

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

2 470 126

(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 80 20598

(54) Fortimicines 6'-modifiées utiles notamment comme médicaments antibiotiques, et leur procédé de préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 309/10; A 61 K 31/35.

(22) Date de dépôt..... 25 septembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : EUA, 26 septembre 1979, n° 79,129.

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 22 du 29-5-1981.

(71) Déposant : Société dite : ABBOTT LABORATORIES, résidant aux EUA.

(72) Invention de : John Solomon Tadanier, Robert Hallas et Jerry Roy Martin.

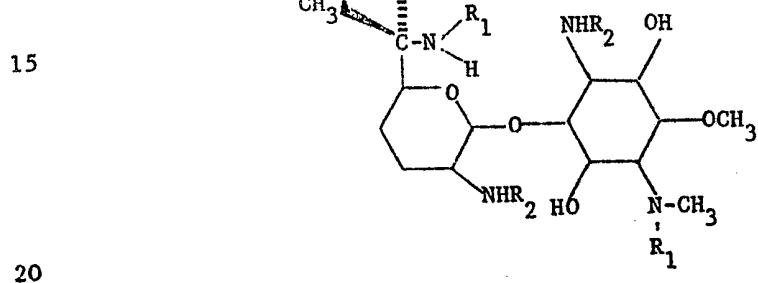
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Beau de Loménie,
55, rue d'Amsterdam, 75008 Paris.

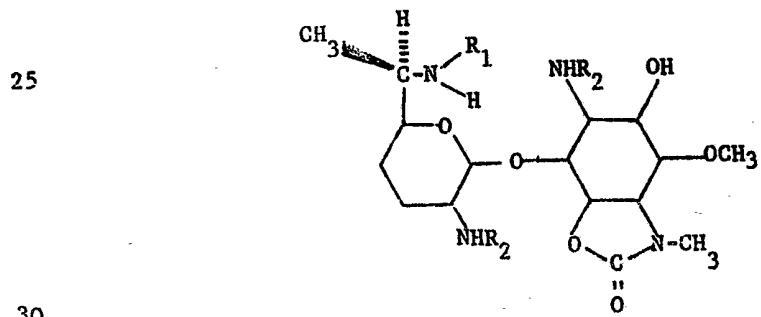
La présente invention concerne des fortimicines 6'-modifiées utiles notamment comme médicaments antibiotiques et leur procédé de préparation.

Des fortimicines 6'-modifiées telles que les épi-6' fortimicines A et B et leurs dérivés, comme décrit dans la demande de brevet français 78 35 999 déposée le 21 décembre 1978 par la demanderesse, sont utiles comme antibiotiques, peuvent être incorporés à des solutions de lavage antibactériennes et sont, de plus, utiles comme intermédiaires pour préparer d'autres dérivés de fortimicine utiles.

Les fortimicines 6'-modifiées de l'invention répondent à la formule :



où R₁ représente un groupe N-protecteur et R₂ représente un radical alcoxycarbonyle ou aryloxycarbonyle substitué ou non substitué, et leur sels d'addition d'acides convenant en pharmacie, ou à la formule :



où R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupe N-protecteur et R₂ représente un radical alcoxycarbonyle ou aryloxycarbonyle substitué ou non substitué, et leurs sels d'addition d'acides convenant en pharmacie.

Le terme "groupe N-protecteur" est bien connu dans l'art et englobe des groupes tels que les radicaux acyles substitués et non substitués et les radicaux alcoxycarbonyles et arylalcoxycarbonyles substitués et non substitués.

5 On entend dans la présente description par "sels convenant en pharmacie", les sels d'addition d'acides non toxiques que l'on prépare généralement par réaction des composés de l'invention avec un acide organique ou minéral approprié. On peut citer comme sels caractéristiques les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, bisulfates, acétates, oxalates, valérates, 10 oléates, laurates, borates, benzoates, lactates, phosphates, tosylates, citrates, maléates, fumarates, succinates, tartrates, napsylates et similaires.

15 Les composés de l'invention sont utiles comme antibiotiques à action générale lorsqu'on les administre par voie parentérale à des doses journalières de 1 à 100 mg/kg à des mammifères ou des oiseaux atteints d'infections provoquées par des micro-organismes sensibles. On peut également administrer ces composés par voie orale pour lutter contre les infections.

20 De façon succincte, le procédé de l'invention pour la préparation de fortimicines 6'-modifiées, y compris les épi-6' fortimicines, consiste à transformer la fortimicine B 1,2'-di-N-protégée en di-N-alcoxycarbonyl(substitué)-4,6' fortimicine B 1,2'-di-N-protégée que l'on transforme en fortimicine B 25 carbamate-4,5 1,2'-di-N-substitué, ce composé ayant un type de substitution convenant particulièrement bien à la modification du radical amino-6'.

On transforme la di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B (5) préparée comme décrit dans la demande de brevet 30 des Etats-Unis d'Amérique n° 863 019 déposée le 21 décembre 1977 par la demanderesse en le dérivé di-N-(trichloro-2,2,2 éthoxy-carbonyl)-1,4 (6) avec le N-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-phthalimide (15) préparé comme dans l'exemple 12. Sinon, on peut préparer (6) avec le chlorure de trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle 35 ($\text{Cl}_3\text{CH}_2\text{OCOCl}$) auquel cas il est préférable d'effectuer la réaction

en présence de bicarbonate de sodium.

