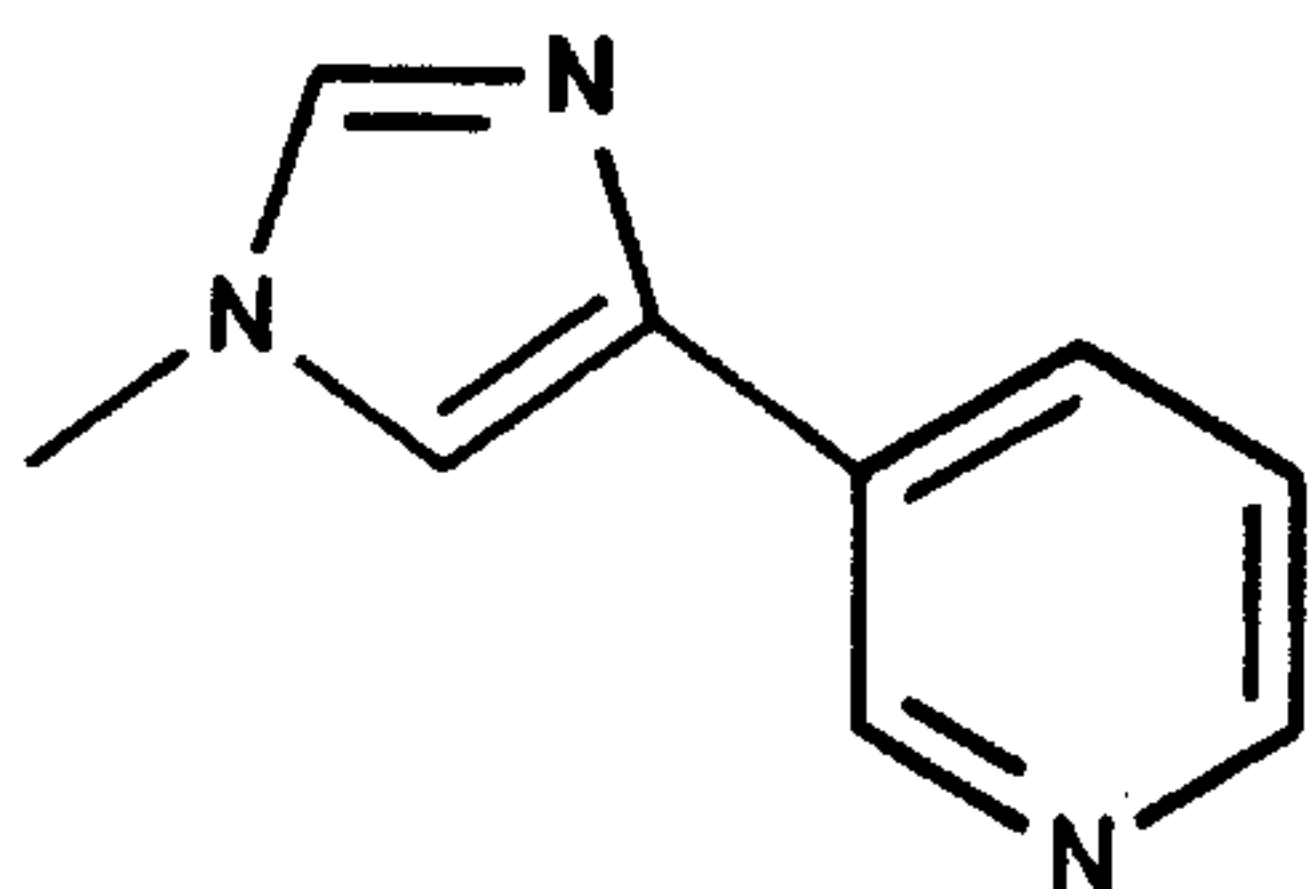
3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 ou 2, dans lesquels les traits pointillés représentent une double liaison en 2(3).

4) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, dans lesquels Y représente un atome d'hydrogène.

5) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 4, dans lesquels R représente un groupement $(\text{CH}_2)_n\text{Ar}$, n et Ar conservant la même signification que dans la revendication 1.

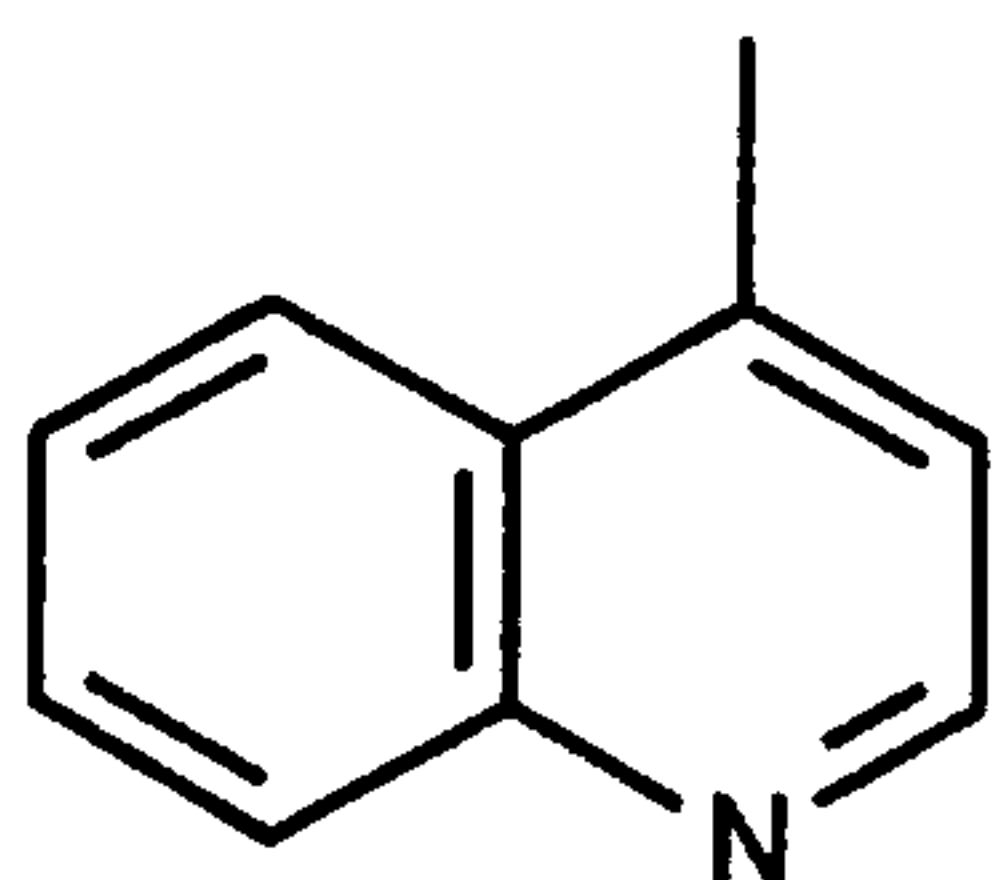
6) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 2 à 5, dans lesquels R représente un radical $(\text{CH}_2)_3\text{Ar}$, $(\text{CH}_2)_4\text{Ar}$ ou $(\text{CH}_2)_5\text{Ar}$.

