RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 520 366**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 83 01051**

(54) **Dérivés de 23-O-acyl-23-démycinosyldesmycosine.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **C 07 H 17/08; A 61 K 31/71.**

(22) Date de dépôt ..... 24 janvier 1983.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *JP, 22 janvier 1982, n° 57-9396, 28 avril 1982, n° 57-71803 et 10 mai 1982, n° 57-78895.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 30 du 29-7-1983.

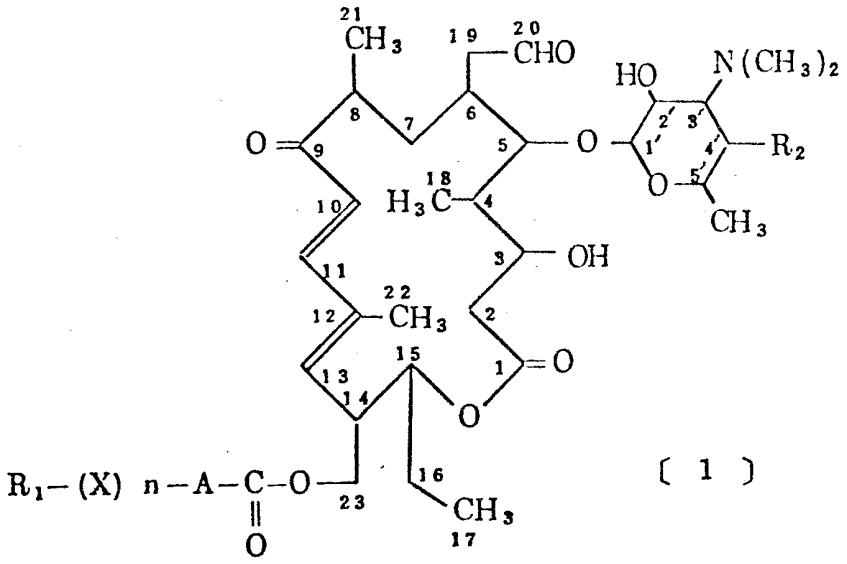
(71) Déposant : TOYO JOZO KABUSHIKI KAISHA. — JP.

(72) Invention de : Tatsuro Fujiwara, Hideyuki Watanabe, Takao Hirano et Hideo Sakakibara.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Regimbeau, Corre, Martin, Schrimpf, Warcoin et Ahner, 26, avenue Kléber, 75116 Paris.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 23-O-acyl-23-démycinosyldesmycosine. Plus particulièrement, l'invention concerne un composé de formule



[1]

où R_1 est un groupe phényle, thiényle ou thiazolyle éventuellement substitué, A est un groupe alcoylène inférieur, alcénylène inférieur ou alcylène inférieur, qui est éventuellement substitué par un alcoyle inférieur, un amino, un alcoxyimino inférieur ou un groupe phényl-Z- éventuellement substitué, Z est une liaison simple, un groupe -S- ou $-SO_2$, R_2 est un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle, et X est un atome d'oxygène ou de soufre et n = 0 ou 1, ou un de ses sels non toxiques.

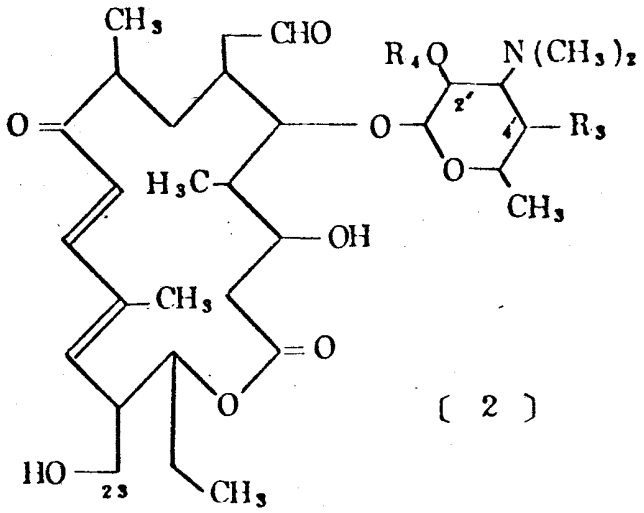
Comme exemples de sels on peut citer les sels d'acides inorganiques comme les chlorhydrates, sulfates ou phosphates et les sels d'acides organiques comme les acétates, propionates, tartrates, citrates, succinates, malates, aspartates ou glutamates. On peut utiliser d'autres sels non toxiques.

Le nouveau composé [1] présente une activité anti-bactérienne contre les bactéries gram-positives plus forte que celle des antibiotiques macrolides connus comme l'érythromycine et la tyrosine, et présente également contre les bactéries gram-négatives un niveau d'activité anti-bactérienne équivalent à celui de l'érythromycine, et peut donc être utile pour l'application clinique.

L'antibiotique est également utile pour les additifs alimentaires et les stimulants de la croissance.

On produit un composé [1] de l'invention par les procédés suivants:

Dans un produit de départ de formule



[2]

où R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe $-OR_4$ où R_4 est un groupe protecteur du groupe hydroxyle, on acyle le groupe hydroxyle en position 23 avec un acide carboxylique de formule

$$R_1-(X)-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \qquad [3]$$

où R_1 , X, A et n ont les mêmes significations que ci-dessus, ou un de ses dérivés réactifs, et on retire le groupe protecteur du groupe hydroxyle en positions 2' et 4', ou en position 2'.

Le produit de départ [2] de l'invention où R_3 est un groupe OR_4 , où R_4 est un groupe protecteur de groupe hydroxyle, est un composé où le groupe hydroxyle en position 2' et en position 4' de la 23-démycinosyldesmycosine [Tetrahedron Letters, 4737 (1970)] est protégé, et un composé [2] où R_3 est un atome d'hydrogène est un composé où le groupe hydroxyle en position 2' de la 23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine (J. Antibiot., 34 (10), 1374-1376 (1981), brevet japonais non soumis à l'inspection publique n° 57-28100) est protégé.

Comme exemples de groupes protecteurs on peut citer les groupes alcanoyle inférieur comme les groupes acétyle, propionyle ou butyryle et les groupes acétyle halogénés comme les groupes chloroacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle ou trifluoroacétyle, et on préfère le groupe acétyle.

L'introduction d'un groupe acétyle peut s'effectuer en faisant réagir la 23-démycinosyldesmycosine ou la 23-démycinosyl-4-désoxydesmycosine avec de l'anhydride acétique dans un solvant organique inerte. Comme exemples de solvants organiques inertes on peut citer de préférence le dichlorométhane, le chloroforme, le dichloroéthane ou l'acétone. La réaction se déroule à la température ambiante, et peut être vérifiée par chromatographie en couche mince sur gel de silice (CCM) ou chromatographie en phase liquide à haute efficacité (CLHE), et peut être arrêtée par observation de la disparition de la 23-démycinosyldesmycosine ou de la 23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine.

Le produit réactionnel [2] peut être isolé à partir d'un mélange réactionnel par addition d'eau au mélange réactionnel et extraction avec un solvant organique non miscible à l'eau comme le chloroforme, le dichloroéthane, la méthyl-isobutyl-cétone, l'acétate d'éthyle ou l'acétate de butyle à

un pH alcalin allant de 8 à 9,5. On peut poursuivre la purification par chromatographie sur colonne en utilisant du gel de silice, de l'alumine active ou une résine adsorbante avec un solvant approprié comme le benzène-acétone ou le chloroforme-méthanol.

L'acylation du groupe hydroxyle en position 23 dans le produit de départ [2] peut être effectuée en faisant réagir la substance [2] avec un acide carboxylique [3] ou son dérivé réactif.

L'acide carboxylique [3] ci-dessus est un acide carboxylique ayant une chaîne latérale cyclique ayant une chaîne d'au moins un carbone entre le groupe cyclique et le groupe carboxyle, et le groupe cyclique est un groupe phényle, thiényle ou thiazolyle. Ces groupes peuvent éventuellement être substitués par un substituant préféré. Ainsi, le groupe phényle est substitué par un ou deux groupes alcoyle inférieur, alcoxy inférieur ou atome d'halogène, et le groupe thiazolyle peut éventuellement être substitué par un groupe amino ou amino substitué. La chaîne carbonée ci-dessus est un groupe alcoylène inférieur ou alcénylène inférieur qui peut éventuellement être lié par l'intermédiaire d'un atome d'oxygène ou d'un atome de soufre. Ledit groupe alcoylène inférieur est éventuellement substitué par un groupe alcoyle inférieur, amino, alcoxyimino inférieur, phényle, phénylthio ou phénylsulfonyle.

Ledit noyau phényle peut éventuellement avoir des groupes substituants.