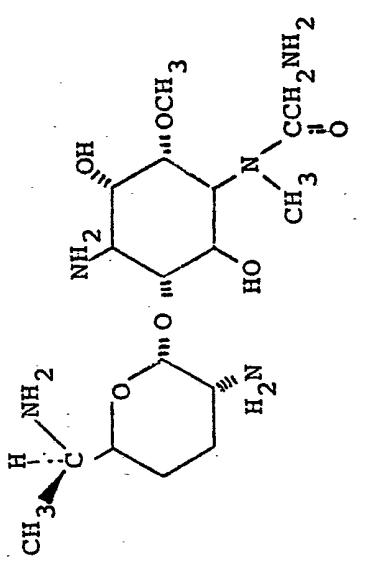
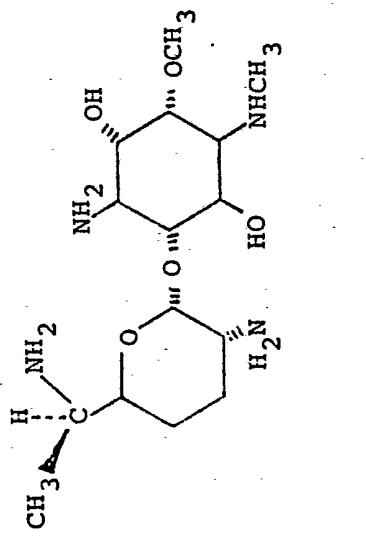
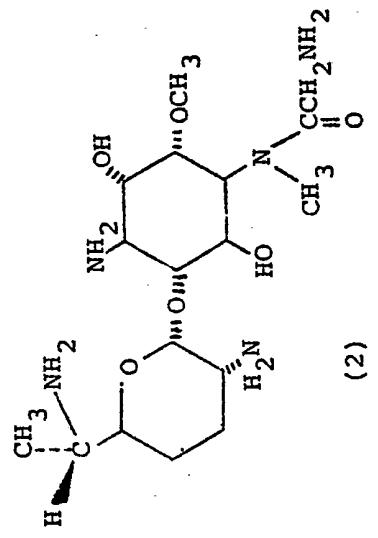
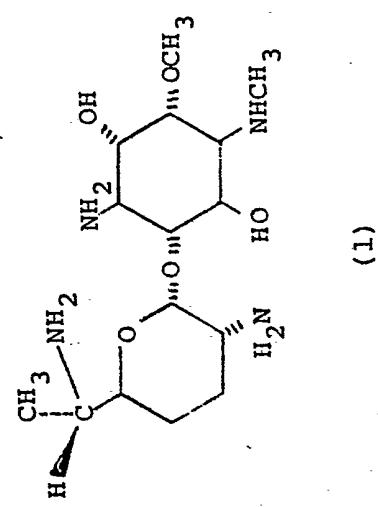
On transforme le produit (6), détecté par chromatographie en couche mince, sans l'isoler, en N-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl)-6' di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5 (7). On traite ce dernier composé par le zinc dans l'acide acétique pour cliver son radical trichloroéthoxycarbonyle et obtenir le di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5 (8). On transforme ce produit (8) en le composé N-chloro-6' (9) qui on soumet à une déhydrohalogénéation avec la triéthylènediamine pour obtenir l'imine (10). Une hydrolyse modérée de (10) catalysée par un acide produit le dérivé oxo-6' (11).

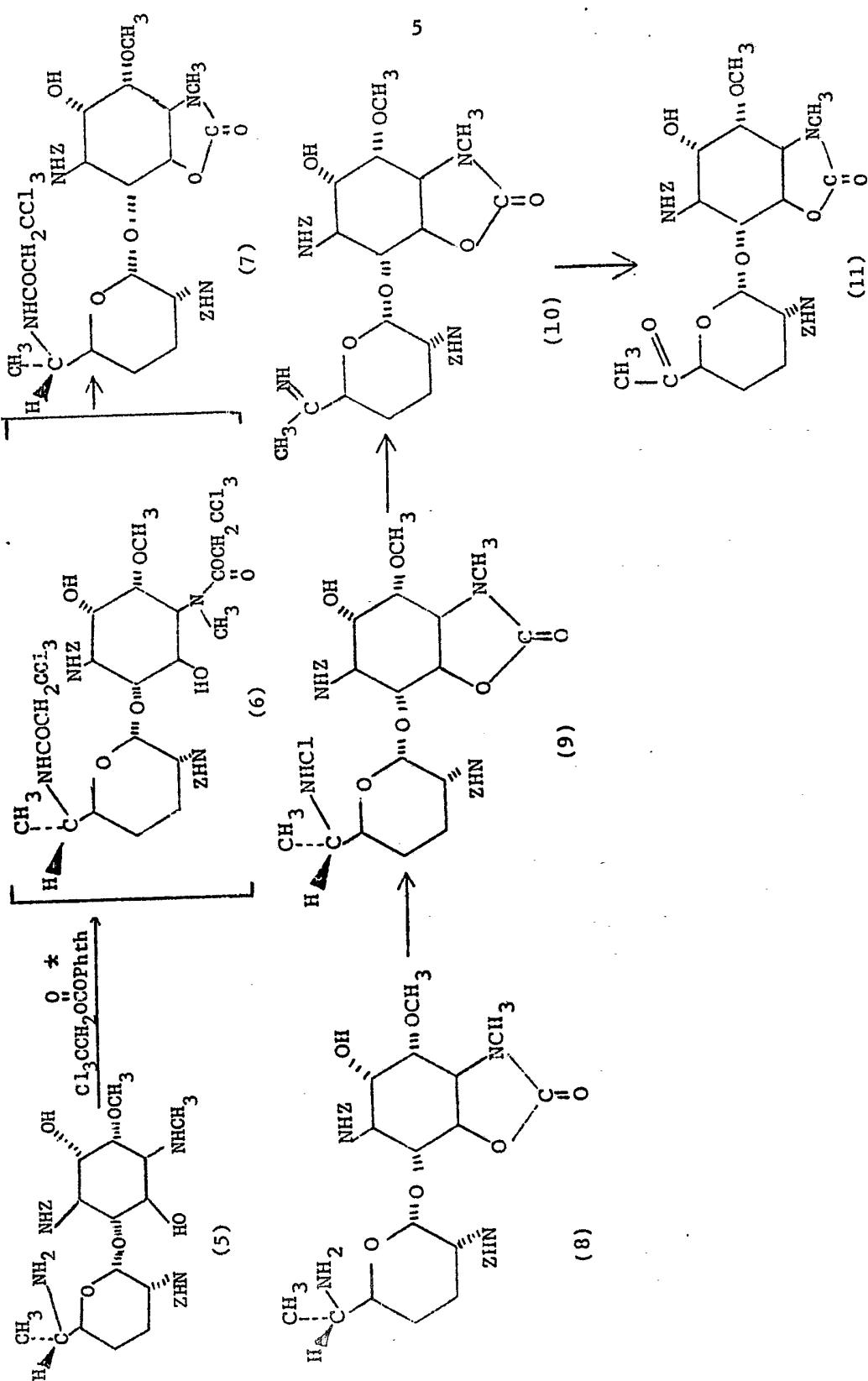
L'amination réductrice du dérivé oxo-6' (11) par le cyanoborohydrure de sodium (NaBH_3CN) et l'acétate d'ammonium (NH_4OAc) produit un mélange de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' épi-6' fortimicine B carbamate-4,5 (12) et de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5 (8) qu'on sépare facilement par chromatographie pour obtenir 18% de (12) et 12% de (8) par rapport à (5).