7) Les composés de formule (I) tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 6, dans lesquels Ar représente un radical :



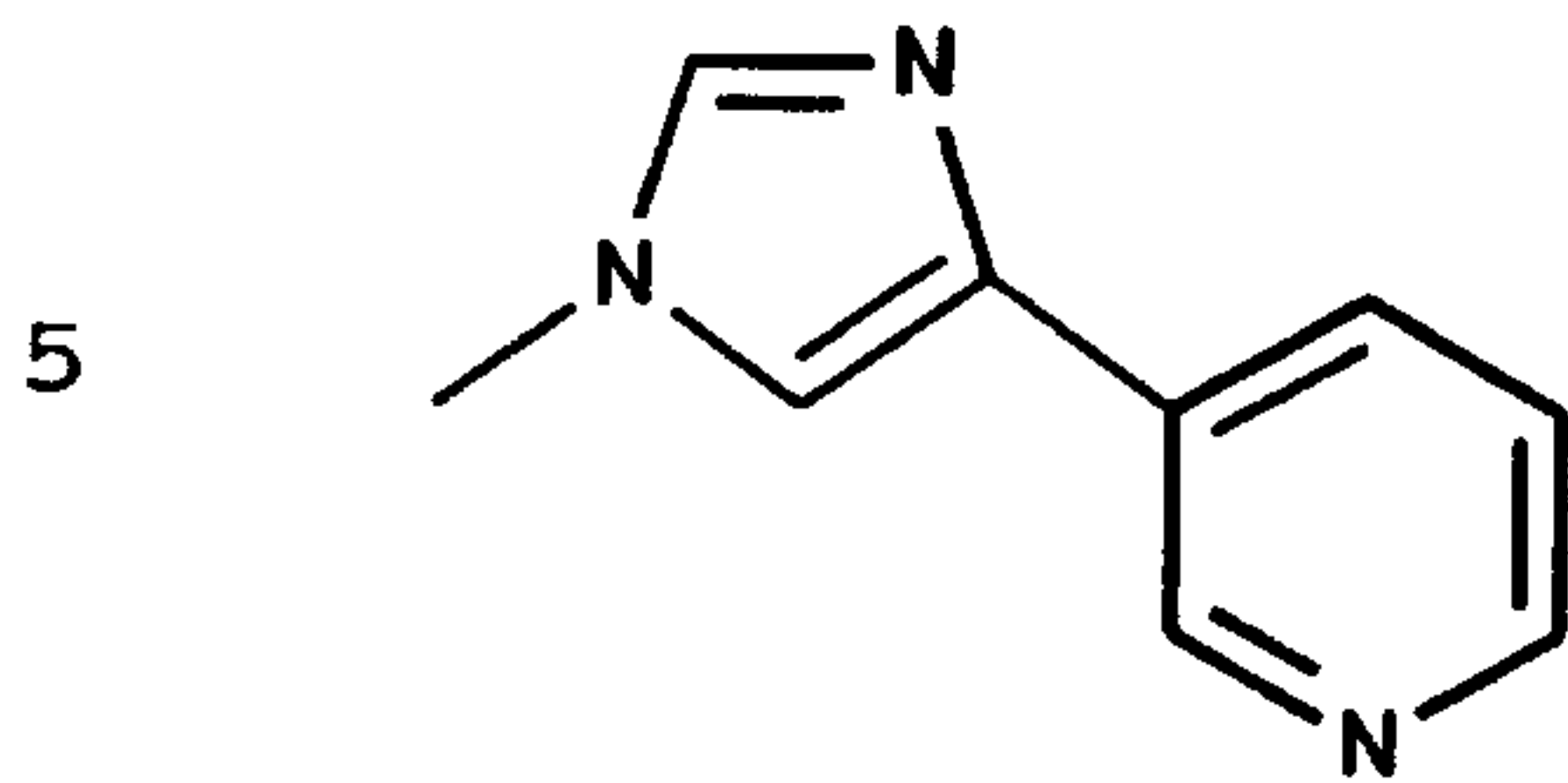
éventuellement substitué

ou un radical :



éventuellement substitué

8) Les composés de formule (I) tels que définis à la revendication 7, dans lesquels Ar représente un radical :



10 9) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1, dont le nom suit :

2,3-didéhydro-11,12-didéoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl) oxy]-6-O-méthyl-12,11-[oxycarbonyl[[4-[4-(3-pyridinyl)-1H-imidazol-1-yl]butyl]-imino]]-érythromycine.

15

10) A titre de médicaments les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 8, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

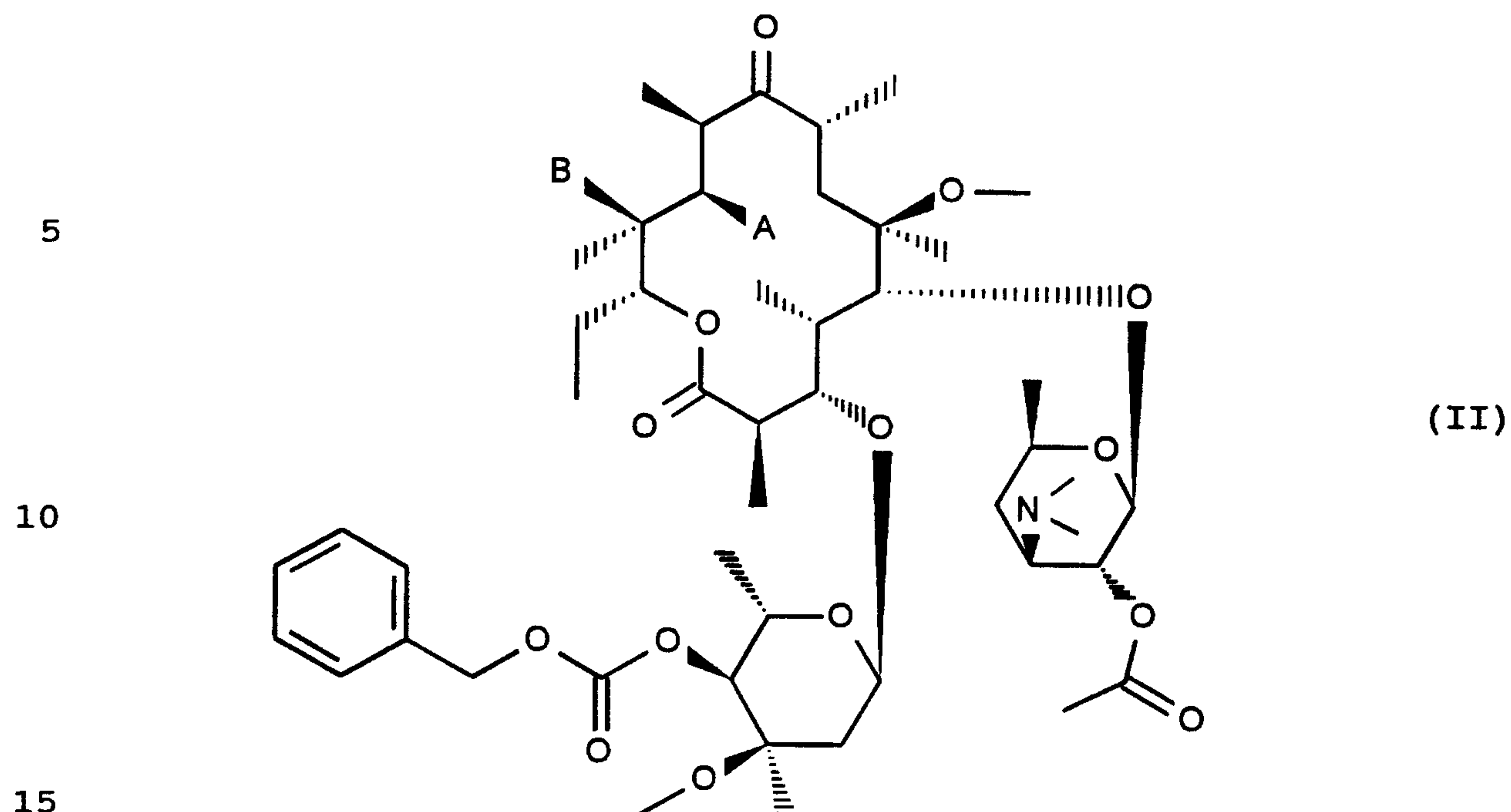
20 11) A titre de médicament, le composé défini à la revendication 9, ainsi que ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

12) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 10 ou 11.

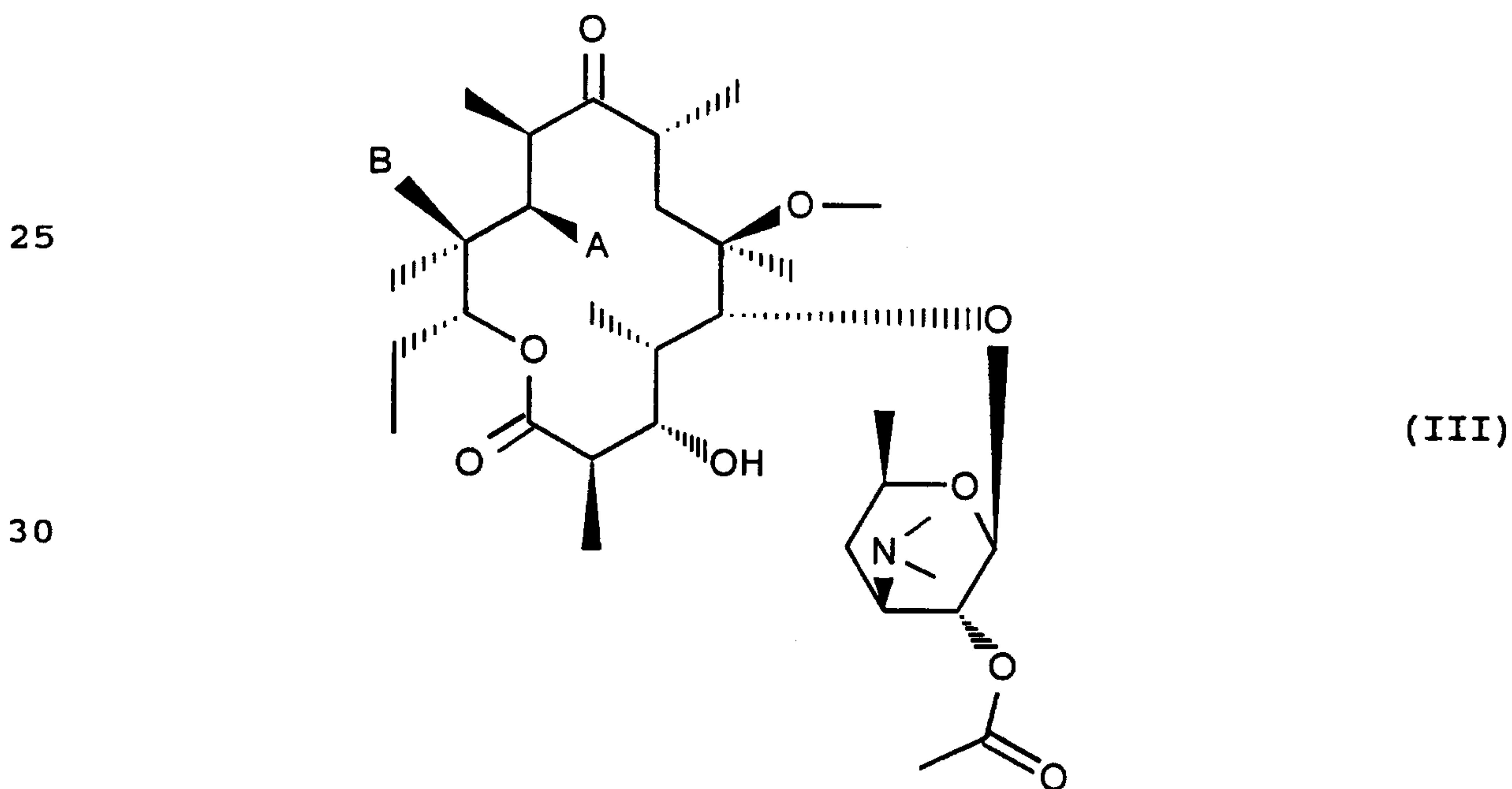
25

13) Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

23

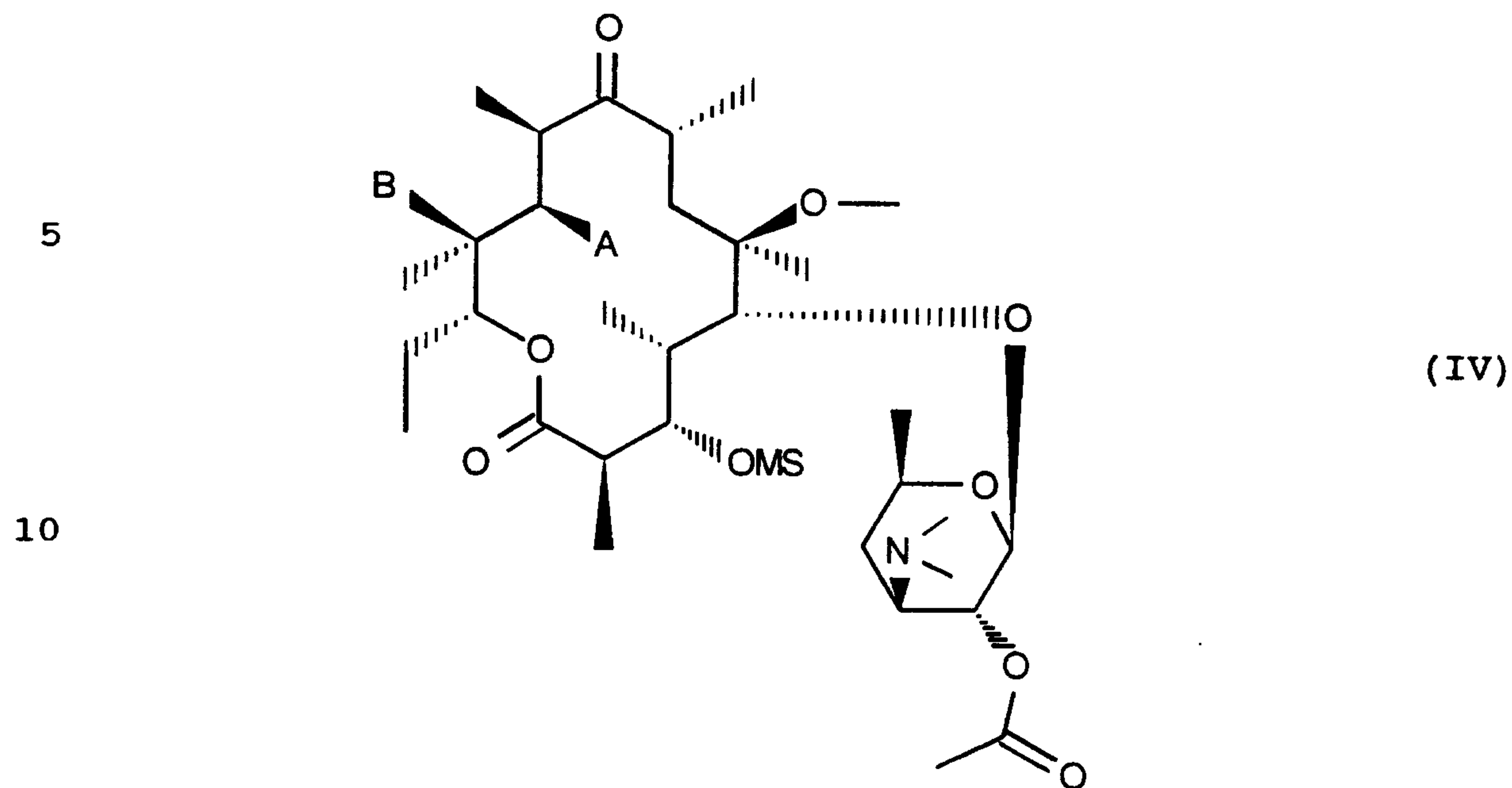


dans lequel A et B conservent leur signification précédente,