Comme exemples de l'acide carboxylique ci-dessus on peut citer les acides gras phényl-alcoyle inférieur comme l'acide phénylacétique, l'acide α-phénylpropionique, l'acide β-phénylpropionique, l'acide α-phénylbutyrique ou l'acide α-phénylisobutyrique, les acides gras phényl-alcoyle inférieur insaturés comme l'acide cinnamique, les acides gras phénoxy-alcoyle inférieur comme l'acide phénoxyacétique ou l'acide α-(p-chlorophénoxy)-isobutyrique, les acides gras phénylthio-

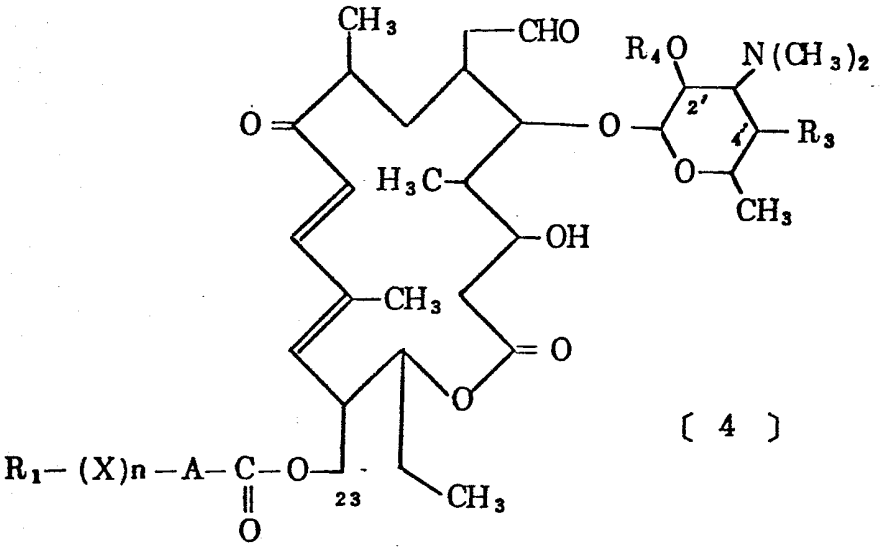
alcoyle inférieur comme l'acide phénylthioacétique, les acides gras α-amino-phényl-alcoyle inférieur comme la D-(-)-phénylglycine ou la D-(-)-p-hydroxyphénylglycine, l'acide 2-phényl-2-alcoxy inférieur-iminoacétique comme l'acide 2-phényl-2-méthoxyiminoacétique, les acides gras thiényl-alcoyle inférieur comme l'acide 2-thiénylacétique, l'acide thiazol-acétique comme l'acide 2-aminothiazole-4-ylacétique, l'acide 2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétique, l'acide 2-(2-chloroacétamide-thiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétique, les acides gras diphényl-alcoyle inférieur comme l'acide diphénylacétique, les acides gras α-phénylthiophényl-alcoyle inférieur comme l'acide α-phénylthio-phénylacétique, et les acides gras α-phénylsulfonylphényl-alcoyle inférieur comme l'acide α-phénylsulfonyl-phénylacétique. Les groupes fonctionnels dans ces molécules d'acide carboxylique comme les groupes amino ou hydroxyle sont de préférence préalablement protégés.

Comme exemples des dérivés réactifs ci-dessus on peut citer les halogénures d'acide, les anhydrides d'acide, les anhydrides mixtes ou les esters activés comme le p-nitrophénylester, le p-nitrophénylthioester, le cyanométhyl-ester, le N-hydroxysuccinimidester ou le N-hydroxyphtalimide-ester. On peut utiliser d'autres réactifs acylants généralement connus. La condensation directe de l'acide carboxylique peut également s'effectuer avec un réactif de condensation, par exemple un carbodiimide comme le N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide (DCC), le N,N'-bis(p-diméthylaminophényl)-carbodiimide, le N-cyclohexyl-N'-2(morpholyl-4-éthyl)carbodiimide, ou le N-éthyl-N'-diméthylaminopropyl-carbodiimide, un N,N'-carbonyldiimidazole comme le 1,1'-carbonyl-diimidazole ou le 1,1'-thiocarbonyl-diimidazole et un diéthylester d'acide azodicarboxylique/triphénylphosphine.

La réaction d'acylation peut être conduite dans un solvant non protonique. Comme exemples de solvants non

protoniques on peut citer le dichlorométhane, le chloroforme, le dichloroéthane, le tétrahydrofuranne, le dioxanne ou le benzène. La réaction se déroule à la température ambiante et il n'est pas nécessaire de refroidir ou de chauffer à moins que la vitesse de réaction ne soit lente ou rapide. La réaction peut être mise en évidence par CCM sur gel de silice, et se termine par observation de la disparition du produit de départ [2]. A la réaction d'acylation ci-dessus, s'il se forme un acide, il est préférable d'ajouter au préalable une base organique tertiaire comme la triéthylamine, le pyridine, la picoline, la collidine, la quinoléine, la N-méthylmorpholine, la tribenzylamine ou la diméthylamine.

On peut effectuer l'isolement du composé, obtenu par l'acylation ci-dessus, de formule



[4]

où R_1 , R_3 , R_4 , X, A et n ont les mêmes significations que ci-dessus, en ajoutant de l'eau au mélange réactionnel et en extrayant avec un solvant organique non miscible à l'eau comme le chloroforme, le dichloroéthane, la méthyl-isobutyl-cétone, l'acétate d'éthyle cu l'acétate de butyle, à un pH

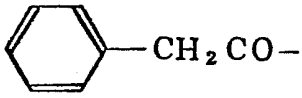
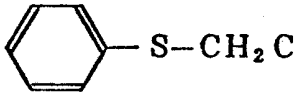
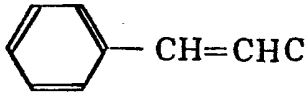
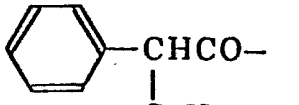
alcalin allant de 8 à 9,5. On peut poursuivre la purification par chromatographie sur colonne.

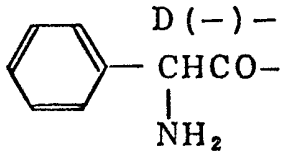
L'enlèvement du groupe protecteur de groupe hydroxyle en positions 2' et 4', ou en position 2',du produit [4] , en particulier le groupe acétyle, s'effectue en chauffant dans un alcool inférieur contenant éventuellement de l'eau. Comme exemples d'alcool inférieur on peut citer le méthanol ou l'éthanol. La réaction peut être mise en évidence par CCM sur gel de silice et se termine par vérification de la disparition du produit [4].

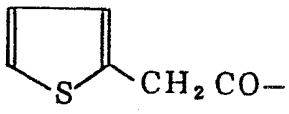
Le groupe protecteur dans le produit [4] peut être retiré par un procédé connu s'il en existe. L'enlèvement du produit du mélange réactionnel [1] peut s'effectuer en enlevant par distillation l'alcanol inférieur, et en extrayant avec un solvant organique non miscible à l'eau comme le chloroforme, le dichloroéthane, la méthylisobutylcétone, l'acétate d'étyle ou l'acétate de butyle, à un pH alcalin allant de 8 à 9,5. On peut poursuivre la purification par chromatographie en utilisant du gel de silice, de l'alumine active ou un agent d'adsorption.

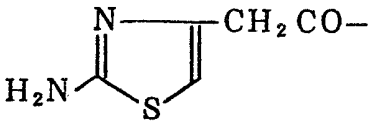
Le tableau suivant donne la concentration minimale inhibitrice (CMI) (µg/ml) du produit [1] de l'invention. Les numéros du tableau ont la signification suivante

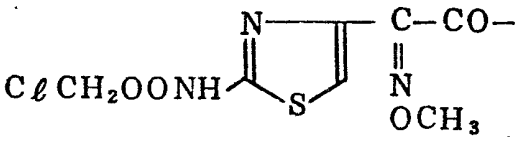
$$R_1 - (X)_n - A - CO - R_2$$

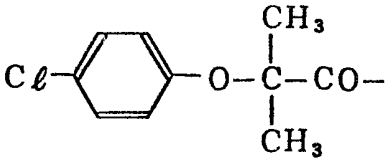
1		$-CH_2CO-$	OH
2		$-S-CH_2CO-$	OH
3		$-CH=CHCO-$	OH
4		$-CHCO-$ $\vert$ C_2H_5	OH

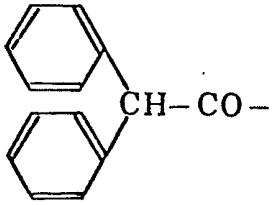
5  OH

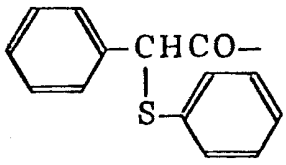
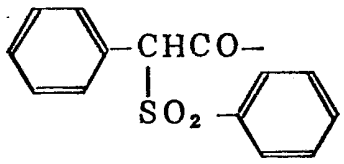
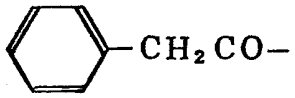
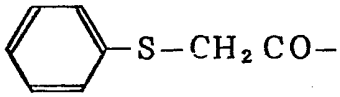
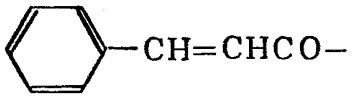
6  OH

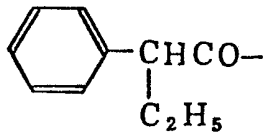
7  OH

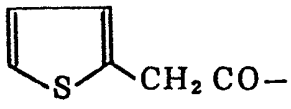
8  OH

9  OH

10  OH

11		OH
12		OH
13		H
14		H
15		H

16  H

17  H

EM: érythromycine, TS: tyrosine.

