

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②①

N° 80 20602

⑤④ 1-épi-2-désoxyfortimicine B et ses dérivés utiles notamment comme antibiotiques.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 H 15/22; A 61 K 31/71; A 61 L 2/18.

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

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *EUA*, 26 septembre 1979, n° 079,146.

④① Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 13 du 27-3-1981.

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

⑦② Invention de : James Bruce McAlpine et Ronald Eugene Carney.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

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

On sait que l'on peut modifier par des altérations de structure les propriétés antibactériennes et pharmacologiques de nombreux antibiotiques naturels du type aminoglucoside. Par exemple, certaines modifications chimiques dans les antibiotiques du type aminoglucoside de la famille de la gentamicine et de la kanamycine conduisent à des structures qui sont moins toxiques que l'antibiotique de départ. En outre, dans la même série mentionnée ci-dessus, certaines modifications font varier avantageusement le spectre antibactérien soit en augmentant l'activité intrinsèque, soit en augmentant l'activité contre des souches résistantes.

En outre, historiquement, lorsque l'on a utilisé cliniquement pendant un certain temps un antibiotique du type aminoglucoside, il apparaît des micro-organismes résistants. Dans de nombreux cas, la résistance est liée au facteur R et on l'attribue à l'aptitude des bactéries à modifier enzymatiquement les groupes amino ou hydroxy des antibiotiques du type aminoglucoside. On a donc besoin de nouvelles entités qui puissent être gardées en réserve pour combattre les souches devenues résistantes au traitement par les antibiotiques utilisés cliniquement.

Les fortimicines sont une classe relativement nouvelle d'antibiotiques du type aminoglucoside. La fortimicine A est décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 976 768 et la fortimicine B dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 931 400. On a trouvé que la modification chimique des fortimicines mères augmente l'activité intrinsèque des fortimicines A et B, réduit la toxicité ou conduit à des agents thérapeutiques qui, tout en ayant à peu près la même activité, ou peut-être une activité un peu plus faible, sont néanmoins intéressants comme antibiotiques de réserve dans le cas où des souches résistantes se développent après une période d'utilisation clinique d'une ou plusieurs fortimicines. Les dérivés 4-N-acylés de la fortimicine B sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 091 032 ainsi que les 4-N-alkylfortimicines B. Les 3-O-déméthylfortimicines A et B et les dérivés de fortimicine B sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 124 756. Les 2-désoxyfortimicines A et B et les 4-N-acyl- et alkyl-fortimicines B sont décrites dans les demandes de brevets des

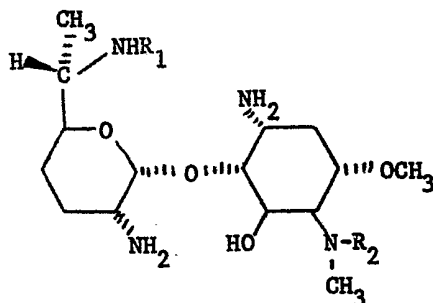
Etats-Unis d'Amérique n° 863 006 et 863 009 déposées le 21 décembre 1977 au nom de la demanderesse, et les dérivés 1-épi des fortimicines A et B et leurs dérivés 4-N-acylés et alkylés sont décrits dans la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 025 221 déposée au nom de la demanderesse le 29 mars 1979. La 1-épi-2-désoxyfortimicine A a été produite par fermentation d'une espèce convenable de *Saccharopolyspora*, DT2813-021.

Bien que l'on ait fabriqué jusqu'à présent un certain nombre de dérivés de fortimicine et que l'on ait identifié des agents thérapeutiques intéressants, on continue à rechercher de nouveaux dérivés de fortimicine ayant soit un spectre plus large, soit une faible ototoxicité, présentant une activité par voie orale, etc., ainsi que des agents pouvant être tenus en réserve et utilisés pour traiter les infections provoquées par des organismes devenus résistants à la thérapie par les autres fortimicines. La présente invention propose une telle classe de fortimicines.

La présente invention propose des 1-épi-2-désoxyfortimicines qui sont intéressantes comme antibiotiques à large spectre pour traiter les infections provoquées par des souches sensibles de *Staphylococcus aureus*, *Enterobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Serratia marescens*, *Shigella sonnei*, *Proteus rettgeri*, *Proteus vulgaris* et *Proteus mirabilis*.

L'invention propose des intermédiaires intéressants pour préparer les nouveaux composés ainsi que des produits pharmaceutiques et des procédés.