Sinon, la réduction de l'imine (10) par NaBH_4 produit 41% du composé épi-6' (12) et 3% du dérivé normal en 6' (8) qu'on isole par chromatographie.

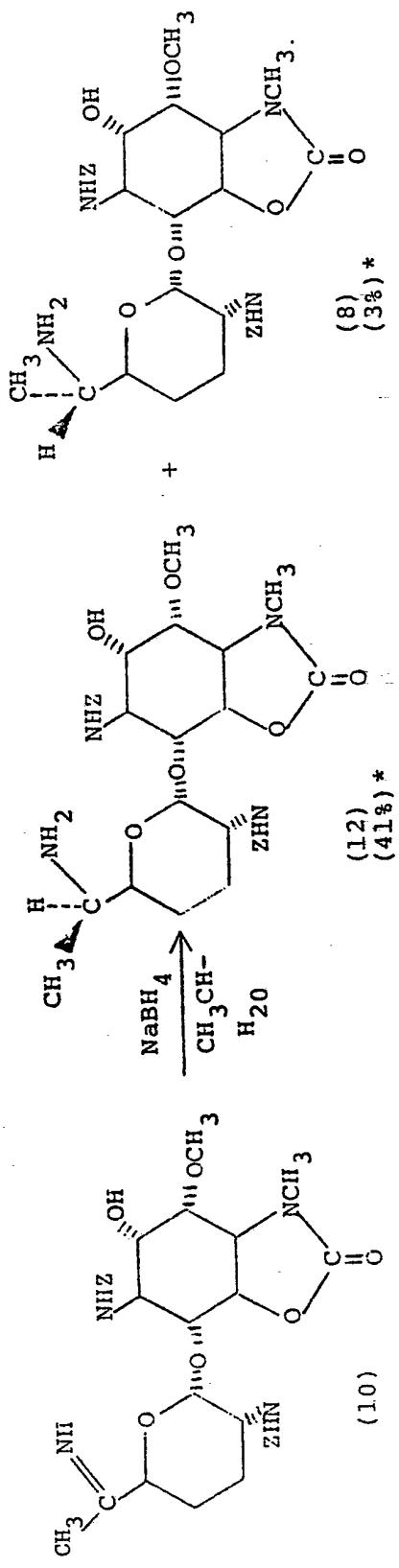
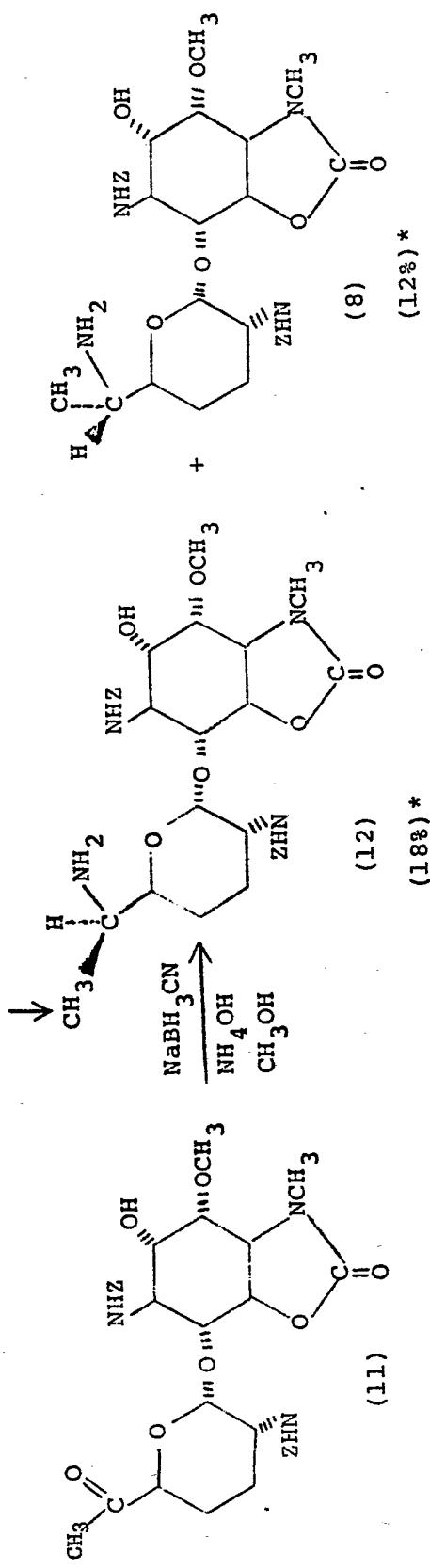
L'hydrolyse alcaline de (12) produit l'épi-6' fortimicine B (1) qu'on transforme en tri-N-benzyloxycarbonyl-1,2',6' épi-6' fortimicine B (16). On transforme ce dernier composé en tétra-N-benzyloxycarbonyl-1,2',6',2" épi-6' fortimicine A (14).
25 L'hydrogénolyse catalytique de (14) en présence d'acide chlorhydrique produit l'épi-6' fortimicine A (2) qu'on isole sous forme du tétrachlorhydrate (2a). On transforme ce dernier en le disulfate (2b).

Bien que tous les intermédiaires, à l'exception de (6) et (9) aient été purifiés pour l'analyse, un avantage particulier du procédé est que l'on peut préparer la cétone en 6' (11) et l'imine en 6' (10) à partir de (5), sans qu'il soit nécessaire d'effectuer une purification avant de passer au stade suivant.