* : bactéries du groupe A résistant aux macrolides (isolats cliniques de souches résistant à l'érythromycine, à l'oléandomycine, et aux antibiotiques macrolides à 16 chaînons).

Echantillon / Organismes exp.	1	2	3	4	5	6	7	8	E M	T S
Staph. aureus ATCC 6538p	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	0,4	0,1	0,1	0,8
Staph. aureus MS353	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,4	0,2	0,1	0,8
Staph. aureus MS353 AO*	> 100	> 100	50	25	> 100	> 100	> 50	12,5	> 100	> 100
Staph. aureus 012.7*	> 100	> 100	50	100	> 100	> 100	> 50	25	> 100	> 100
Staph. epidermidis ap — al — 1	≤ 0,05	≤ 0,05	≤0,05	≤0,05	0,1	≤ 0,05	0,2	0,2	0,1	0,4
Strept.pyogenes N.Y.5*	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1
" " 1022	> 100	> 100	25	50	> 100	> 100	50	50	50	25
" faecalis 1501	≤ 0,05	≤ 0,05	0,4	0,1	0,2	≤ 0,05	0,1	0,4	0,2	1,6
" agalactiae 1020	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,4
Sarcina lutea ATCC 9341	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05
Corynebact. diphtheriae P.W.8	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,025	≤ 0,05	≤ 0,05	≤ 0,05

Bacillus subtilis ATCC 6633	≤ 0,05	≤ 0,05	0,1	≤ 0,05	0,2	≤ 0,05	0,4	≤ 0,05	≤ 0,05	0,2
E. coli NIHJ-JC2	25	25	> 100	50	100	50	> 50	> 100	50	> 100
Salm. typhosa H 901	50	50	> 100	100	100	50	> 50	> 100	50	> 100
Kleb. pneu moniae ATCC 10031	1,6	1,6	3,1	3,1	3,1	6,3	6,3	12,5	6,3	100
Shigella sonnei E 33	25	25	> 100	25	50	50	> 50	> 100	50	> 100
Proteus vul garis O X 19	3,1	3,1	25	6,3	12,5	25	25	25	25	> 100
Pseud. aeruginosa IAM 1095	12,5	12,5	> 100	12,5	50	100	50	50	100	> 100

Organismes expérimentaux \ Echantillon	9	10	11	12	EM	TS
Staphylococcus aureus ATCC 6538p	≦0,05	0,1	0,1	0,1	0,1	0,8
〃 〃 MS 353	0,1	0,1	0,2	0,2	0,1	0,8
〃 〃 MS 353 AO *	25	25	25	>100	>100	>100
〃 〃 0127 *	50	25	50	>100	>100	>100
〃 epidermidis ap-al-1	≦0,05	≦0,05	0,1	≦0,05	0,1	0,4
Streptococcus pyogenes N.Y.5	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	0,1
〃 〃 1022 *	25	6,3	25	100	>100	>100
〃 faecalis 1501	0,1	0,1	0,4	0,1	0,2	1,6
〃 agalactiae 1020	≦0,05	≦0,05	0,1	≦0,05	≦0,05	0,4
Sarcina lutea ATCC 9341	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05
Corynebacterium diphtheriae P.W.8	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05
Bacillus subtilis ATCC 6633	0,1	0,1	0,1	0,1	≦0,05	0,2
Escherichia coli NIHJ—JC2	50	>100	50	>100	50	>100
Salmonella typhosa H901	>100	>100	100	>100	50	>100
Klebsiella pneumoniae ATCC 10031	3,1	25	25	25	6,3	100
Shigella sonnei E33	50	>100	50	100	50	>100
Proteus vulgaris OX/9	12,5	6,3	12,5	25	25	>100
Pseudomonas aeruginosa IAM 1095	50	>100	>100	100	100	>100

Organismes expérimentaux \ Echantillon	13	14	15	16	17	E M	T S
Staphylococcus aureus ATCC6538P	≦0,05	≦0,05	0,1	≦0,05	≦0,05	0,1	0,8
〃 〃 MS353	0,1	≦0,05	0,2	≦0,05	≦0,05	0,1	0,8
〃 〃 MS353AO※	>100	100	25	50	>100	>100	>100
〃 〃 0127	>100	>100	25	100	>100	>100	>100
〃 epidermidis ap-al-1	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	0,1	0,4
Streptococcus pyoqenes N.Y.5	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	0,1
〃 〃 1022※	>100	>100	100	50	>100	>100	>100
〃 faecalis 1501	≦0,05	≦0,05	0,2	≦0,05	≦0,05	0,2	1,6
〃 agalactiae 1020	≦0,05	≦0,05	0,1	≦0,05	≦0,05	≦0,05	0,4
Sarcina lutea ATCC9341	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05
Corynebacterium diphtheriae P.W.8	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05	≦0,05
Bacillus subtilis ATCC6633	≦0,05	≦0,05	0,1	≦0,05	≦0,05	≦0,05	0,2
Escherichia coli NIHJ-JC2	25	12,5	>100	25	12,5	50	>100
Salmonella typhosa H901	25	25	>100	50	25	50	>100
Klebsiella pneumoniae ATCC1003	6,3	1,6	100	1,6	0,8	6,3	100
Shigella sonnei E33	12,5	12,5	>100	25	12,5	50	>100
Proteus vulgaris OX19	6,3	6,3	12,5	6,3	3,1	25	>100
Pseudomonas aeruginosa IAM1095	100	50	>100	50	50	100	>100

Les exemples suivants précisent l'invention.

Les Rf dans les exemples sont mesurés par CCM en utilisant les supports et agents de développement suivants, sauf indications contraires.

Support: Merck, DC-Fertigplatten Kieselgel 60 F 254, Art 5715.

Agent de développement:

a: benzène - acétone (3 : 1)

b: chloroforme - méthanol (5 : 1)

c: chloroforme - méthanol -ammoniaque concentrée (150 : 10 : 1)

d: chloroforme - méthanol -ammonique concentrée (100 : 10 : 1).

Exemple 1

2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine

On ajoute de l'anhydre acétique (16,73 ml, excès 5 fois molaire) à de la 23-démycinosyldesmycosine (21,21 g, 35,5 mM) dissoute dans le dichlorométhane (105 ml) et on agite à la température ambiante pendant 1 h ½. On verse le mélange réactionnel dans de l'ammoniaque diluée (400 ml) et on extrait deux fois avec du chloroforme (300 ml). On déshydrate la couche de chloroforme avec du sulfate de magnésium anhydre, et on concentre sous vide pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (24,01 g, rendement: 99,3%).

CCM: Rf_a = 0,32 (23-démycinosyldesmycosine Rf_c = 0,13).

Exemple 2

23-O-(2-thiénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine)

On ajoute du N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (DCC, 84,7 mg, excès 1,4 molaire) dissous dans le dichlorométhane (1 ml) à de la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg, 0,2934 mM) et de l'acide 2-thiénylacétique (62,5 mg, excès 1,5 molaire) dissous dans le dichlorométhane (1 ml) en refroidissant à 0°C, et on agite à la température ambiante pendant 15 h. On retire les fractions insolubles par

filtration, et on ajoute le filtrat à de l'ammoniaque diluée (5 ml) et on extrait 3 fois avec du chloroforme (20 ml). On déshydrate la couche de chloroforme avec du sulfate de magnésium anhydre et on concentre sous vide. On purifie le résidu par CCM de recueil sur gel de silice (agent de développement: benzène-acétone 3:1). On recueille les fractions présentant un Rf_a = 0,55 et on extrait avec du chloroforme-méthanol (2:1). On sèche l'éluat sous vide pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-(2-thiénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine (100 mg, rendement: 42,3%).

CCM : Rf_a = 0,55.

On dissout le produit ci-dessus (89 mg) dans le méthanol (5 ml) et on agite à 55°C pendant 5 h. On enlève le méthanol par distillation sous vide, et on lave avec de l'ammoniaque diluée le résidu dissous dans le chloroforme (20 ml). On extrait la couche aqueuse avec du chloroforme (20 ml). On déshydrate la couche de chloroforme combinée avec du sulfate de magnésium anhydre et on sèche sous vide pour obtenir la 23-O-(2-thiénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine (65 mg, rendement: 82%).