Les dérivés de fortimicine selon l'invention, la 1-épi-2-désoxyfortimicine B et ses dérivés, sont représentés par la formule générale



dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_2 est choisi parmi les groupes alkyle inférieur, aminoalkyle inférieur, diaminoalkyle inférieur, N-(alkyl inférieur)-aminoalkyle inférieur, N,N-di(alkyl inférieur)aminoalkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, aminohydroxyalkyle inférieur, N-(alkyl inférieur)aminohydroxyalkyle inférieur, N,N-di(alkyl inférieur)aminohydroxyalkyle inférieur, acyle, aminoacyle, diaminoacyle, hydroxyacyle, aminoacyle hydroxy-substitué, diaminoacyle hydroxy-substitué, N-(alkyl inférieur)aminoacyle, N,N-di(alkyl inférieur)aminoacyle, N-(alkyl inférieur)aminoacyle hydroxy-substitué ou N,N-di(alkyl inférieur)aminoacyle hydroxy-substitué, avec la condition que R_2 ne peut pas être un groupe glycyle, formylglycyle ou hydantoyle, et leurs sels acceptables en pharmacie.

Le terme "alkyle inférieur" s'entend pour désigner les radicaux alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1-C_7 comprenant, mais sans limitation, les groupes méthyle, éthyle, n-propyle, isopropyle, n-butyle, sec-butyle, tert-butyle, n-pentyle, 2-méthylbutyle, 2,2-diméthylpropyle, n-hexyle, 2,2-diméthylbutyle, 1-méthylpentyle, 2-méthylpentyle, n-heptyle et les analogues.

Le terme "acyle" dans la définition de R_2 désigne des groupes acyle représentés par la formule générale



dans laquelle R_3 est un groupe alkyle inférieur, c'est-à-dire acétyle, propionyle, butyryle, valéryle et les analogues.

Les termes "aminoacyle" et les autres utilisés pour R_2 désignent les restes d'acides naturels, tels que glycyle, valyle, alanyle, sarcosyle, leucyle, isoleucyle, prolyle, séryle et les analogues, ainsi que des groupes tels que 2-hydroxy-4-amino-butyle. Les résidus d'acides compris dans les termes ci-dessus peuvent avoir les configurations L ou D consistant en un mélange des deux formes, à l'exception du reste glycyle bien entendu.

Le terme "sels acceptables en pharmacie" s'entend pour désigner les sels d'addition d'acides non toxiques des composés de l'invention qui peuvent être préparés in situ pendant l'isolement final et la purification, ou bien par réaction séparée de la base libre avec un acide organique ou inorganique convenable. Des sels

caractéristiques comprennent les chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, bisulfates, acétates, oxalates, valérates, oléates, palmitates, stéarates, laurates, borates, benzoates, lactates, phosphates, tosylates, citrates, maléates, fumarates, succinates, tartrates, napsylates et les analogues. Il est évident pour l'homme de l'art que, selon le nombre de groupes amino salifiables, les sels de l'invention peuvent être des per-N-sels.

Les composés de formule I sont utiles comme antibiotiques à large spectre lorsqu'on les administre par voie parentérale à un patient atteint d'une infection provoquée par une souche sensible de bacilles, à des doses journalières de 10 à 100 mg/kg de poids corporel, rapportées à un poids corporel maigre selon la pratique médicale usuelle avec les antibiotiques du type aminoglucoside, et de préférence d'environ 15 à 30 mg/kg de poids corporel. Les composés sont de préférence administrés en doses multiples, c'est-à-dire 3 à 4 fois par jour, et peuvent être administrés par voie intraveineuse, intramusculaire, intrapéritonéale ou sous-cutanée pour l'activité générale et oralement pour stériliser le tube intestinal. Les antibiotiques de l'invention peuvent également être administrés sous forme de suppositoires.

Les antibiotiques de formule I peuvent être utilisés comme décrit ci-dessus dans le traitement d'infections provoquées par des souches sensibles d'organismes, tels que Staphylococcus aureus, Enterobacter aerogenes, Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Providencia stuartii, Pseudomonas aeruginosa, Salmonella typhimurium, Shigella sonnei, Proteus rettgeri, Proteus vulgaris et Proteus mirabilis.