à l'action d'un agent de clivage de la liaison glycoside pour
libérer l'hydroxyle en 3 et obtenir un composé de formule
20 (III) :

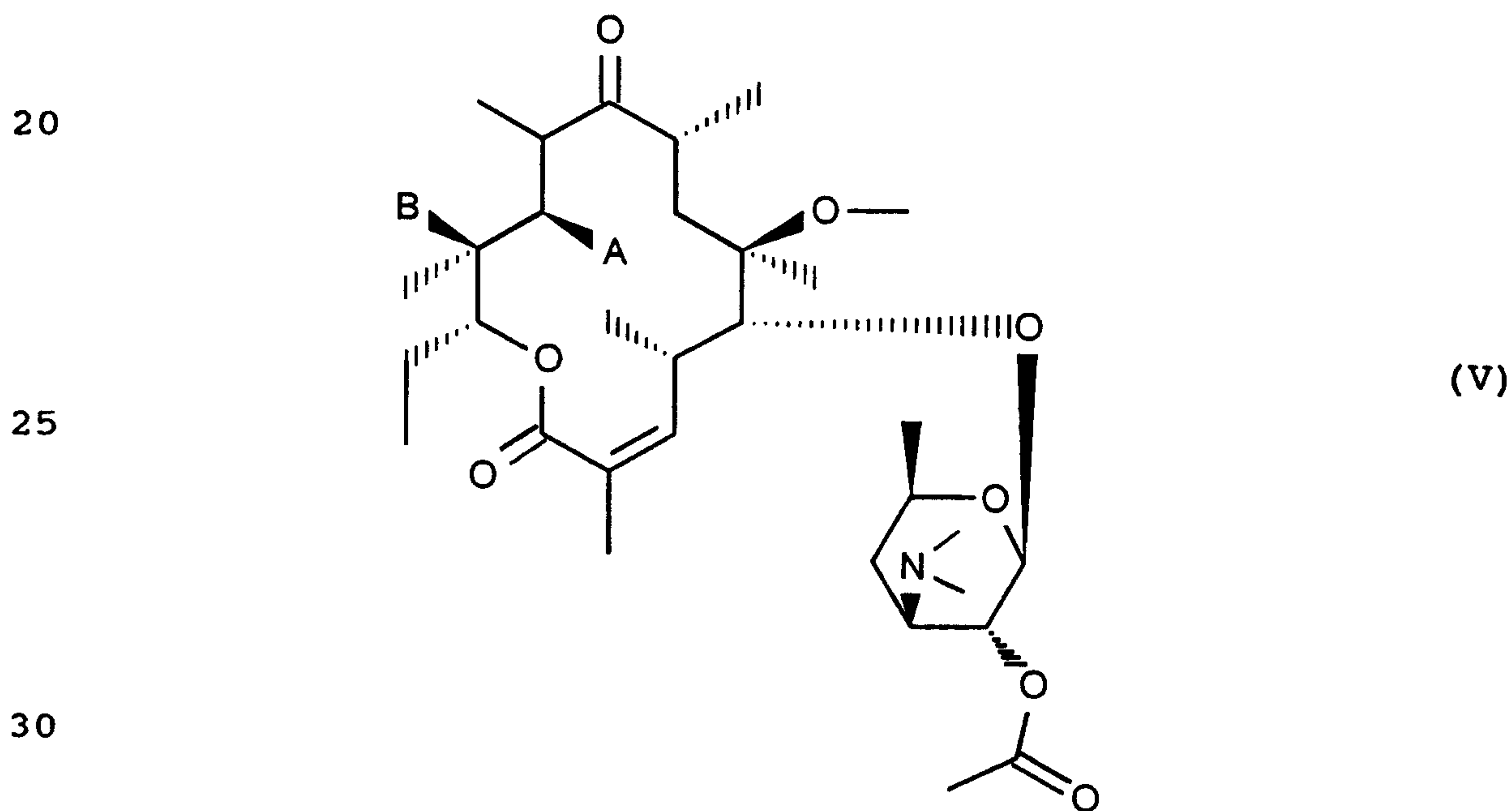


35

bloque l'hydroxyle en 3 sous forme de mésylate pour obtenir
le composé de formule (IV) :