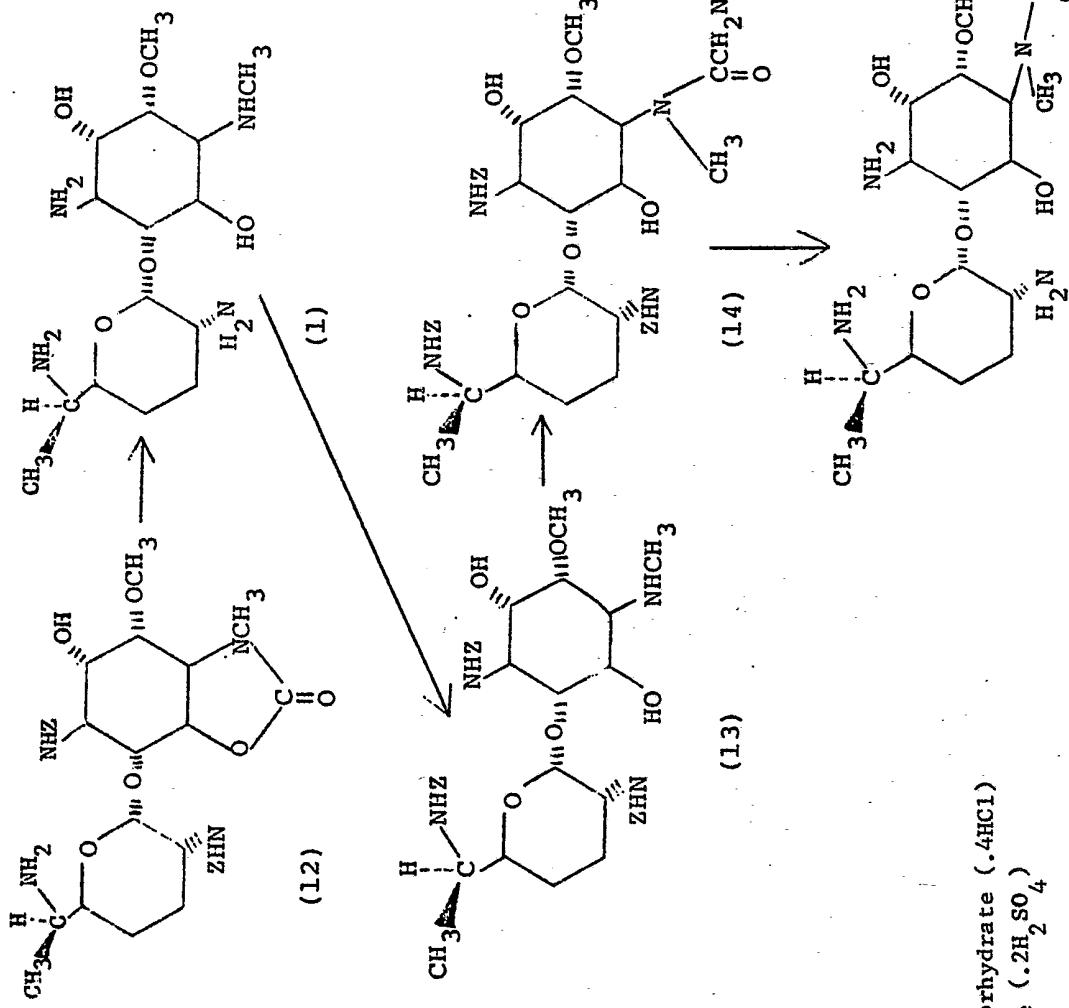




6

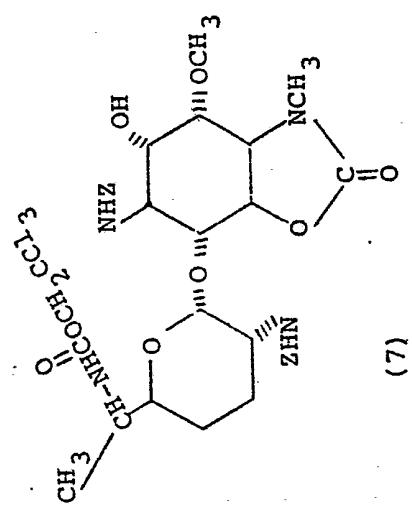
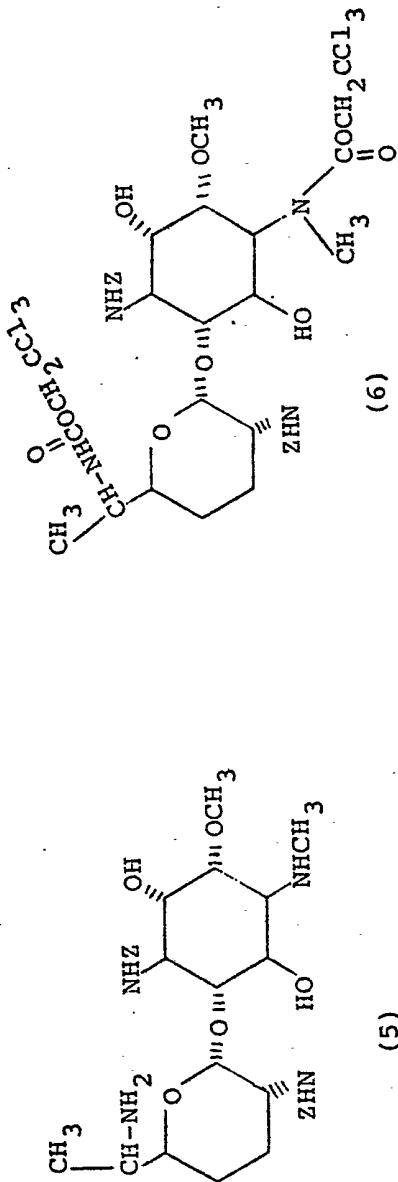


* Rendements relatifs à la di-N-benzyl oxy carbonyl-1,2' fortimicine B (5)



(2a) tétrachlorhydrate (4HCl)

(2b) disulfate (2H₂SO₄)



(7)

(6)

L'invention est illustrée par les exemples non limitatifs suivants.