Le terme "souches sensibles" désigne des souches de bacilles qui se sont révélées sensibles à un antibiotique particulier dans un essai normalisé de sensibilité in vitro et dont l'activité in vitro a donc été établie pour un antibiotique particulier contre une souche particulière d'un organisme particulier.

Les composés de formule I peuvent également être incorporés dans des solutions de nettoyage pour stériliser des surfaces telles que des paillasses de laboratoire, des surfaces de salle d'opérations et les analogues.

Les composés de formule I sont préparés à partir des 1-épi-2-désoxy-2-oxo-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimi-

cines B 4-N-substituées selon le mode opératoire décrit dans la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique Serial n° 025 221 déposée le 29 mars 1979 au nom de la demanderesse.

D'une manière générale, on réduit la 1-épi-2-désoxy-2-oxo-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A par le borohydrure de sodium pour obtenir la 1-épi-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A comme produit principal et la 1,2-di-épi-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A comme produit secondaire. Ce dernier est 2-désoxygéné par traitement par le thiocarbonyldiimidazole pour obtenir le 2-thiocarbonylimidazolide de la 1,2-di-épi-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A. Le traitement de cette dernière par le tri-n-butylstannane conduit à la 1-épi-2-désoxytétra-N-benzylcarbonylfortimicine A. L'élimination du groupement protecteur donne la 1-épi-2-désoxyfortimicine A qui ne pouvait pas être obtenue auparavant par synthèse.

A partir du dérivé 4-N-substitué approprié de la 1-épi-2-désoxy-2-oxo-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine B, le mode opératoire ci-dessus donne le dérivé 4-N-substitué de la 1-épi-2-désoxyfortimicine B recherché ; c'est-à-dire que la 1-épi-2-désoxy-2-oxo-4-N-sarcosyl-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine B, soumise au mode opératoire ci-dessus, conduit à la 1-épi-2-désoxy-4-N-sarcosylfortimicine B. De manière analogue, on peut préparer la 1-épi-2-désoxy-4-N-(β -alanyl)fortimicine B, la 1-épi-2-désoxy-4-N-(β -aminéthyl)-fortimicine B, la 1-épi-2-désoxy-4-N-(2-hydroxy-4-aminobutyl)fortimicine B, la 1-épi-2-désoxy-4-N-(2-hydroxy-4-aminobutyryl)fortimicine B.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois en limiter la portée.

EXEMPLE 1

1-épi-2-désoxy-2-oxo-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A

On traite une solution de 5,0 g (5,3 millimoles) de tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A dans 100 ml d'acétone à 4°C par 4,0 ml de réactif de Jones (acide chromique aqueux dans l'acétone). On maintient le mélange à 4°C pendant 35 min et on le verse dans 7 volumes d'eau. On extrait les produits par le chlorure de méthylène et on sèche la solution sur sulfate de magnésium. On élimine le solvant et on chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice pour obtenir 1,81 g de 1-épi-2-désoxy-2-oxo-tétra-

N-benzyloxycarbonylfortimicine A.

Analyse élémentaire	C (%)	H (%)	N (%)
Calculé pour $C_{49}H_{57}N_5O_{14}$	62,61	6,11	7,45
Trouvé	62,74	6,03	7,43

5 EXEMPLE 21,2-di-épi-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A

On dissout 25 g (26,5 millimoles) de 1-épi-2-désoxy-2-oxo-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A dans 400 ml de chloroforme et on traite par 400 mg de borohydrure de sodium à la température ambiante. On agite le mélange pendant 72 h. On consomme l'excès de borohydrure par addition d'acétone et on évapore le mélange à siccité sous pression réduite.

On dissout le résidu dans un volume minimal de dichloroéthane-éthanol (24:1 en volume) et on chromatographie sur une colonne de gel de silice (7 cm x 70 cm) garnie avec le même système solvant pour obtenir 1,8 g du produit recherché.

EXEMPLE 32-épi-thiocarbonylimidazolide de la 1-épi-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A

On dissout 300 mg (0,318 millimole) de 1,2-di-épi-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A dans 15 ml d'acétate d'éthyle et on traite par 200 mg de N,N'-thiocarbonyldiimidazole au reflux pendant 6 h 30 min. On élimine le solvant sous pression réduite. On dissout le résidu dans un volume minimal de mélange dichloroéthane-éthanol (24:1 en volume) et on chromatographie sur une colonne de gel de silice (1,8 x 50 cm) pour obtenir 70 mg du produit recherché.