CCM : Rf_b = 0,33, Rf_c = 0,38

RMN (100 MHz , CDCl$_3$) δ ppm ; 1,76 (s. , 3 H , $C_{12}-CH_3$), 2,50 (s., 6 H , $-N(CH_3)_2$), 3,84 (s., 2 H , thiényl $-\underline{CH_2}-$), 4,15 ~ 4,20 (m., 2 H , 23 $-CH_2-$), 4,26 (d., 1 H , 1' $-H$), 4,95 (d.t., 1 H , 15 $-H$), 5,74 (d., 1 H , 13 $-H$, J = 8,6 Hz), 6,28 (d., 1 H , 10 $-H$; J = 15,7 Hz), 6,95 (m., 2 H , noyau thiophène 3 , 4 $-H$), 7,24 (m., 1 H , noyau thiophène 5 $-H$), 7,26 (d., 1 H , 11 $-H$), 9,71 (s., 1 H, CHO)

Exemple 3

23-O-phénylacétyl-23-démycinosyldesmycosine

On dissout dans le dichlorométhane (1 ml) de la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg, 0,2934 mM), de l'acide phénylacétique (39,9 mg, équimolaire) et de la 4-diméthylaminopyridine (3,6 mg, excès 0,1 molaire). On y ajoute à 0°C une solution dans le dichlorométhane (1 ml) de DCC (60,4 mg, équimolaire), et on agite à la température ambiante pendant 23 h. On retire par filtration les fractions insolubles, et on ajoute le filtrat à de l'ammoniaque diluée (5 ml), puis on extrait 3 fois avec du chloroforme (20 ml). On sèche

la couche de chloroforme avec du sulfate de magnésium anhydre, et on concentre sous vide. On purifie le résidu par CCM de recueil sur gel de silice (agent de développement: benzène-chloroforme 3:1). On détache les fractions présentant un Rf_a = 0,55 et on les extrait avec du chloroforme-méthanol (2:1). On sèche l'extrait sous vide pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-phénylacétyl-23-démycinosyldesmycosine (186 mg, rendement: 79,2%).

CCM: Rf_a = 0,55.

On dissout le produit ci-dessus (166 mg) dans le méthanol (5 ml) et on agite à 55°C pendant 5 h. On retire le méthanol sous vide, et on lave avec de l'ammoniaque diluée le résidu dissous dans le chloroforme (20 ml). On extrait la couche aqueuse avec du chloroforme (20 ml). On déshydrate la couche de chloroforme réunie avec du sulfate de magnésium anhydre et on sèche pour obtenir la 23-O-phényl-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (122 mg, rendement: 82%).

CCM ; Rfb = 0,33 , Rfc = 0,36

RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm ; 1,72 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2,50 (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 3,62 (s., 2H, phényl $-\underline{CH_2}-$), 4,15 (m., 2H, 23 $-CH_2$), 4,26 (d., 1H, 1'- H), 4,90 (d. t., 1H, 15 - H), 5,70 (d., 1H, 13 - H, J = 9,6 Hz), 6,26 (d., 1H, 10 - H, J = 15,7 Hz), 7,24 (d., 1H, 11 - H), 7,28 (s., 5H, proton phénylique), 9,71 (s., 1H, CHO)

SM (CI) ; 716 (MH^+), 698 ($MH^+ - H_2O$), 598, 192, 174, 137

Exemple 4

23-O-phénylthioacétyl-23-démycinosyldesmycosine

Dans l'exemple 3 on remplace l'acide phénylacétique (39,9 mg) par l'acide phénylthioacétique (49,3 mg) pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-phénylthioacétyl-23-démycinosyldesmycosine (84 mg, rendement: 36,7%) (Rf_a = 0,55).

On soumet le produit ci-dessus (76 mg) à une dédiacétylation selon l'exemple 2, pour obtenir la 23-O-phénylthioacétyl-23-démycinosyldesmycosine (39 mg, rendement: 55%).

CCM ; $R_{fb} = 0,32$, $R_{fc} = 0,35$

RMN (100 MHz , $CDCl_3$) δ ppm ; 1,76 (s., 3 H , $C_{12}-CH_3$), 2,50 (s., 6 H , $-N(CH_3)_2$), 3,65 (s., 2 H , $-CO-\underline{CH_2}-S-$), 4,0 ~ 4,4 (m., 3 H , 2_3-CH_2- , $1'-H$), 4,90 (t.d., 1 H , 1_5-H), 5,65 (d., 1 H , 1_3-H , J = 10 Hz), 6,26 (d., 1 H , 1_0-H , J = 15,7 Hz), 7,23 (d., 1 H , 1_1-H), 7,26 (d., 5 H , proton phénylique), 9,71 (s., 1 H , CHO)

Exemple 5

23-O-(2-aminothiazole-4-yl)acétyl-23-démycinosyldesmycosine

Dans l'exemple 3, on remplace l'acide phénylacétique (39,9 mg) par l'acide 2-tritylamino-thiazole-4-acétique (117 mg) et on fait réagir pendant 15 h pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-(2-tritylamino-thiazole-4-yl)-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (263 mg, rendement: 84,3%). On déacétyle ledit composé selon l'exemple 4 pour obtenir la 23-O-(2-tritylamino-thiazole-4-yl)-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg, rendement: 84%).

On ajoute le composé ci-dessus (163 mg) à de l'acide acétique à 75% (3 ml) et on agite à 50°C pendant 50 Minutes. On extrait avec du chloroforme (100 ml) le mélange réactionnel, ajusté à pH 8-9 par de l'ammoniac à 7%.

On lave la couche de chloroforme avec de l'eau, on sèche avec du sulfate de magnésium anhydre et on concentre sous vide. On purifie le résidu par CCM de recueil sur gel de silice (agent de développement: chloroforme-méthanol 5:1). On détache la bande présentant un Rf_b = 0,18, Rf_c = 0,14 et on extrait avec du chloroforme-méthanol (2:1).

On sèche l'extrait sous vide pour obtenir la 23-O-(2-amino-thiazole-4-yl)acétyl-23-démycinosyldesmycosine (19 mg, 15,5%).

CCM ; $Rf_b = 0,18$ 、 $Rf_c = 0,14$

RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm ; 1,77 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2,57 (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 3,58 (s., 2H, thiazole $-\underline{CH_2}-$), 4,1 ~ 4,4 (m., 3H, 2 $3-CH_2-$, $1'-H$), 4,99 (d.t., 1H, 1 $5-H$), 5,4 ~ 5,6 (l.s., 2H, NH_2)、5,76 (d., 1H, 13-H), 6,26 (d., 1H, 10-H), 6,32 (s., 1H, noyau thiazole 5-H), 7,30 (d., 1H, 11-H, J = 15,7), 9,72 (s., 1H, CHO)

On purifie la 23-O-(2-tritylamino)-thiazole-4-yl)-acétyl-23-démycinosyldesmycosine ci-dessus (50 mg) par CCM de recueil sur gel de silice (agent de développement: chloroforme-méthanol 5:1). On recueille la bande présentant un Rf_b = 0,39 et un Rf_c = 0,38 et on extrait avec du chloroforme-méthanol (2:1). On sèche l'extrait sous vide pour obtenir un produit

mousseux jaune pâle (38 mg).

RMN (100 MHz, CDCℓ3) δ ppm ; 1,78 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2,66 (s., 6H, $N(CH_3)_2$), 3,54 (s., 2H, thiazole $-\underline{CH_2}-$), 4,1 ~ 4,4 (m., 3H, 23 $-CH_2-$, 1'-H), 4,95 (t.d., 1H, 15 -H), 5,77 (d., 1H, 13 -H), 6,19 (s., 1H, noyau thiazole 5 -H), 6,26 (d., 1H, 10 -H), 7,29 (d., 1H, 11 -H), 7,29 (s., 15H, proton triphénylique), ~ 7,30 (s., 1H, NH), 9,68 (s., 1H, CHO)

Exemple 6

23-O-cinnamoyl-23-démycinosyldesmycosine

On dissout dans du dichlorométhane (4 ml) de la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg, 0,2934 mM), de l'acide trans-cinnamique (43,4 mg, équimolaire) et de la 4-diméthylaminopyridine (3,6 mg, excès 0,1 molaire). On y ajoute à 0°C une solution dans le dichlorométhane (1 ml) de DCC (60,4 mg, équimolaire) et on agite à la température ambiante pendant 15 h.

On traite le mélange réactionnel comme dans l'exemple 2 pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-cinnamoyl-23-démycinosyldesmycosine (187 mg, rendement: 78,5%) (Rf_a = 0,55). On déacétyle ledit produit (182 mg) selon le procédé de l'exemple 3 pour obtenir la 23-O-cinnamoyl-23-démycinosyldesmycosine (140 mg, rendement: 86%).