EXEMPLE 1

Di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' N-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl)-6'

5 fortimicine B carbamate-4,5 (7).

- On maintient à la température ordinaire, pendant une nuit, une solution agitée, avec un barreau aimanté, de 6,2 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B (5), 10,2 g de N-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)phthalimide et 120 ml de chloroforme.
- 10 On agite la solution obtenue avec un mélange de 500 ml bicarbonate de sodium aqueux à 5% et 300 ml de chloroforme. On sépare la solution chloroformique et on évapore le chloroforme pour obtenir la di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' di-N-(trichloro-2,2,2 éthoxy)-4,6 fortimicine B (6) sous forme d'une huile jaune clair. On chauffe
- 15 cette huile à reflux pendant 1,5 h dans une solution préparée à partir de 100 ml de méthanol, 20 ml d'eau et 8,5 g de bicarbonate de sodium. On agite la solution obtenue avec un mélange de 600 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 5% et 250 ml de chloroforme. On sépare la solution chloroformique et on lave la solution aqueuse avec deux portions de 250 ml de chloroforme. On combine les solutions chloroformiques et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le chloroforme sous pression réduite pour obtenir 10,3 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' N-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl-6 fortimicine B carbamate-4,5 (7) sous forme d'un produit vitreux
- 20
- 25 On chromatographie 12,0 g du produit brut (7) préparé comme ci-dessus sur une colonne de 400 g de gel de silice préparée et élueée avec un système solvant composé de dichloro-1 éthane-méthanol-hydroxyde d'ammonium (17,2/2,8/0,1 en volumes) pour obtenir 8,4 g du composé (7) pur :
- 30 $[\alpha]_D^{24} + 0,19^\circ$ (C = 1%, CH_3OH); IR (CDCl_3) : 3457, 3435, 3332, 1 1717 cm^{-1} , RMN (CDCl_3) δ : 0,989d ($J = 6,6$ Hz) ($\text{C}_6\text{-CH}_3$), 2,84 (NCH_3), 3,46 (OCH_3). Analyse théorique pour $\text{C}_{35}\text{H}_{43}\text{N}_4\text{O}_{12}\text{Cl}_3$: C 51,38; H 5,30; N 6,85; Cl Trouvée : C 51,40; H 5,49; N 6,82; Cl
- 35 EXEMPLE 2
- Di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5 (8)
- A une solution agitée, avec un barreau aimanté

- 10,3 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' (trichloro-2,2,2 éthoxycarbo-
nyl)-6' fortimicine B carbamate-4,5 (7) préparé à partie de 6,2 g
de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B (5) dans 150 ml
d'acide acétique glacial, on ajoute 22 g de poudre de zinc. On
5 agite la suspension obtenue pendant une nuit à la température
ordinaire. On sépare le zinc par filtration, puis on verse le
filtrat dans l'eau et on extrait la suspension obtenue par le chlo-
roforme. On lave l'extrait chloroformique jusqu'à neutralité avec
du bicarbonate de sodium aqueux à 5% et on sèche sur sulfate de
10 magnésium. On évapore le chloroforme pour obtenir 7,20 g de di-N-
benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5 brut (8). On
chromatographie 12,0 g du produit préparé comme ci-dessus sur une
colonne de 400 g de gel de silice préparée et éluee avec un sys-
tème solvant constitué de dichloro-1,2 éthane-méthanol-hydroxyde
15 d'ammonium concentré (17,2/2,8/0,1 en volumes) pour obtenir 8,35 g
du composé (8) pur :
[α]_D²³ + 33,2° (C = 1%, CH₃OH), IR (CDCl₃) : 3440, 1750, 1704 cm⁻¹;
RMN (CDCl₃) δ : 0,863 (J = 6,2 Hz) (C₆, -CH₃), 2,83 (NCH₃), 3,43
(OCH₃).
20 Analyse théorique pour C₃₂H₄₂N₄O₁₀ : C 59,80; H 6,59; N 8,72%
Trovée : C 59,41; H 6,74; N 8,96%

EXEMPLE 3

Di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' imino-6' fortimicine B carbamate-4,5 (10)

- On maintient à la température ordinaire pendant
25 1 h une solution agitée, avec un barreau aimanté, de 2,56 g de di-
N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5 pur (8),
1,56 g de N-chlorosuccinimide et 100 ml de chlorure de méthylène.
On évapore le chlorure de méthylène sous pression réduite pour
obtenir le di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' N-chloro-6' fortimicine B
30 carbamate-4,5(9) sous forme d'un produit vitreux blanc.
RMN (CDCl₃) δ : 1,06d (J = 3,2 Hz) (C₆, CH₃), 2,95 (NCH₃); 3,55
(OCH₃); IR (CDCl₃) : 3553, 3439, 1754, 1713 cm⁻¹.
On dissout ce composé (9) dans 200 ml d'une solu-
tion à 1% de triéthylénediamine dans l'éthanol, séchée sur tamis
35 moléculaire 3A, on maintient la solution obtenue à la température
ordinaire pendant 80 min, puis on l'agitte avec un mélange de

200 ml de chloroforme et 500 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 5%. On sépare la solution chloroformique et on la lave avec 500 ml de solution aqueuse à 5% de chlorure de sodium. On lave quatre fois la solution aqueuse avec des portions de 200 ml de chloroforme.