EXEMPLE 41-épi-2-désoxy-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A

On dissout 70 mg de 2-épi-thiocarbonylimidazolide de la 1-épi-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine A dans 15 ml de dioxanne et on ajoute la solution goutte à goutte à une solution de 0,15 ml de tri-n-butylstannane dans 12 ml de dioxanne et on chauffe au reflux en atmosphère d'azote pendant 2 h. On évapore le mélange de réaction à siccité sous pression réduite. On dissout le résidu dans un volume minimal d'acétate d'éthyle et on chromatographie sur une colonne de gel de silice (1,8 x 65 cm) pour obtenir 40 mg du produit.

EXEMPLE 5Tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxyfortimicine A

On dissout 40 mg de 1-épi-2-désoxy-tétra-N-benzyloxy-carbonylfortimicine A dans le chlorure d'hydrogène méthanolique 0,2 M et on hydrogénolyse sur 40 mg de charbon palladié à 5 % sous une pression de 3 bars pendant 4 h. On élimine le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat à siccité sous pression réduite pour obtenir 28 mg du produit.

EXEMPLE 6

10 1-épi-2-désoxy-2-oxo-4-N-sarcosyl-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine B

En remplaçant l'intermédiaire de départ de l'exemple 1 par la 4-N-sarcosyl-tétra-N-benzoyloxycarbonylfortimicine B, on obtient la 1-épi-2-désoxy-2-oxo-4-N-sarcosyl-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine B.

EXEMPLE 7

15 1,2-di-épi-4-N-sarcosyl-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine B

On obtient la 1,2-di-épi-4-N-sarcosyl-tétra-N-benzoyloxycarbonylfortimicine B selon le mode opératoire de l'exemple 2 en traitant le composé de l'exemple 7 par le borohydrure de sodium.

EXEMPLE 8

20 2-épi-thiocarbonylimidazolide de la 1-épi-4-N-sarcosyl-tétra-N-benzoyloxycarbonylfortimicine B

Le traitement du composé de l'exemple 7 par le N,N'-thiocarbonyldiimidazole selon le mode opératoire de l'exemple 3 donne le 2-épi-thiocarbonylimidazolide de la 1-épi-4-N-sarcosyl-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine B.

EXEMPLE 9

30 1-épi-2-désoxy-4-N-sarcosyl-tétra-N-benzyloxycarbonylfortimicine B

Le traitement du composé de l'exemple 8 par le tri-n-butylstannane selon le mode opératoire de l'exemple 4 donne la 1-épi-2-désoxy-4-N-sarcosylfortimicine B.

EXEMPLE 10

35 Tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-sarcosylfortimicine B

L'élimination des groupements protecteurs du composé de l'exemple 9 selon le mode opératoire de l'exemple 5 donne le tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-sarcosylfortimicine B.

EXEMPLE 11

1-épi-2-désoxy-2-oxo-4-N-(β -alanyl)-tétrahydro-N-benzoyloxycarbonyl-
fortimicine B

- En remplaçant l'intermédiaire de l'exemple 1 par
5 la 4-N-(β -alanyl)-tétrahydro-N-benzoyloxycarbonylfortimicine B, on obtient
la 1-épi-2-désoxy-2-oxo-4-N-(β -alanyl)-tétrahydro-N-benzoyloxycarbonyl-
fortimicine B.

EXEMPLE 12

1,2-di-épi-4-(β -alanyl)-tétrahydro-N-benzoyloxycarbonylfortimicine B

- 10 Le traitement du composé de l'exemple 11 par le boro-
hydrure de sodium selon le mode opératoire de l'exemple 2 donne la 1,2-
épi-4-N-(β -alanyl)-tétrahydro-N-benzoyloxycarbonylfortimicine B.

EXEMPLE 13

2-épi-thiocarbonylimidazolidine de la 1-épi-4-N-(β -alanyl)-tétrahydro-

- 15 benzoyloxycarbonylfortimicine B

Le traitement du composé de l'exemple 12 par le
N,N-thiocarbonyldiimidazole selon le mode opératoire de l'exemple 3
conduit au composé recherché.

EXEMPLE 14

- 20 1-épi-2-désoxy-4-N-(β -alanyl)-tétrahydro-N-benzoyloxycarbonylfortimicine B

Le traitement de l'exemple 13 par le tri-n-butyl-
stannane selon le mode opératoire de l'exemple 4 conduit au composé
recherché.