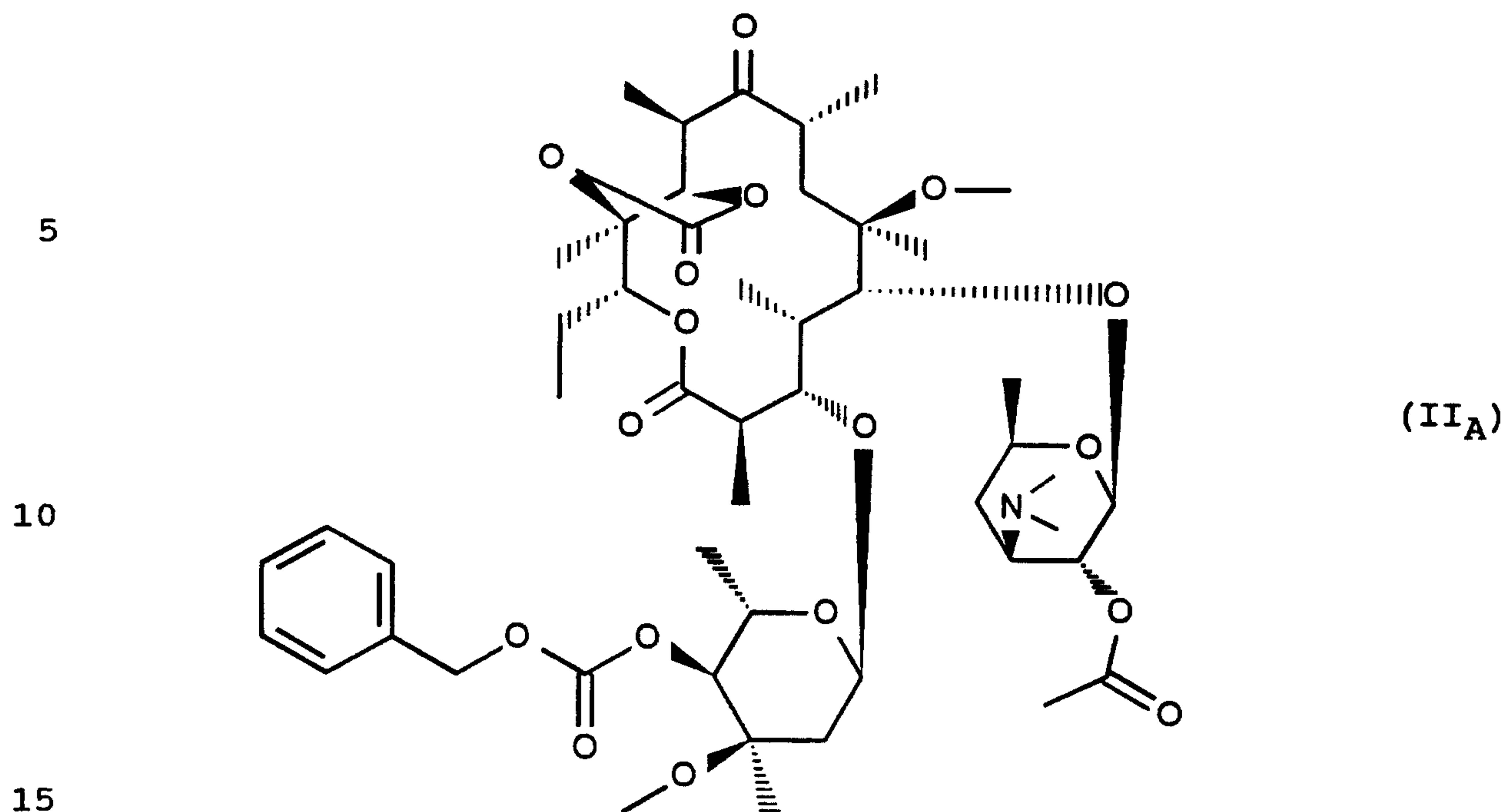
que l'on soumet à l'action d'une base pour obtenir le composé de formule (V) :



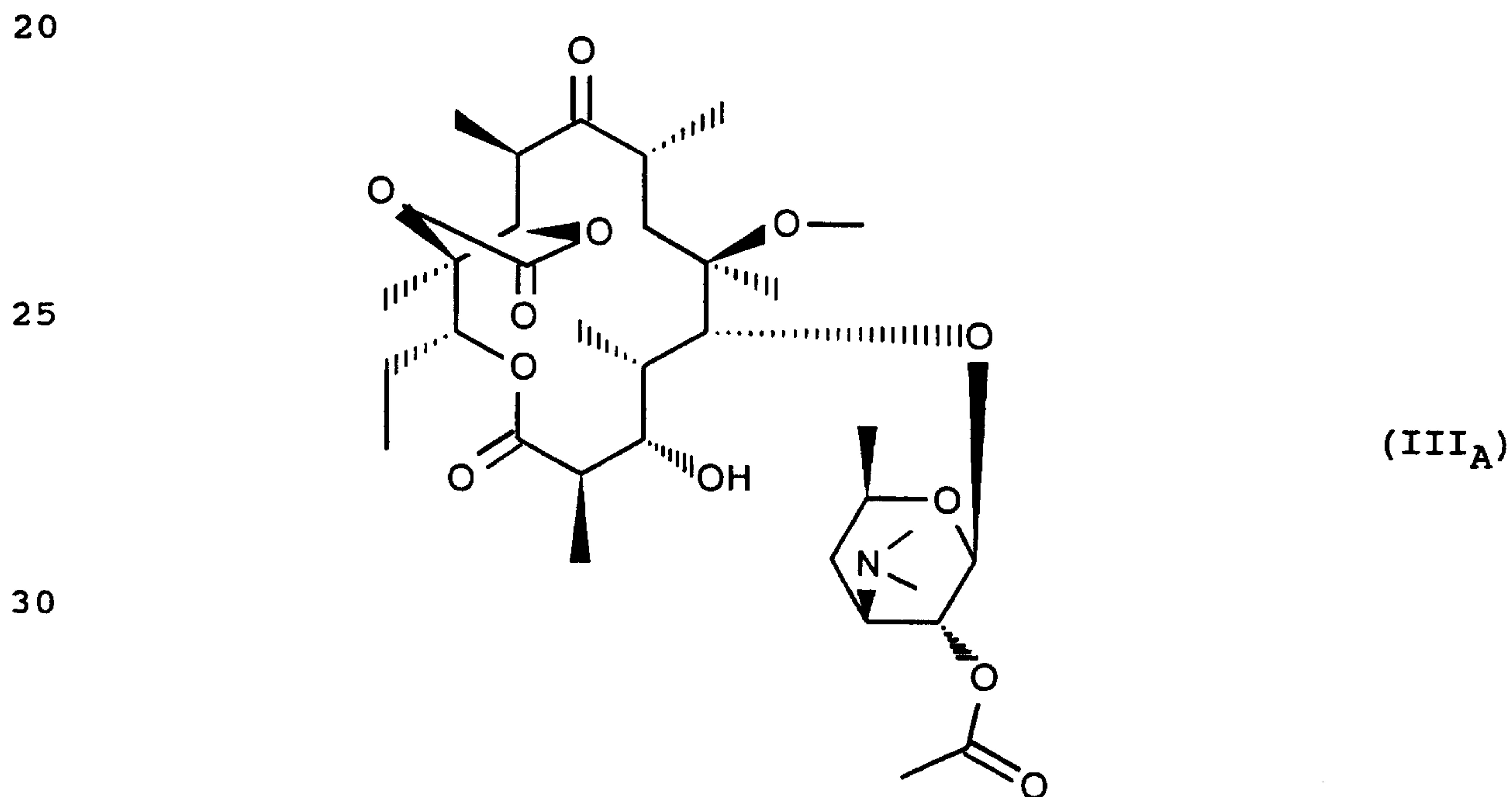
que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent de clivage de l'hydroxyle en 2' pour obtenir le composé de formule (I) correspondant.

14) Procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II_A) :

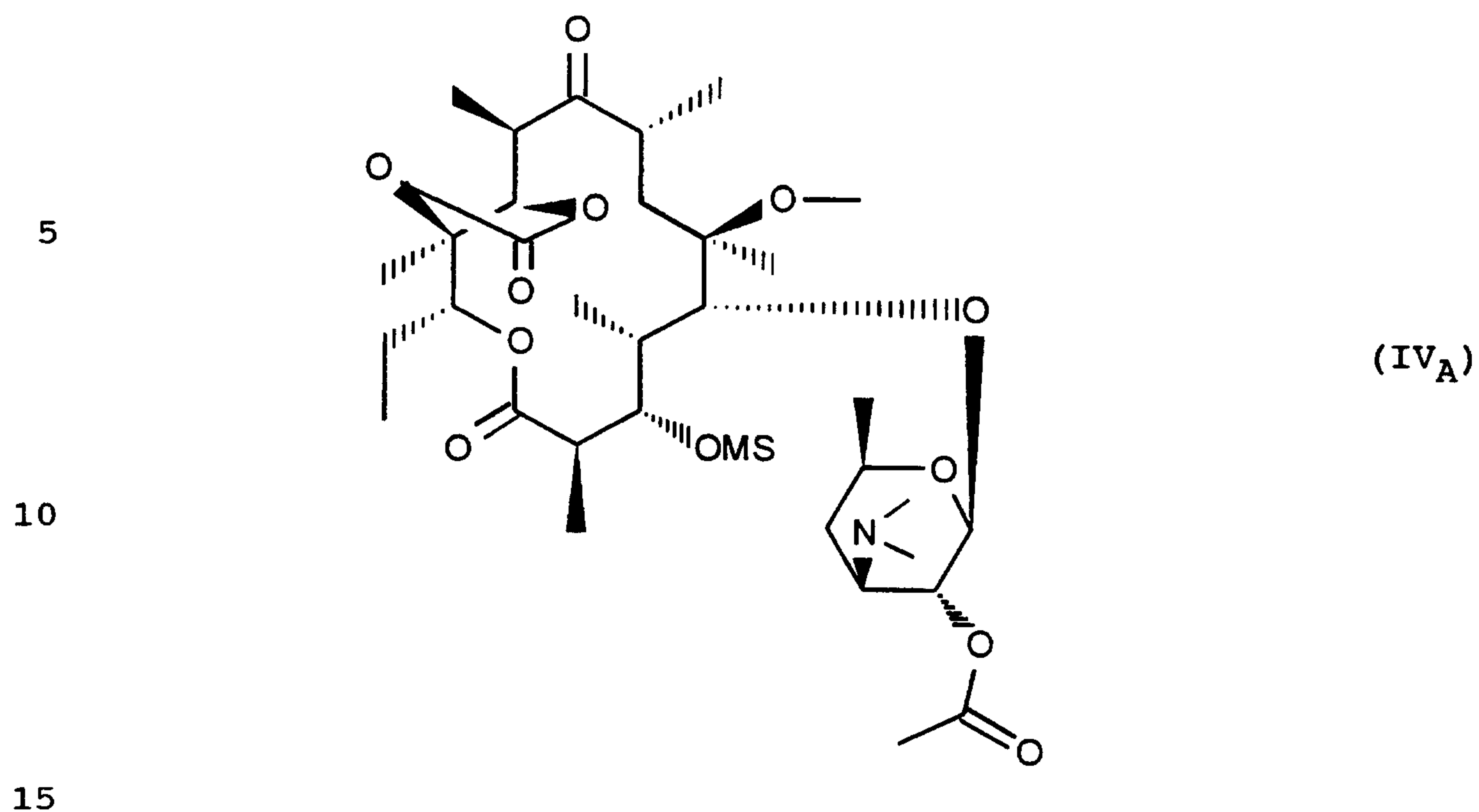
25



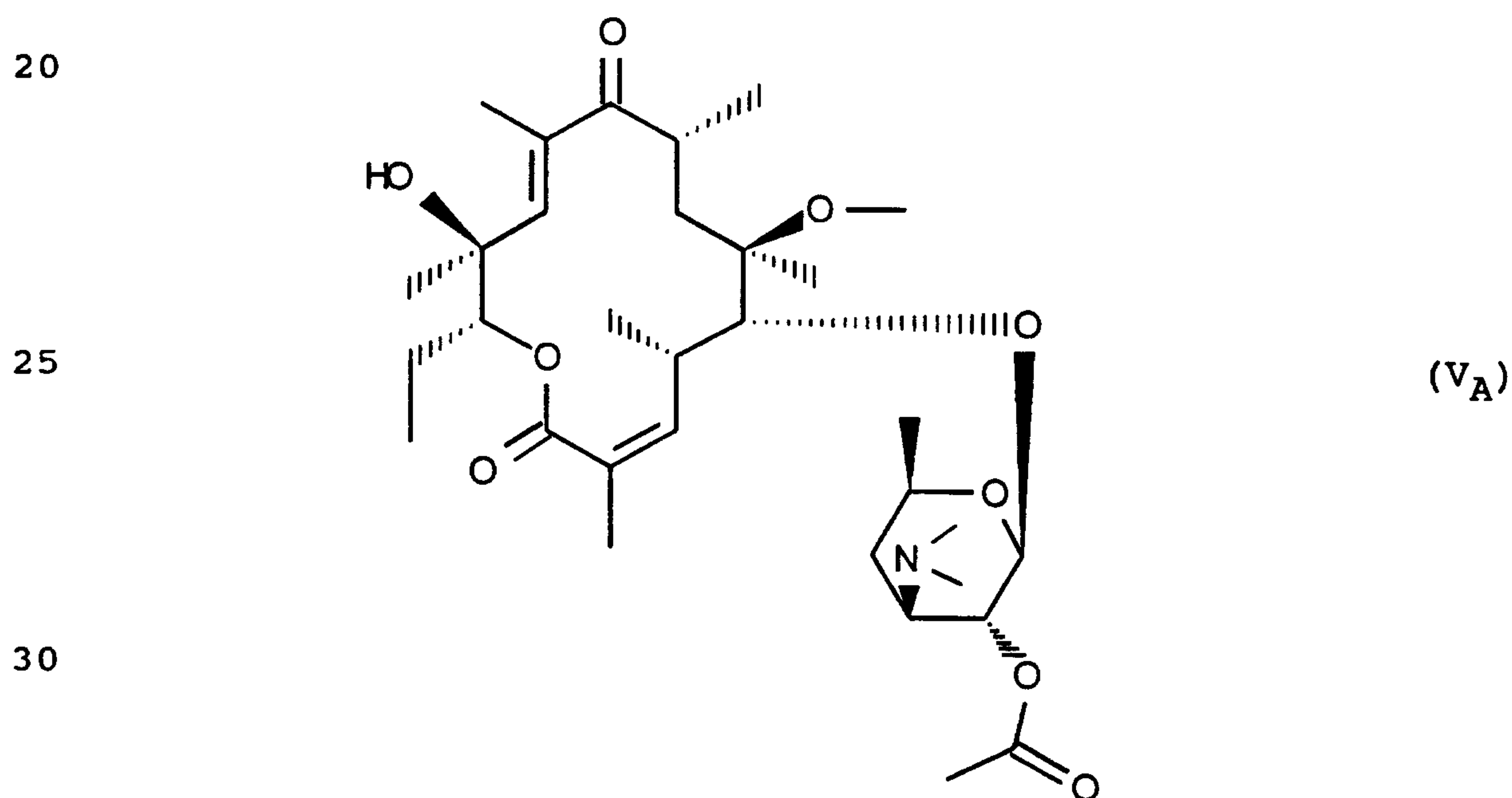
à l'action d'un agent de clivage de la liaison glycoside pour libérer l'hydroxyle en 3 et obtenir un composé de formule (III_A) :