CCM ; Rf_b = 0,39 , Rf_c = 0,38

RMN (100 MHz , $CDCl_3$) δ ppm : 1,83 (s., 3H , $C_{12}-CH_3$), 2,51 (s., 6H , $-N(CH_3)_2$), 4,2 ~ 4,4 (m., 3H , 23 $-CH_2-$, 1'$-$H), 5,02 (d.t., 1H , 15$-$H), 5,86 (d., 1H , 13$-$H), 6,30 (d., 1H , 10$-$H), 6,43 (d., 1H , 12$-$H), 7,12 (d., 1H , C=CH$-$), 7,42 (m., 5H , proton phénylique), 7,70 (d., 1H , phényl $-CH=$), 9,70 (s., 1H , CHO)

(CI) ; 728 (MH^+), 710 ($MH^+ - H_2O$), 598, 537, 519, 192, 174, 149

Exemple 7

23-O-[D(-)-α-amino-phénylacétyl]-23-démycinosyldesmycosine

On ajoute à 0°C une solution dans le dichlorométhane (1 ml) de DCC (60,4 mg, équimolaire) à de la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg, 0,2934 mM), de la N-t-butoxycarbonyl-D-(-)-phénylglycine (74 mg, équimolaire) et de la 4-diméthylamino-pyridine (3,6 mg, excès 0,1 molaire) dissoute dans le dichlorométhane (2 ml), et on agite pendant 90 minutes. On traite le mélange réactionnel comme dans l'exemple 3 pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-[D(-)-α-t-butoxycarbonylamino-phénylacétyl]-23-démycinosyl-desmycosine (281 mg, rendement: 95,2%).

On dédiacétyle le produit ci-dessus (276 mg) selon l'exemple 3 pour obtenir la 23-O-[D(1)-α-t-butoxycarbonyl-amino-phénylacétyl]-23-démycinosyl-desmycosine (210 mg, rendement: 84%).

On ajoute de l'acide trifluoroacétique (1 ml) au produit ci-dessus (210 mg) et on agite à la température ambiante pendant 30 Minutes. On ajuste le mélange réactionnel à pH 8-9 avec de l'ammoniaque à 7%, et on extrait avec du chloroforme (100 ml). On lave la couche de chloroforme avec de l'eau, on sèche avec du sulfate de magnésium anhydre, puis on concentre sous vide.

On purifie le résidu par CCM de recueil sur gel de silice (agent de développement: chloroforme-méthanol 5:1).

On recueille la bande présentant un Rf_b = 0,13 et un Rf_c = 0,34 et on extrait avec du chloroforme-méthanol (2:1).

On sèche l'extrait sous vide pour obtenir la 23-O-[D(-)-α-amino-phénylacétyl]-23-démycinosyldesmycosine (144 mg, rendement: 78%).

CCM ; Rf_b = 0,13 , Rf_c = 0,34

RMN (100 MHz , $CDCl_3$) δ ppm ; 1,84 (s., 3H , $C_{12}-CH_3$), 2,52 (s., 6H , $N(CH_3)_2$), 4,5 ~ 5,2 (m., 3H , 15-H , NH_2), 4,77 (s., 1H , $\underline{CH}-NH_2$), 6,05 (d., 1H , 13-H , J = 10 Hz), 6,31 (d., 1H , 10-H , J = 15,4 Hz), 7,30 (m., 5H , proton phénylique), 7,68 (s., 1H , CHO), 7,82 (d., 1H , 11-H)

SM (CI) ; MH^+ non obs., 192 , 174 , 156 , 137

Exemple 8

23-O-(α-phénylbutyryl)-23-démycinosyldesmycosine

On dissout dans du dichlorométhane (2 ml) de la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg, 0,2934 mM), de l'acide α-phénylbutyrique (48,2 mg, équimolaire) et de la 4-diméthylaminopyridine (3,6 mg, excès 0,1 molaire).

On y ajoute à 0°C une solution dans le dichlorométhane (1 ml) de DCC (60,4 mg, équimolaire) et on agite pendant 45 minutes.

On traite le mélange réactionnel comme dans l'exemple 3 pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-(α-phénylbutyryl)-23-démycinosyldesmycosine (189 mg, rendement: 77,8%).

On dé-diacétyle ledit produit par le même procédé que dans l'exemple 3 pour obtenir la 23-O-(α-phénylbutyryl)-23-démycinosyldesmycosine (133 mg, rendement: 78%).

CCM ; R_{fb} = 0,29, R_{fc} = 0,41

RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm ; 1,65, 1,71 (chaq. s., 3 H, $C_{12}-CH_3$), 2,55 (s., 6 H, $-N(CH_3)_2$), 4,12 (d., 2 H, $23-CH_2-$), 4,27 (d., 1 H, 1'-H), 4,86 (m., 1 H, 15-H), 5,58, 5,69 (chaq. d., 1 H, 13-H), 6,23, 6,25 (chaq. d., 1 H, 10-H, J = 15,7 Hz), 7,15, 7,22 (chaq. d., 1 H, 11-H), 7,28 (s., 5 H, proton phénylique), 9,70 (s., 1 H, CHO)

SM (CI) ; 744 (MH^+), 726 ($MH^+ - H_2O$), 553, 535, 192, 174, 1

Exemple 9

23-O-[2-(2-chloroacétamide-thiazole-4-yl)-2-méthoxyimino-acétyl]-23-démycinosyldesmycosine

On dissout dans le dichlorométhane (10 ml) de la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (500 mg), de l'acide 2-(2-chloroacétamido-thiazole-4-yl)-2-méthoxyimino-acétique (203,8 mg) et de la 4-diméthylaminopyridine (9 mg).

On y ajoute goutte à goutte une solution dans le dichlorométhane (3 ml) de DCC (151 mg). On retire les fractions insolubles par filtration, et on ajoute le filtrat à de l'ammoniaque diluée (20 ml), puis on extrait 3 fois avec du chloroforme. On fait passer la couche de chloroforme à travers du papier-filtre Whatman 1PS et on sèche sous vide pour obtenir une substance mousseuse blanche (800 mg). On dissout la substance dans une faible quantité de chloroforme et on l'introduit dans une colonne (2 x 20 cm) de gel de silice (20 g), puis on élue avec du chloroforme. On recueille les fractions présentant un Rf_a = 0,46 dans la CCM et on sèche sous vide pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-[2-(chloroacétamido-thiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]-23-démycinosyldesmycosine mousseuse blanche (322 mg). On agite le produit dissous dans le méthanol (5 ml) à 55°C pendant 2 h ½. On retire le méthanol sous vide pour obtenir une substance mousseuse blanche (286 mg) que l'on purifie par CCM sur gel de silice (agent de développement: chloroforme-méthanol-ammoniaque concentrée 10:1:0,1). On détache la bande présentant un Rf_d = 0,27 et on l'extrait avec du chloroforme-méthanol (3:1). On sèche l'extrait sous vide pour obtenir la 23-O-[2-(2-chloroacétamido-thiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]-23-démycinosyldesmycosine (167 mg). On purifie plus avant ladite substance (51 mg) par CCM sur gel de silice (agent de développement: chloroforme-méthanol 4:1). On recueille la bande présentant un Rf_d = 0,31, on extrait avec du chloroforme-méthanol (3:1), et on sèche sous vide pour obtenir une substance mousseuse jaunâtre pâle purifiée (19 mg).

RMN (100 MHz, CDCℓ3) δ ppm ; 1,82 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2,61 (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 4,02 (s., 3H, OCH_3), 4,32 (s., 2H, $-CH_2Cℓ$), 4,6 ~ 5,0 (m, 3H, 1'-H, 23-CH_2-), 5,25 (t.d., 1H, 15-H), 5,97 (d., 1H, 13-H), 6,29 (d., 1H, 10-H), 7,30 (d., 1H, 11-H), 7,37 (s., 1H, noyau thiazole 5-H), 9,68 (s., 1H, CHO)

Exemple 10

23-O-[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]-23-démycinosyldesmycosine

On dissout dans l'éthanol (5 ml) de la 23-O-[2-(2-chloroacétamido-thiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]-23-démycinosyldesmyccsine (116 mg, 0,1354 mM), de la thiourée (21 mg, excès 2 fois molaire) et de l'acétate de sodium trihydraté (36,4 mg, Excès 2 fois molaire) et on agite à la température ambiante pendant 26 h. On ajuste le mélange réactionnel à pH 8-9 en ajoutant de l'ammoniaque diluée, et on extrait 3 fois avec du chloroforme. On fait passer la couche de chloroforme à travers du papier-filtre Whatman 1PS (marque déposée), et on sèche sous vide pour obtenir une poudre blanche (85 mg) que l'on purifie par CCM sur gel de silice (agent de développement: chloroforme-méthanol 3:1). On détache la bande présentant un Rf_d = 0,47 et on l'extrait avec du chloroforme-méthanol (3:1). On fait passer l'extrait à travers du papier-filtre

Whatman 1PS et on sèche sous vide pour obtenir la 23-O-[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]-23-démycinosyldesmycosine (45 mg).