EXEMPLE 15

- 25 Tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-(β -alanyl)-fortimicine B

L'élimination des groupements protecteurs du composé
de l'exemple 14 selon le mode opératoire de l'exemple 5 conduit au
tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-(β -alanyl)fortimicine B.

- Il est évident pour l'homme de l'art qu'en partant du
30 dérivé tétra-N-protégé 4-N-substitué approprié on peut obtenir le dérivé
4-N-substitué désiré de la 1-épi-2-désoxyfortimicine B en suivant
les modes opératoires indiqués dans les exemples 1 à 15.

- Par exemple, en remplaçant le produit de départ de
l'exemple 1 par la 4-(β -aminoéthyl)-tétrahydro-N-benzoyloxycarbonylfortimi-
35 cine B, on obtient le tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-(β -
aminoéthyl)fortimicine B. De manière semblable, on peut obtenir le

tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-(2-hydroxy-4-aminobutyl)-fortimicine B, le tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-(2-hydroxy-4-aminobutyryl)fortimicine B, etc.

- On peut préparer les dérivés de 1-épi-fortimicine B en éliminant le reste C_4N -glycyle de la 1-épi-fortimicine A par hydrolyse basique acide en utilisant, par exemple, 1'hydroxyde de sodium méthanolique 0,2N pour obtenir la 1-épi-fortimicine B. On peut ensuite protéger sélectivement la 1-épi-fortimicine B sur les trois groupes amino primaire, par exemple par traitement par le N-benzylcarbonatosuccinimide ou un dérivé réactif semblable, tel que ceux décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 091 032 qui décrit des dérivés 4-N-acylés de la fortimicine B et leur procédé de préparation, généralement suivi dans la préparation des dérivés 1-épi correspondants de l'invention.

- On peut ensuite faire réagir l'intermédiaire per-N-protégé avec un dérivé d'acide carboxylique tel qu'un ester d'acide carboxylique ou un azide d'acide carboxylique, en suivant la méthodologie indiquée dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4 091 032 et celle couramment utilisée dans la synthèse des peptides, pour obtenir les intermédiaires 4-N-acylés (le terme "acyle" étant utilisé au sens large comprenant aminoacyle, hydroxyacyle, etc). Les esters réactifs d'acide carboxylique indiqués ci-dessus peuvent être préparés par réaction de l'acide carboxylique approprié R_3COOH , par exemple avec le 1-hydroxybenzothiazole, le N-hydroxysuccinimide, le N-hydroxy-5-norbornène-2,3-dicarboximide, etc., selon la méthode de Fugino et col., Chem. Phar. Bull. Japan 22, page 1857 (1974).

On obtient les dérivés 4-N-alkylés de l'invention par réduction des C_4 -amides en amines correspondantes par traitement par le diborane.

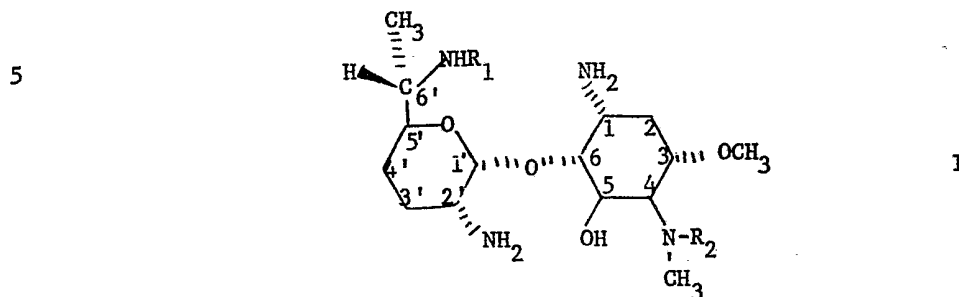
- On peut effectuer convenablement la 6'-N-méthylation en soumettant la 1-épi-fortimicine à méthyler en 6'-N à une N-carbobenzyloxylation sélective avec 1 mole d'un ester réactif de carbonate de benzyle et en réduisant le dérivé 6'-N-carbobenzoxo par un hydrure métallique convenable tel qu'hydrure de lithium-aluminium, comme indiqué par Umezawa et col., dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 3 925 353 et dans la demande des Etats-Unis d'Amérique n° 863 108

au nom de la demanderesse qui décrit les dérivés 6'-N-alkylés des fortimicines A et B et les dérivés 4-N-acylés et alkylés de la fortimicine B.