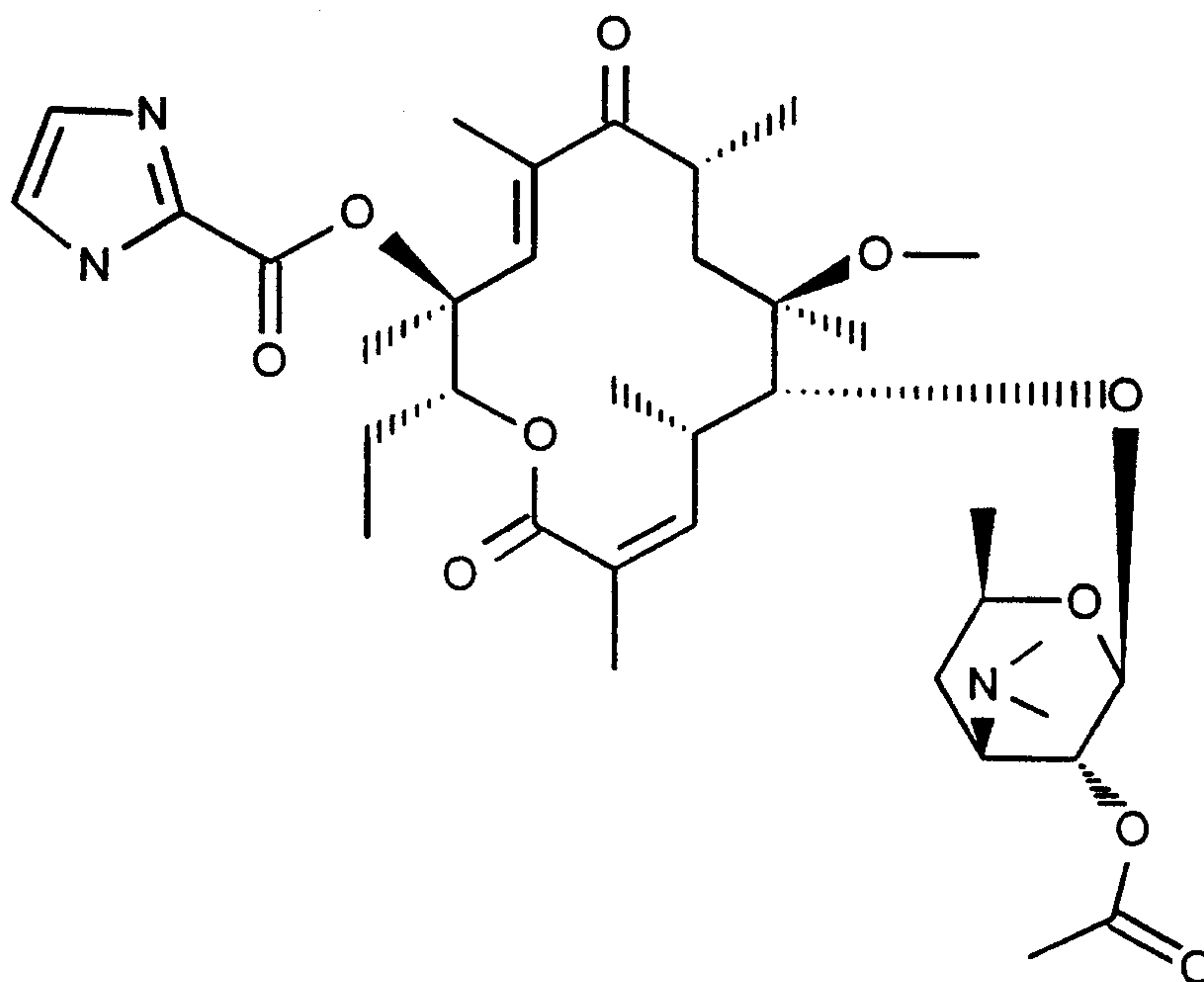
35 bloque l'hydroxyle en 3 sous forme de mésylate pour obtenir le composé de formule (IV_A) :



que l'on soumet à l'action d'une base pour obtenir le composé de formule (V_A) :



35 que l'on soumet à l'action du carbonyldiimidazole pour obtenir le composé de formule (VI) :