- 5 On combine les solutions chloroformiques et on les sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le chloroforme sous pression réduite pour obtenir 3,0 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' imino-6' fortimicine B carbamate-4,5 (10) sous forme d'un produit vitreux blanc. On applique le produit (3,0 g) dans 5 ml de méthanol à une 10 colonne de 50 ml de résine AG-2-X8 (OH) préparée et lavée avec du méthanol. On élue la colonne avec du méthanol pour obtenir 2,54 g de composé (10) dépourvu de N-chlorosuccinimide et de succinimide. On chromatographie le composé (10) sur une colonne de 250 g de gel de silice préparée et éluee avec un mélange de dichloro-1,2 15 éthane et de méthanol (18,5/1,5 en volumes) pour obtenir 1,2 g de composé (10) pur :
 $[\alpha]_D^{23} + 14,9^\circ$ (C = 1%, CH_3OH); IR (CDCl_3) : 3556, 3434, 1758, 1712, 1616 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) S : 2,05 s ($\text{NH}=\text{C}-\text{CH}_3$); 3,86 (NCH_3); 3,44 (OCH_3).
20 Analyse théorique pour $\text{C}_{32}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_{10} \cdot 0$: 35 CHCl_3 :
C 56,92; H 5,95; N 8,21; Cl 5,45%
Trovée : C 57,09; H 5,89; N 8,01; Cl 5,54%

EXEMPLE 4

Di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' oxo-6' fortimicine B carbamate-4,5 (11)

- 25 On maintient à la température ordinaire, pendant une nuit, une solution de 0,910 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' imino-6' fortimicine B carbamate-4,5 (10) préparée à partir de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B (5) sans aucune purification des intermédiaires, 20 ml d'acide chlorhydrique 0,4 N et 60 ml 30 de tétrahydrofurane. On agite la solution obtenue avec un mélange de 200 ml de chloroforme et 500 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 5%. On sépare la solution chloroformique et on la lave avec 250 ml d'eau. On lave plusieurs fois la solution aqueuse avec 200 ml de chloroforme. On combine les solutions chloroformiques et 35 on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le chloroforme pour obtenir 0,794 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' oxo-6' fortimicine B

carbamate-4,5 (11) brut. On chromatographie ce composé (11) sur une colonne (1,6 x 71 cm) de gel de silice préparée et éluée avec un système solvant constitué de dichloro-1,2 éthane-méthanol (18,5/1,5 en volumes) pour obtenir 0,396 g de composé (11) pur :
 5 $[\alpha]_D^{23} + 8,6^\circ$ (C = 1%, CH_3OH); IR (CDCl_3) : 3559, 3439, 1760, 1713 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ : 2,06 s ($\text{O}=\text{C}-\text{CH}_3$); 2,86 (NCH_3); 3,45 (OCH_3).
 Analyse théorique pour $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_{11}$: C 59,89; H 6,13; N 6,55%
 Trouvée : C 59,81; H 6,40; N 6,62%

EXEMPLE 5

10 Di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' épi-6' fortimicine B carbamate-4,5 (12)
 On agite à la température ordinaire, pendant 18 h, une solution de 0,6459 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' oxo-6' fortimicine B carbamate-4,5 (11) préparé à partir de 0,939 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B (5) sans aucune purification des intermédiaires, 0,0852 g de cyanoborohydrure de sodium, 0,945 g d'acétate d'ammonium et 12,5 ml de méthanol. On agite la solution obtenue avec un mélange de 100 ml de chloroforme et 200 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 5%. On sépare la solution chloroformique et on la lave avec 200 ml d'eau. On lave la solution aqueuse avec 3 portions de 80 ml de chloroforme. On combine les solutions chloroformiques et on les sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le chloroforme pour obtenir 0,5698 g d'un produit vitreux blanc. On chromatographie ce produit sur une colonne de 40 g de gel de silice préparée et éluée avec un système solvant constitué de chlorure de méthylène-éthanol-méthanol-hydroxyde d'ammonium concentré (18/1/1/0,1 en volumes) pour obtenir 0,122 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5 (8) dans les fractions initiales, puis 0,180 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' épi-6' fortimicine B carbamate-4,5 (12) sous forme d'un produit blanc vitreux :
 25 $[\alpha]_D^{23} + 36,7^\circ$ (C = 1%, CH_3OH); IR (CDCl_3) : 3437, 1750, 1702 cm^{-1} ; RMN (CDCl_3) δ : 1,02d ($J=5,6 \text{ Hz}$) ($\text{C}_6\text{-CH}_3$), 2,82 (NCH_3); 3,44 (OCH_3).
 Analyse théorique pour $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_{10}\cdot\text{H}_2\text{O}$: C 58,17; H 6,71; N 8,48%
 Trouvée : C 58,36; H 6,68; N 8,55%

EXEMPLE 6Di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' épi-6' fortimicine B carbamate-4,5 (12)

A une solution agitée avec un barreau magnétique de 5,41 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' imino-6' fortimicine B carbamate-4,5 (10) brut, préparé à partir de 5,01 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5 (8), 120 ml de méthanol et 24 l d'eau, refroidie au bain-marie glacé, on ajoute par portions 5,8 g de borohydrure de sodium. Lorsque l'addition est achevée, on poursuit l'agitation en refroidissant pendant 2 h. On agite la 10 solution obtenue avec un mélange de 400 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 5% et 250 ml de chloroforme. On sépare la solution chloroformique et on la lave avec 400 ml de chlorure de sodium aqueux saturé. On lave la solution aqueuse avec quatre portions de 200 ml de chloroforme. On combine les solutions chloroformiques et on les 15 sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le chloroforme sous pression réduite pour obtenir 4,91 g d'un produit vitreux blanc. On chromatographie ce produit sur une colonne de 400 g de gel de silice, préparée et éluée avec un système solvant composé de chlorure de méthylène-éthanol-méthanol-hydroxyde d'ammonium concentré (18/1/1/0,1 en volumes) pour obtenir 0,276 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5 (8) dans les fractions 20 initiales, puis 2,73 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' épi-6' fortimicine B carbamate-4,5 (12) sous forme d'un produit vitreux blanc identique à celui décrit dans l'exemple 5.