- D'autres groupes alkyle peuvent être fixés en position
- 5 6'-N par traitement de la 1-épi-fortimicine à alkyler en 6'-N avec 1 mole d'un aldéhyde approprié et réduction de la base de Schiff résultante par l'hydrogène en présence d'un catalyseur à base de métal précieux tel qu'oxyde de platine ou avec un hydrure métallique convenable tel que le cyanoborohydrure de sodium.
- 10 Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art pourra y apporter des modifications sans sortir du cadre de l'invention.

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

1. Nouvelles 1-épi-2-désoxy-fortimicines, caractérisées en ce qu'elles répondent à la formule générale



- 10 dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur et R_2 est choisi parmi les groupes alkyle inférieur, amino-alkyle inférieur, diaminoalkyle inférieur, N-(alkyl inférieur)-aminoalkyle inférieur, N,N-di(alkyl inférieur)aminoalkyle inférieur, hydroxyalkyle inférieur, aminohydroxyalkyle inférieur, N-(alkyl infé-
- 15 rieur)aminohydroxyalkyle inférieur, N,N-di(alkyl inférieur)-amino-hydroxyalkyle inférieur, acyle, aminoacyle, diaminoacyle, hydroxy-acyle, aminoacyle hydroxy-substitué, diaminoacyle hydroxy-substitué, N-(alkyl inférieur)aminoacyle, N,N-di(alkyl inférieur)-aminoacyle, N-(alkyl inférieur)aminoacyle hydroxy-substitué ou N,N-di(alkyl infé-
- 20 rieur)aminoacyle hydroxy-substitué, avec la condition que R_2 ne peut pas être un groupe glycyle, formylglycyle ou hydantoyle, et leurs sels d'addition d'acides.
2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 est l'hydrogène.
- 25 3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 est un groupe méthyle.
4. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 1-épi-2-désoxy-4-N-(β -alanyl)fortimicine B et ses sels d'addition d'acides.
- 30 5. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 1-épi-2-désoxy-4-N-sarcosyl-fortimicine B et ses sels d'addition d'acides.
6. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 1-épi-2-désoxy-4-N-(2-hydroxy-4-aminobutyl)-
- 35 fortimicine-B et ses sels d'addition d'acides.

7. Composé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi la 1-épi-2-désoxy-4-N-(2-hydroxy-4-aminobutyryl)-fortimicine B et ses sels d'addition d'acides.
8. Composé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il
5 consiste en tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-(β -alanyl)-fortimicine B.
9. Composé selon la revendication 5, caractérisé en ce qu'il consiste en tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-sarcosylfortimicine B.
- 10 10. Composé selon la revendication 6, caractérisé en ce qu'il consiste en tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-(2-hydroxy-4-aminobutyl)fortimicine B.
11. Composé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il
15 consiste en tétrachlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-4-N-(2-hydroxy-4-aminobutyryl)fortimicine B.
12. Composé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'il consiste en trichlorhydrate de 1-épi-2-désoxy-fortimicine B.
13. Nouveaux médicaments utiles notamment comme antibiotiques, caractérisés en ce qu'ils consistent en composés selon l'une
20 quelconque des revendications 1 à 12 et leurs sels d'addition d'acides non toxiques acceptables en pharmacie.
14. Compositions thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédient actif au moins un médicament selon la revendication 13, en association avec un support ou excipient pharmaceutique convenable.
25
15. Compositions selon la revendication 14, caractérisées en ce qu'elle contient comme ingrédient actif la 1-épi-2-désoxy-4-N-(β -alanyl)-fortimicine B ou un de ses sels acceptables en pharmacie.
16. Composition selon la revendication 14, caractérisée en
30 ce qu'elle contient comme ingrédient actif la 1-épi-2-désoxy-4-N-sarcosylfortimicine B ou un de ses sels acceptables en pharmacie.
17. Formes pharmaceutiques d'administration des compositions selon la revendication 14, caractérisées en ce qu'elles se présentent
35 en formes d'administration intraveineuses, intramusculaires, intrapéritonéales ou sous-cutanées à des doses journalières de 10 à 100 mg/kg de poids corporel, de préférence d'environ 15 à 30 mg/kg, de préférence en 3 à 4 prises par jour.

18. Application des composés selon la revendication 1 pour la stérilisation ou la désinfection de surfaces, caractérisée en ce qu'on les incorpore dans des solutions de nettoyage.