CCM ; Rf_d = 0,47

RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm ; 1,80 (s., 3H), 2,54 (s., 6H), 4,00 (s., 3H), 4,25 (d., 1H, 1'—H), 4,46 (d., 2H, 23—CH_2—), 5,07 (t.d., 1H), 5,47 (larg.s., 2H, NH_2), 5,97 (d., 1H), 6,29 (d., 1H), 6,80 (s., 1H), 7,34 (d., 1H), 9,70 (s., 1H)

SM (CI) ; MH^+ non obs., 192, 174, 126

Exemple 11

23-O-(2-phényl-2-méthoxyiminoacétyl)-23-démycinosyldesmycosine

On dissout dans le dichlorométhane (4 ml) de la 2',4'-dé-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg, 0,2034 mM), de l'acide 2-phényl-2-méthoxyimino-acétique (52,5 mg, équimolaire) et de la 4-diméthylaminopyridine (excès 0,1 molaire). On y ajoute une solution dans le dichlorométhane (1 ml) de DCC (60,4 mg, équimolaire) et on agite à la température ambiante pendant 26 h. On retire les fractions insolubles par filtration, et on ajoute le filtrat à de l'ammoniaque diluée (5 ml), puis on extrait 3 fois avec du chloroforme (20 ml).

On fait passer la couche de chloroforme à travers du papier-filtre Whatman 1PS et on concentre sous vide. On introduit le résidu dans une colonne (4 x 3 cm), et on élue avec du chloroforme (200 ml) et du chloroforme-méthanol (200:1) dans cet ordre. On recueille les fractions présentant un Rf_a = 0,40 et on sèche sous vide pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-(2-phényl-2-méthoxyiminoacétyl)-23-démycinosyldesmycosine (240 mg). On agite à 55°C pendant 2 h la substance dissoute dans le méthanol (5 ml), et on enlève le méthanol par distillation. On introduit le résidu dans une colonne (3,5 x 3 cm) de gel de silice (20 g), et on élue avec du chloroforme-méthanol (100:1) (200 ml), du chloroforme-méthanol (75:1) (150 ml), du chloroforme-méthanol (50:1) (100 ml), du chloroforme-méthanol (20:1) (260 ml), dans cet ordre. On recueille les fractions présentant un Rf_d = 0,48 et on concentre sous vide pour obtenir la 23-O-(2-phényl-2-méthoxyiminoacétyl)-23-démycinosyldesmycosine (81 mg, rendement: 36,4%).

RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 1,80 (s., 3 H, $C_{12}-CH_3$), 2,51 (s., 6 H, $-N(CH_3)_2$), 4,02 (s., 3 H, OCH_3), 4,25 (d., 1 H, 1'-H), 4,46 (m., 2 H, $23-CH_2-$), 5,00 (t d., 1 H, 15-H), 5,83 (d., 1 H, 13-H), 6,29 (d., 1 H, 10-H), 7,29 (d., 1 H, 11-H), 7,3 ~ 7,6 (m., 5 H, proton phénylique), 9,69 (s., 1 H, CHO)

SM (CI) ; 759 (MH^+), 741 ($MH^+ - H_2O$), 192, 180, 174

Exemple 12

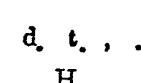
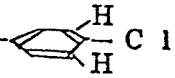
23-O-[α-(4-chlorophénoxy)-isobutyryl]-23-démycinosyldesmycosine

On dissout dans le dichlorométhane (2 ml) de la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg, 0,2934 mM), de l'acide α-(4-chlorophénoxy)-isobutyrique (63,0 mg) et de la 4-diméthylaminopyridine (3,6 mg). On y ajoute une solution dans le dichlorométhane (1 ml) de DCC (60,4 mg) et on agite à la température ambiante pendant 1 h. On filtre les fractions insolubles, et on ajoute le filtrat à de l'ammoniaque diluée (5 ml) et on extrait 3 fois avec du chloroforme (20 ml). On déshydrate la couche de chloroforme avec du sulfate de magnésium anhydre et on concentre sous vide. On purifie le résidu par CCM sur gel de silice (2 plaques de 20 x 20 cm, Merck, Art 5717) (agent de développement: benzène-acétone 3:1). On détache les bandes présentant un Rf_a = 0,52 et on extrait avec du chloroforme-méthanol (3:1). On sèche l'extrait sous vide pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-[α-4-chlorophénoxy)-isobutyryl]-23-démycinosyldesmycosine (199 mg).

CCM: Rf_a = 0,52.

On agite à 55°C pendant 4 h ½ le produit ci-dessus dissous dans le méthanol (5 ml). On enlève le méthanol par distillation sous vide et on dissout le résidu dans le chloroforme (20 ml). On déshydrate la couche de chloroforme combinée avec du sulfate de magnésium anhydre et on sèche sous vide pour obtenir la 23-O-[α-(4-chlorophénoxy)-isobutyl]-23-démycinosyldesmycosine (164 mg, rendement: 70,3%).

CCM ; $Rf_c = 0,23$

RMN (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm ; 1,58 (s., 6 H, $C(CH_3)_2$), 1,74 (s., 3 H, $C_{12}-CH_3$), 2,50 (s., 6 H, $-N(CH_3)_2$), 4,22 (d., 2 H, 23-CH_2-), 4,25 (d., 1 H, 1'-H), 4,85 (d.t., 1 H, 1 5-H), 5,68 (d.), 6,27 (d.), 6,74 (d.t., 2 H-O--Cl) 7,18 (d.t., Cl), 7,23 (d. 1 H, H_{13}), 9,70 (s., 1 H, CHO)

Exemple 13

23-O-diphénylacétyl-23-démycinosyldesmycosine

On dissout dans le dichlorométhane (1 ml) de la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg, 0,2934 mM), de l'acide diphénylacétique (62,2 mg) et de la 4-diméthylaminopyridine (3,6 mg, excès 0,1 molaire). On ajoute à 0°C une solution dans le dichlorométhane (1 ml) de DCC (60,4 mg, équimolaire) et on agite à la température ambiante pendant ½ h. On retire les fractions insolubles par filtration et on ajoute le filtrat à de l'ammoniaque diluée (5 ml) et on extrait 3 fois avec du chloroforme. On sèche la couche de chloroforme avec du sulfate de magnésium anhydre et on concentre sous vide. On purifie le résidu (environ 200 mg) par CCM sur gel de silice (agent de développement: benzène-acétone 3:1). On détache la bande présentant un Rf_a de 0,65 et un Rf_c de 0,92 et on extrait avec du chloroforme-méthanol(3:1). On sèche l'éluat sous vide pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-

diphénylacétyl-23-démycinosyldesmycosine (170 mg).
CCM: Rf_a = 0,65; Rf_c = 0,92.

On agite à 55°C pendant 3 h le produit ci-dessus dissous dans le méthanol (5 ml). On enlève le méthanol par distillation sous vide, et on lave avec de l'ammoniaque diluée le résidu dissous dans le chloroforme (20 ml). On extrait la couche aqueuse avec du chloroforme (20 ml). On déshydrate la couche de chloroforme combinée avec du sulfate de magnésium anhydre et on sèche sous vide pour obtenir la 23-O-diphénylacétyl-23-démycinosyldesmycosine (149 mg, rendement: 64,1%).
CCM: Rf_c = 0,31.

RMN (100MHz, $CDCl_3$) δ ppm ; 1,68 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2,51 (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 4,18~4,35 (m, 3H, 23-CH_2, 1'-H), 4,85 (d.t., 1H, 15-H), 5,02 (s., 1H, CH·Ph_2), 5,64 (d., 1H, 13-H), 6,24 (d., 1H, 10-H), 7,19 (d., 1H, 11-H), 7,28 (s., 10H, CPh_2), 9,71 (s., 1H, CHO)

SM ; 792 (MH^+), 774 ($MH^+ - 18$), 213, 192, 174

Exemple 14

23-O-(2-phénylthio-2-phénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine

Dans l'exemple 13, on remplace l'acide diphénylacétique (62,2 mg) par l'acide 2-phénylthio-2-phénylacétique (71,6 mg) pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-O-(2-phénylthio-2-phénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine (160 mg).

On dé-diacétyle ledit produit selon le procédé de l'exmeple 13 pour obtenir la 23-O-(2-phénylthio-2-phénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine (142 mg, rendement: 58,7%).