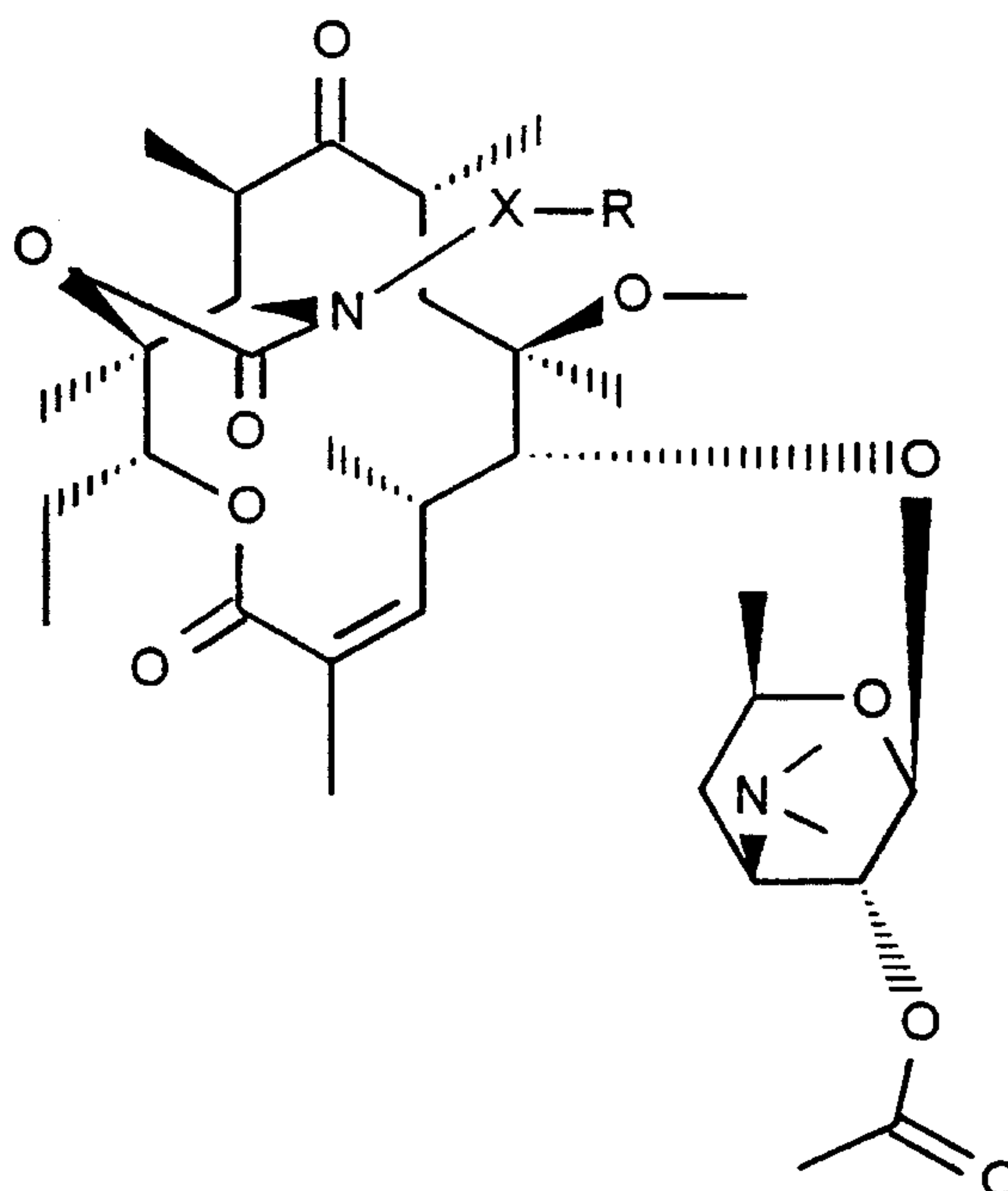
(VI)

que l'on soumet à l'action du composé de formule (VII) :

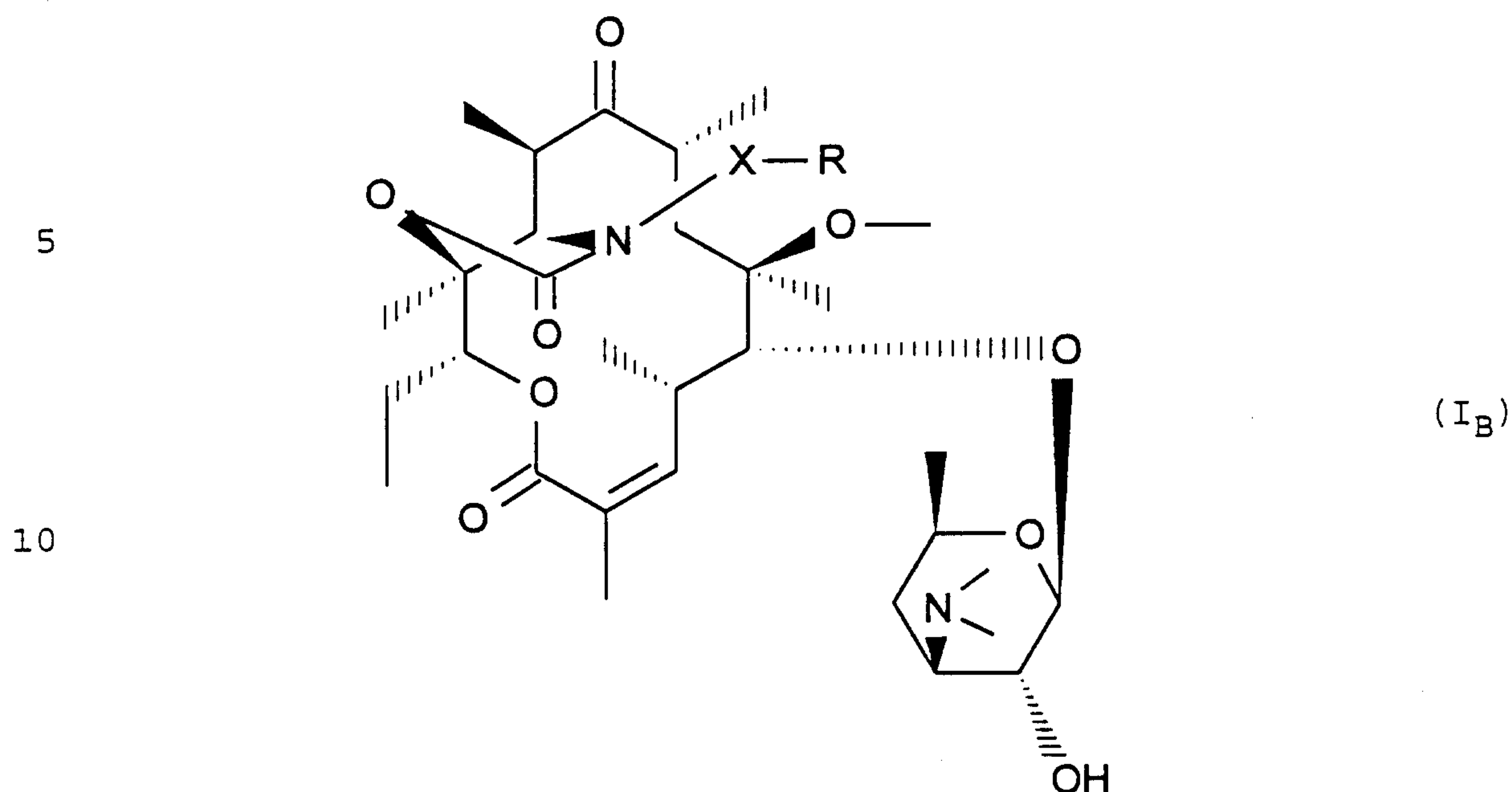


(VII)

dans laquelle R et X conservent leur signification précédente pour obtenir le composé de formule (I_A) :

(I_A)

libère si désiré, l'hydroxyle en 2', pour obtenir le composé de formule (I_B) :



que l'on soumet, si désiré, à l'action d'un agent d'estérification de l'hydroxyle en 2', et/ou à l'action d'un agent de réduction de la double liaison en 2(3) et/ou à l'action d'un acide pour en former le sel.

20 15) A titre de produits chimiques nouveaux les composés de formules (IV), (V) et (VI) définis à la revendication 13 ou 14.

16) A titre de produits chimiques nouveaux, définis à la revendication 15, les produits suivants :

- 25 - 11,12-carbonate cyclique 2'-acétate 3-(méthanesulfonate) de 3-O-de(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)-6-O-méthyl-érythromycine,
 - 2'-acétate de 11-déoxy-3-de[(2,6-didéoxy-3-C-méthyl-3-O-méthyl-alpha-L-ribo-hexopyranosyl)oxy]-6-O-méthyl-2,3,10,11-
 30 tétradéhydro-érythromycine.