25 EXEMPLE 7Epi-6' fortimicine B (1)

On purge à l'azote et on chauffe au bain d'huile à 80°C pendant une nuit sous azote une solution agitée avec un barreau magnétique de 17,8 g de di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' épi-6' fortimicine B carbamate-4,5 (12) dans une solution préparée avec 30 125 ml d'hydroxyde de potassium 6 N et 250 ml d'éthanol. On refroidit la solution obtenue au bain-marie glacé et on porte le pH à 7 par addition d'acide chlorhydrique 2 N. On évapore le solvant sous pression réduite et on chasse l'eau résiduelle par codistillation

- sous pression réduite avec de l'éthanol. On triture plusieurs fois le résidu avec du méthanol et on sépare par filtration le sel insoluble du méthanol surnageant. On évapore le méthanol du filtrat sous pression réduite. On chromatographie le résidu (11,9 g) sur 5 une colonne de 550 g de gel de silice, préparée et éluée avec un système solvant constitué de la phase inférieure d'un mélange préparé à partir de chlorure de méthylène-méthanol-eau-hydroxyde d'ammonium concentré (2/2/1/1 en volumes) pour obtenir 8,10 g d'épi-6' fortimicine B (1) pure :
- 10 $[\alpha]_D^{23} + 28,4^\circ$ (C = 1%, CH_3OH); RMN (D_2O ; pH 11,02) δ : 1,544 d ($J=7,5$ Hz) ($\text{C}_6,-\text{CH}_3$); 2,86 (NCH_3), 3,94 (OCH_3), 5,55 d ($J=3,6$ Hz) ($\text{C}_1,-\text{H}$).
- EXEMPLE 8
- Tri-N-benzyloxycarbonyl-1,2',6' épi-6' fortimicine B (13)
- 15 A une solution agitée, avec un barreau magnétique, de 8,88 g d'épi-6' fortimicine B (1) pure, 260 ml de méthanol et 130 ml d'eau, refroidie au bain-marie glacé, on ajoute 21,0 g de N-(benzyloxycarbonyloxy)succinimide. On poursuit l'agitation en refroidissant pendant 3 h, puis à la température ordinaire pendant une nuit. On verse la solution obtenue dans 1 litre de bicarbonate de sodium aqueux à 5% et on extrait trois fois la suspension aqueuse avec des portions de 500 ml de chloroforme. On combine les extraits chloroformiques et on les sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le chloroforme pour obtenir 20,7 g de tri-N-benzyloxy-
- 20 carbonyl-1,2',6' épi-6' fortimicine B (13) brute. On chromatographie ce composé sur une colonne de 750 g de gel de silice préparée et éluée avec un système solvant constitué de dichloro-1,2 éthane-éthanol-hydroxyde d'ammonium concentré (18/2/0,1 en volumes) pour obtenir 13,8 g du composé (13) pur :
- 25 $[\alpha]_D^{23} + 24,7^\circ$ (C = 1%, CH_3OH); IR (CDCl_3) : 3554, 3334, 1708 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ : 1,018d ($J=7,4$ Hz) ($\text{C}_6,-\text{CH}_3$), 2,34 (NCH_3), 3,42 (OCH_3).
- Analyse théorique pour $\text{C}_{39}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_{11}$: C 62,39; H 6,71; N 7,46% Trouvée : C 62,13; H 6,77; N 7,37%

EXEMPLE 9Tétrabenzylloxycarbonyl-1,2',6',2" épi-6' fortimicine A (14)

- On maintient à la température ordinaire pendant une nuit une solution agitée, avec un barreau magnétique, de 12,8 g de tri-N-benzylloxycarbonyl-1,2',6' épi-6' fortimicine B (13), 5,75 g de N-(benzylloxycarbonylglycyloxy)succinimide et 450 g de tétrahydrofurane. On rajoute 0,85 g de N-(benzylloxycarbonylglycyloxy)succinimide et on poursuit l'agitation pendant une nuit. On évapore le solvant sous pression réduite. On reprend le résidu dans 500 ml de chloroforme et on lave la solution chloroformique avec deux portions de 250 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 5% et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le chloroforme sous pression réduite pour obtenir 17,1 g de tétra-N-benzylloxycarbonyl-1,2',6',2" épi-6' fortimicine A (14). On chromatographie ce composé sur une colonne de 750 g de gel de silice, préparée et éluée avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir 11,8 g du composé (14) pur : $[\alpha]_D^{23} + 74,1^\circ$ (C = 1%, CH_3OH); IR (CDCl_3) : 3552, 3415, 1713, 1637 cm^{-1} . RMN (CDCl_3) δ : 1,78d ($J=3,9$ Hz) (C_6 , -H); 2,82 (principal), 2,98 (faible) (rotamères NCH_3), 3,26 (OCH_3). Analyse théorique pour $\text{C}_{49}\text{H}_{59}\text{N}_5\text{O}_{14}$: C 62,48; H 6,31; N 7,43% Trouvée : C 62,32; H 6,30; N 7,34%

EXEMPLE 10Tétrachlorhydrate d'épi-6' fortimicine A (2a)

- On hydrogène, sous 3 bars d'hydrogène, pendant 4 h, en présence de 2,8 g de charbon palladié à 5%, une solution de 2,83 g de tétra-N-benzylloxycarbonyl-1,2',6',2" épi-6' fortimicine A (14) dans 240 ml d'acide chlorhydrique 0,2 N dans le méthanol. On sépare les catalyseurs par filtration et on chasse le solvant sous pression réduite. On chasse l'eau résiduelle par codistillation avec du méthanol sous pression réduite pour obtenir 1,70 g de tétrachlorhydrate d'épi-6' fortimicine A (2a) : $[\alpha]_D^{23} + 77,7^\circ$ (C = 1%, CH_3OH); IR (KBr): 1646 cm^{-1} ; RMN (D_2O ; pH 2,39) δ : 1,78d ($J=7,8$ Hz) (C_6 , $-\text{CH}_3$); 3,60 (NCH_3), 3,96 (OCH_3). M^{+1} : théorique pour $\text{C}_{17}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_6$: 405,2587 Mesurée : 405,2584

Cyclitol : théorique pour $C_{10}H_{22}N_3O_5$: 264,1559
 Mesurée : 264,1558

Diaminosucre : théorique pour $C_7H_5N_2O$: 143,1184
 Mesurée : 143,1209

5 EXEMPLE 11Bis-sulfate d'épi-6' fortimicine A (2b)

On applique une solution de 6,61 g de tétrachlorhydrate d'épi-6' fortimicine A dans 25 ml d'eau désionisée à une colonne (2,5 x 32 cm) de résine AG2-X1 (SO_4^{2-}). On élu avec de l'eau 10 désionisée pour obtenir 7 g de bis-sulfate d'épi-6' fortimicine A

(2b) :

$[\alpha]_D^{23} +72^\circ$ ($C = 1\%$, H_2O); IR (KBr) : 1646 cm^{-1} ; RMN (D_2O ; pH 4,2)
 δ : 1,75d ($J=6,9$ Hz) (C_6 , $-CH_3$); 3,58 (NCH_3); 3,94 (OCH_3).