CCM ; Rf c = 0,3 /

RMN (/ 00 MHz, CDCl$_3$) δ ppm ; /,67 (s., 3H, $C_{12}-CH_3$), 2,5/ (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 4,/2 (m., 2H, 23 $-CH_2-$), 4,26 (d., /H, /'$-$H), 4,84 (d.t., /H, H_{15}), 4,9/ (s., /H, $-C_{ls}H-ph$), 5,54 (large. d., /H, /3 $-$H), 6,24 (d., /H, /0$-$H), 7,/4, 7,/8 (chaq. d., /H, //$-$H), 7,29 (d., /0H, proton phénylique), 9,7/ (s., /H, CHO)

SM ; 824 (MH^+), 806 ($MH^+ - /8$), 245, /92, /74

Exemple 15

23-O-(2-phénylsulfonyl-2-phénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine

On dissout dans le dichlorométhane (2 ml) de la 2',4'-di-O-acétyl-23-démycinosyldesmycosine (200 mg,0,2934 mM),

de l'acide 2-phénylsulfonyl-2-phénylacétique (81,0 mg) et de la 4-diméthylamino-pyridine (3,6 mg, excès 0,1 molaire). On y ajoute à 0°C une solution dans le dichlorométhane (1 ml) de DCC (60,4 mg, équimolaire), et on agite à la température ambiante pendant ½ h. On traite le mélange réactionnel par le même procédé que dans l'exemple 13 pour obtenir la 2',4'-di-O-acétyl-23-(2-phénylsulfonyl-2-phénylacétyl)-23-démycinosyl-desmycosine (190 mg).

On dé-diacétyle le produit ci-dessus selon le procédé de l'exemple 13 pour obtenir la 23-O-(2-phénylsulfonyl-2-phénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine (159 mg, rendement: 63,3%).

CCM ; Rfc = 0,29

RMN (100MHz, $CDCl_3$) δ ppm

; 1,72, 1,73 (chaq. s., 1H, $C_{12}-CH_3$), 2,50 (s., 6H, $-N(CH_3)_2$), 4,2 ~ 4,3 (m., 3H, 23-CH_2-, 1'-H), 4,84 (d. t., 1H, 5-H), 5,06, 5,07 (chaque s., 1H, CH-Ph), 5,63 (d., 1H, 13-H), 6,26 (d., 1H, 10-H), 7,21 (d., 1H, 11-H), 7,30 (m., 5H, , proton phénylique), 7,4 ~ 7,7 (m., 5H, SO_2-Ph), 9,70 (s., 1H, CHO)

SM ; MH^+ 233, 192, 174

Exemple 16

2'-O-acétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine

On dissout dans le dichlorométhane (20 ml) de la 23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine (3,35 g). On ajoute de l'anhydride acétique (1,36 ml, excès 2,5 molaire) en refroidissant avec de la glace , et on agite à la température ambiante pendant 2 h ½. On verse le mélange réactionnel dans de l'ammoniaque diluée, et on extrait avec du chloroforme après avoir vérifié le pH de la couche aqueuse à pH 8-9. On lave la couche de chloroforme avec de l'eau, on fait passer à travers du papier-filtre Whatman 1PS, et on concentre sous vide pour obtenir la 2'-O-acétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine mousseuse blanche (3,56 g, rendement: 99,1%).

C C M ; Rfd = 0,44

R M N (100 MHz, C D Cℓ_3) δ ppm ; 1,82 (s.), 2,08 (s., 3 H, OCOCH$_3$), 2,25 (s.), 3,74 (d.), 4,24 (d.), 4,75 (d.d., 1 H, 2'-H), 4,96 (d.t.), 5,88 (d.), 6,32 (d.), 7,34 (d.), 9,69 (s.)

Masse (C I) ; 624 (MH^+), 606 (MH^+ - 18), 582 (MH^+ - 42), 218, 200.

Exemple 17

23-O-(2-thiénylacétyl)-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine

On dissout dans le dichlorométhane (2 ml) de la 2'-O-acétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine (200 mg), de l'acide 2-thiénylacétique (45,5 mg, équimolaire) et de la 4-diméthylamino-pyridine (3,9 mg, excès 0,1 molaire). On y

ajoute à 0°C une solution dans le dichlorométhane (1 ml) de DCC (66,2 mg, équimolaire), et on agite à la température ambiante pendant 1 h. On retire les fractions insolubles par filtration et on ajuste le filtrat à pH 8-9 en ajoutant de l'ammoniaque diluée, puis on extrait 3 fois avec du chloroforme (20 ml). On fait passer la couche de chloroforme à travers du papier-filtre Whatman 1PS et on concentre sous vide. On purifie le résidu par CCM sur gel de silice (20 x 20 cm, 2 plaques, Merck, Art 5717) (agent de développement: chloroforme-méthanol-ammoniaque concentrée 100:10:1). On détache la bande présentant un Rf = 0,68 et on l'extrait avec du chloroforme-méthanol (3:1). On concentre l'extrait sous vide pour obtenir la 2'-O-acétyl-23-O-(2-thiénylacétyl)-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine (124 mg). On dissout ledit produit dans le méthanol (5 ml), on chauffe à 55°C pendant 5 h et on concentre sous vide. On ajuste le résidu à pH 8-9 en ajoutant de l'ammoniaque et on extrait avec du chloroforme. On fait passer la couche de chloroforme à travers du papier-filtre Whatman 1PS et on concentre sous vide pour obtenir la 23-O-(2-thiénylacétyl)-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine sous la forme d'une substance mousseuse blanche (82,0 mg; rendement: 36,2%).

CCM ; Rfc = 0,52

RMN (Fx - 100, $CDCl_3$) δ ppm ; 1,75 (s., 3 H, $C_{12}-CH_3$), 2,26 (s., 6 H, $-N(CH_3)_2$), 3,84 (s., 2 H. $-COCH_2$), 4,20 (d, 3 H. 1'-H et 23-CH_2, 4,93 (d.t., 1 H, 15-H), 5,75 (d., 1 H, 13-H), 6,30 (d., 1 H, 10-H), 6,94 (m., 2 H, noyau thiophène 3, 4-H), 7,21 (m., 1 H, noyau thiophène 5-H), 7,29 (d., 1 H, 11-H), 9,72 (s., 1 H, CHO)

Masse(CI) ; 706 (MH^+), 688 (MH^+-18), 176, 158, 143

Exemple 18

23-O-phénylacétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine

Dans l'exemple 17, on remplace l'acide 2-thiénylacétique (45,5 mg) par l'acide phénylacétique (43,6 mg) pour obtenir la 2'-O-acétyl-23-phénylacétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine (110 mg) (Rf_c = 0,71).

On désacétyle ledit produit selon l'exemple 17 pour obtenir la 23-O-phénylacétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine sous la forme d'une substance mousseuse blanche (75 mg, rendement: 33,4%).

CCM: Rf_c = 0.53

RMN (FX-100, $CDCl_3$) δppm: 1,72(s.), 2,26 (s.), 3,62 (s.), 4,17(m., 3H), 4,90(d.t.), 5,72(d.), 6,29(d.), 7,26(d.), 7,28 (s., 5H,proton phénylique), 9,73(s.).

Masse(CI): 700(MH^+), 682(MH^+-18), 176, 158, 137.

Exemple 19

23-O-phénylthioacétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine

Dans l'exemple 17, on remplace l'acide 2-thiényl-acétique (45,5 mg) par l'acide phénylthioacétique (53,9 mg) pour obtenir la 2'-O-acétyl-23-phénylthioacétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine (133 mg) présentant un Rf_c = 0,73. On désacétyle ledit composé selon l'exemple 17 pour obtenir la 23-O-phénylthioacétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine sous la forme d'une substance mousseuse blanche (81 mg, rendement: 34,5%).

CCM ; Rfc = 0,55

RMN (FX-100, $CDCl_3$) δppm ; 1,74 (s.), 2,26 (s.), 3,65 (s.), 4,19 (m.,3H), 4,87 (d.t.), 5,66 (d.) 6,29 (d.), 7,25 (d.), 7,31 (m.,5H, proton phénylique), 9,72 (s.)

Masse(CI) ; 732 (MH^+), 714 (MH^+-18), 176, 169, 158

Exemple 20

23-O-cinnamoyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmyccsine

Dans l'exemple 17, on remplace l'acide 2-thiényl-acétique (45,5 mg) par l'acide trans-cinnamique (47,4 mg) pour obtenir la 2'-O-acétyl-23-O-cinnamoyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine (200 mg). On disscut ledit ccmposé dans le méthanol (5 ml), on chauffe à 55°C pendant 3 h, et on concentre sous vide. On ajuste le résidu à pH 8-9 en ajoutant de l'ammoniaque diluée et on extrait avec du chloroforme. On fait passer la couche de chloroforme à travers Whatman 1PS et on concentre sous vide pour obtenir la 23-O-cinnamoyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine sous la forme d'une substance mcusseuse blanche (139 mg, rendement: 60,8%).

C C M ; Rfc = 0,54

R M N (F X − 100, C D C ℓ_3) δ ppm ; 1,82 (s.), 2,26 (s.), 4,17 ~ 4,32 (m., 3 H), 5,00 (d.t.), 5,89 (d.), 6,32 (d) 6,43 (d), 7,34 (d), 7,42 (m., 5 H, proton phénylique), 7,70 (d., 1 H, C H − Ph), 9,72 (s.)

Masse(C I) ; 712 (MH^+), 694 (MH^+ − 18), 176, 158, 149

Exemple 21

23-O-(α-phénylbutyryl)-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine

Dans l'exemple 17, on remplace l'acide 2-thiényl-acétique (45,5 mg) par l'acide α-phénylbutyrique (52,6 mg) pour obtenir la 2'-O-acétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine (200 mg) (Rf_c = 0,76). On désacétyle ladite substance selon l'exemple 20 pour obtenir la 23-O-(α-phénylbutyryl)-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine sous la forme d'une substance mousseuse blanche (159 mg, rendement: 68,1%).

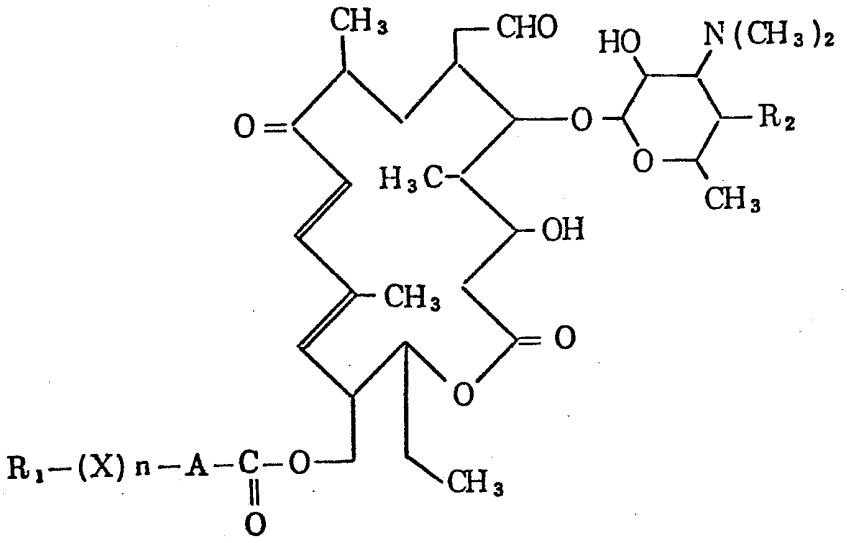
C C M ; Rfc = 0,49

R M N (F X - 1 0 0, C D C ℓ_3) δ ppm ; 1, 6 5, 1, 7 0 (chaq. s.) 2, 2 7 (s.) , 4, 1 0 ~ 4, 2 8 (m ., 3 H) , 4, 8 4 (d. t.) , 5, 6 6 、 5, 7 2 (chaq. d.), 6, 2 6 、 6, 2 8 (chaq. d.) , 7, 2 0 、 7, 2 5 (chaq. d.), 7, 2 8. (s ., 5 H , proton phénylique) , 9, 7 3 (s.)

Masse (C I) ; 7, 2 8 (MH^+) , 7, 1 0 (M H^+ - 1 8) , 1 7 6 , 1 5 8

REVENDICATIONS

1. Composé de formule



où R_1 est un groupe phényle, thiényle ou thiazolyle éventuellement substitué, A est un groupe alcoylène inférieur, alcénylène inférieur ou alcoylène inférieur, éventuellement substitué par un alcoyle inférieur, un amino, un alcoxyimino inférieur ou un groupe phényl-Z éventuellement substitué, Z est une liaison simple, un groupe -S- ou $-SO_2$, R_2 est un atome d'hydrogène et n = 0 ou 1, ou un de ses sels non toxiques.

2. Composé selon la revendication 1 où ledit composé est un composé choisi dans le groupe constitué par les composés suivants:

23-O-phénylacétyl-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-phénylthioacétyl-23-démycinosyldesmycosine,

23-O(α-phénylbutyryl)-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-[D(-)-α-amino-phénylacétyl]-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-cinnamoyl-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-(2-phényl-2-méthoxyiminoacétyl)-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-(2-thiénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-(2-aminothiazole-4-yl)acétyl-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-[2-(2-chloroacétamide-thiazol-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-[α-(4-chlorophénoxy)isobutylyl]-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-diphénylacétyl-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-(2-phénylthio-2-phénylacétyl-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-(2-phénylsulfonyl-2-phénylacétyl)-23-démycinosyldesmycosine,

23-O-phénylacétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine,

23-O-phénylthioacétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine,

23-O-(α-phénylbutylyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine,

23-O-cinnamoyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine,

23-O-(2-phényl-2méthoxyiminoacétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine,

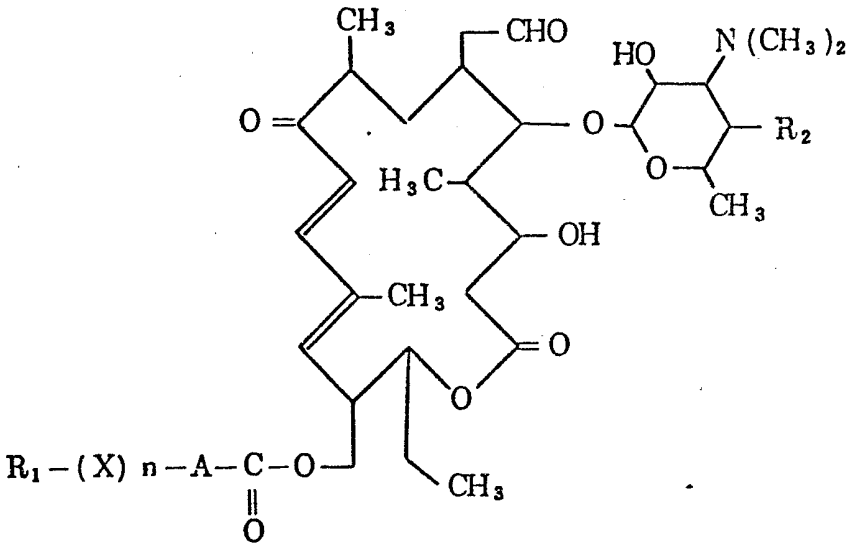
23-O-[D(-)-α-amino-phénylacétyl]-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine,

23-O-(2-thiénylacétyl)-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine,

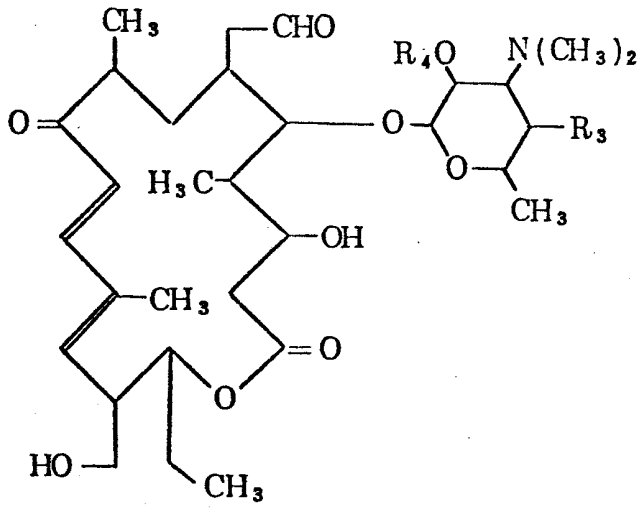
23-O-(2-aminothiazole-4-yl)acétyl-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine,

23-O-[2-(2-chloroacétamide-thiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine, et 23-O-[2-(2-aminothiazole-4-yl)-2-méthoxyiminoacétyl]-23-démycinosyl-4'-désoxydesmycosine.

3. Procédé de production d'un composé de formule



où R_1 est un groupe phényle ou thiazolyle éventuellement substitué, A est un groupe alcoylène inférieur, alcénylène inférieur, ou alcoylène inférieur, éventuellement substitué par un alcoyle inférieur, un amino, un alcoyle inférieur-imino ou un groupe phényl-Z éventuellement substitué,
Z est une liaison simple, un groupe -S- ou $-SO_2$, R_2 est un atome d'hydrogène où un groupe hydroxyle, et X est un atome d'oxygène ou de soufre et n = 0 ou 1, ou un de ses sels non toxiques, dans lequel on acyle le groupe hydroxyle en position 23 d'un composé de formule



où R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe $-OR_4$ dans lequel R_4 est un groupe protecteur de groupe hydroxyle, avec un acide carboxylique ou ses dérivés réactifs de formule

$$R_1-(X)_n-A-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OH$$

où R_1 , A, X et n ont la même signification que ci-dessus, et on retire le groupe protecteur de groupe hydroxyle en positions 2' et 4', ou en position 2', et éventuellement on prépare un de ses sels non toxiques.

4. Procédé selon la revendication 3 où R_4 est un alcanoyle inférieur ou un groupe acétyle halogéné.

5. Procédé selon la revendication 4 où ledit groupe alcanoyle est un groupe acétyle.

6. Procédé selon la revendication 3 où ledit dérivé réactif est un halogénure d'acide, un anhydride d'acide ou un ester activé.

7. Procédé selon la revendication 5 où l'enlèvement du groupe acétyle s'effectue dans un alcanol inférieur, contenant éventuellement de l'eau, en chauffant.

8. Procédé selon la revendication 7 où l'alcanol inférieur est le méthanol ou l'éthanol.