Analyse théorique pour $C_{17}H_{39}N_5O_{14}S_2$: C 33,94; H 6,53; N 11,64%
 Trouvée : C 31,67; H 6,65; N 11,47%

15

$SM : M^+$: théorique pour $C_{17}H_{35}N_5O_6$: 405,2587
 Mesurée : 405,2596

Cyclitol : théorique pour $C_7H_{15}N_2O$: 143,1184
 Mesurée : 143,1209

20 Diaminosucre : théorique pour $C_{10}H_{22}N_3O_5$: 264,1559
 Mesurée : 264,1553

EXEMPLE 12N-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl)phtalimide (15)

A une solution agitée, avec un barreau magnétique, 25 de 16,3 g de N-hydroxyphtalimide dans 150 ml de pyridine refroidie au bain-marie glacé, on ajoute lentement goutte à goutte, 15,2 ml de chlorure de trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle. On poursuit l'agitation à froid pendant 0,5 h, puis à la température ordinaire pendant 2 j. On verse la solution obtenue dans 700 ml d'eau glacée, on sépare 30 par filtration le solide cristallisé qui se forme et on le lave à l'eau froide. On dissout le produit dans 500 ml de chloroforme et on lave la solution chloroformique avec 3 portions de 300 ml de bicarbonate de sodium aqueux à 5% et on sèche sur sulfate de magnésium. On évapore le chloroforme sous pression réduite pour obtenir une huile 35 jaune qu'on cristallise par trituration avec de l'hexane. Après refroidissement dans une pièce réfrigérée pendant plusieurs heures,

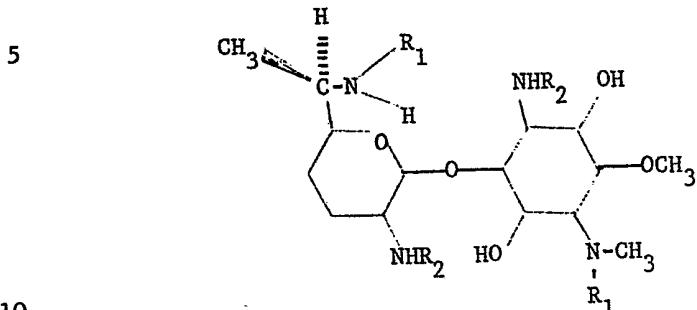
on recueille le produit par filtration et on le lave avec de l'hexane, puis on le sèche à 50°C sous vide, pendant une nuit, pour obtenir 30,5 g de N-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl)-phtalimide (15) :

5 F. 98-100°C; RMN (CDCl_3) δ : 4,93 s (CH_2), 7,76-7,98 m (aromatique)
Analyse théorique pour $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{NO}_5\text{Cl}_3$: C 39,02; H 1,79; N 4,14%
Trouvée : C 38,92; H 1,80; N 4,08%

10 Bien entendu, diverses modifications peuvent être apportées par l'homme de l'art aux dispositifs ou procédés qui viennent d'être décrits uniquement à titre d'exemples non limitatifs sans sortir du cadre de l'invention.

R E V E N D I C A T I O N S

1 - Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



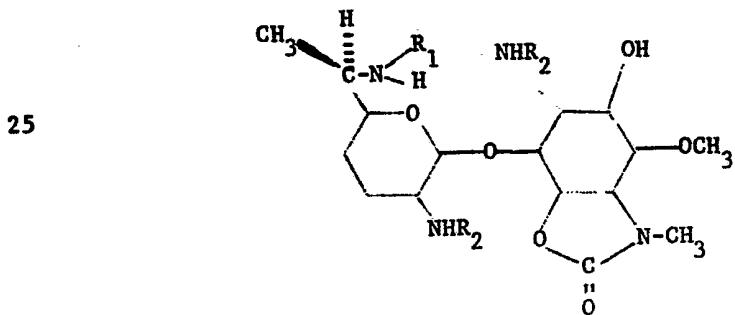
où R_1 représente un groupe N-protecteur et R_2 représente un radical alcoxycarbonyle ou aryloxycarbonyle substitués ou non substitués.

2 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_2 représente un radical benyloxycarbonyle.

15 3 - Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle.

4 - Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il consiste en la di-N-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl)-20 4,6' di-N-benyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B.

5 - Nouveaux composés, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



30 où R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupe N-protecteur et R_2 représente un radical alcoxycarbonyle ou aryloxycarbonyle substitués ou non substitués.

6 - Composés selon la revendication 5, caractérisés en ce que R₂ représente un radical benzyloxycarbonyle.

7 - Composés selon la revendication 5, caractérisés en ce que R₁ représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle.

5 8 - Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il consiste en le N-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl)-6' di-N-benzyloxycarbonyl-1,2' fortimicine B carbamate-4,5.

9 - Procédé pour préparer un fortimicine B carbamate-4,5 1,2'-di-N-protégé choisi, caractérisé en ce qu'il consiste 10 à faire réagir une fortimicine B 1,2'-di-N-protégée appropriée avec un agent d'alkylation alcoxycarbonylique, transformer le di-N-alcoxy-carbonyl-4,6' fortimicine B carbamate-4,5 1,2'-di-N-substitué obtenu, par réaction avec une base appropriée et éliminer le radical alcoxy-carbonyle pour obtenir le fortimicine B carbamate-4,5 1,2'-di-N-15 protégé désiré.

10 - Nouveaux médicaments utiles notamment comme antibiotiques, caractérisés en ce qu'ils consistent en un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8.

11 - Compositions thérapeutiques, caractérisées en 20 ce qu'elles renferment comme ingrédient actif, l'un au moins des médicaments selon la revendication 10.

12 - Formes pharmaceutiques d'administration par voie orale ou parentérale des compositions thérapeutiques selon la revendication 11, la dose journalière d'administration par voie 25 parentérale de l'ingrédient actif à un mammifère ou à un oiseau étant comprise entre 1 et 100 mg/kg de poids corporel.