

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 20 septembre 1982.

③0 Priorité

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 12 du 23 mars 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

⑦1 Demandeur(s) : CHOAY S.A. — FR.

⑦2 Inventeur(s) : Jean Choay, Jean-Claude Jacquinet, Mau-
rice Petitou et Pierre Sinay.

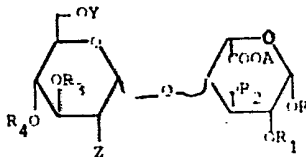
⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : Plasseraud.

⑤4 Nouveaux disaccharides formés de motifs à structure D-glucosamine et acide L-iduronique et procédé pour leur
préparation.

⑤7 Nouveaux disaccharides formés de motifs à structure D-
glucosamine et acide L-iduronique et procédé pour leur prépa-
ration.

L'invention concerne des disaccharides de formule :



dans laquelle R représente un radical alcoyle ou acyle, A un
atome d'hydrogène, un radical alcoyle, ou un cation organique
ou minéral, R₁ à R₄ un atome d'hydrogène ou un groupe
protecteur de radical —OH.

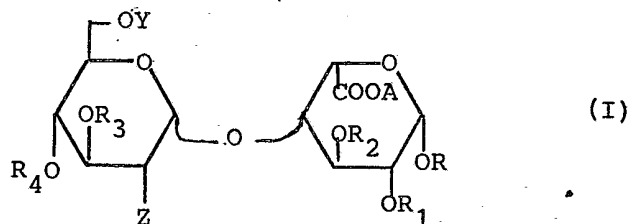
- 1 -

"Nouveaux disaccharides formés de motifs à structure D-glucosamine et acide L-iduronique et procédé pour leur préparation."

L'invention est relative à de nouveaux disaccharides formés de motifs à structure D-glucosamine et acide L-iduronique et à un procédé pour leur préparation.

Elle concerne plus particulièrement des disaccharides dans lesquels le motif D-glucosamine est un motif N-sulfate, 6-O sulfate-D-glucosamine.

Ces composés répondent à la formule (I) suivante :



dans laquelle

- R représente un radical aliphatique ou aromatique, notamment alcoyle comportant 1 à 4 atomes de carbone, en particulier un radical méthyle,
- A représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier, un radical méthyle, ou un cation métallique, en particulier un cation alcalin, plus spécialement de sodium, ou un cation organique tel qu'un dérivé de base organique azotée,
- Y représente un anion, en particulier, un groupe sulfate, éventuellement sous forme de sel avec un cation organique ou minéral, et, dans ce dernier cas, en particulier un cation alcalin,
- Z représente un groupe fonctionnel azoté, en particulier, un groupe azide, ou un groupe amine éventuellement substitué, tel qu'un groupe de type -NHY dans lequel Y présente la signification donnée ci-dessus, et

- R_1 à R_4 représentent un atome d'hydrogène, ou un groupe protecteur de radical -OH.

Dans un groupe préféré de disaccharides de l'invention R_1 à R_4 représentent des atomes d'hydrogène.

5 Des disaccharides préférés de ce groupe renferment en position 2 du motif glucosamine un radical $-NHSO_3^-$, ce radical étant avantageusement sous forme d'un sel, en particulier, avec du sodium.

10 D'autres disaccharides renferment en outre, comme substituant -OY, un groupe $-OSO_3^-$, également avantageusement sous forme de sel, en particulier avec du sodium.

15 D'une manière avantageuse, les disaccharides de l'invention constituent des précurseurs ou correspondent à des motifs constitutifs de chaîne d'héparine ou d'héparanesulfate. Ces composés sont des précurseurs ou se retrouvent également dans des fragments ou des fractions possédant, notamment, une activité spécifique anti-Xa (Yin-Wessler) plus élevée que celle de l'héparine et une activité anticoagulante globale, mesurée selon le titre
20 USP, plus faible.

On rappelle que les titres Yin et Wessler et USP sont définis notamment dans la demande de brevet FR No 78 31857 du 6 novembre 1978 au nom de la Demanderesse.

25 Les produits de l'invention sont donc particulièrement intéressants en tant qu'intermédiaires de synthèse pour l'obtention de produits doués d'activité dans des tests de coagulation spécifiques de certains facteurs et plus spécialement du facteur Xa.

30 Ils sont également avantageusement utilisables comme produits de référence pour l'étude de ce type de structure.

L'invention vise également un procédé de préparation des composés définis ci-dessus.

Selon ce procédé, on fait réagir un dérivé de D-glucosamine avec un dérivé d'acide iduronique dans lesquels toutes les positions sont bloquées excepté les positions respectivement 1 et 4 qui doivent intervenir pour l'établissement de la liaison glycosidique.

Les halogénures du dérivé de glucosamine étant aisément accessibles, on base avantageusement la condensation sur une réaction entre un halogénure de glucosamine et une fonction alcool du dérivé de l'acide iduronique.

Les autres positions de ces composés sont bloquées par des groupements de blocage n'intervenant pas dans la réaction de condensation, compatibles entre eux et éliminables soit à la fois soit par séquence pour introduire des groupements fonctionnels désirés ou libérer certains groupements -OH.

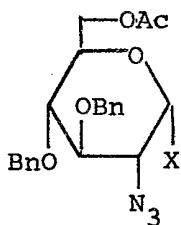
Pour les positions destinées à être occupées par des groupes -OY, on utilise comme groupes de blocage dans les produits de départ des groupes acétyl.

A partir de ces groupes acétyl, il est aisé de libérer les radicaux -OH puis de les soumettre à une réaction de sulfatation. Quant aux positions qui seront occupées par des groupes -OH libres, elles sont avantageusement substituées par des radicaux inertes durant la réaction de sulfatation, tels que des radicaux benzyle.

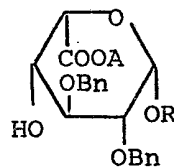
De plus, il s'avère avantageux d'utiliser comme substituant Z, un groupe précurseur de groupement amine, inerte vis-à-vis des réactions de salification mises en oeuvre, tel qu'un groupe azido.

Selon un mode préféré de réalisation de l'invention, on fait réagir les monosaccharides de formule II et III suivantes :

- 4 -



(II)



(III)

dans lesquelles Ac représente un groupe acétyle, Bn un groupe benzyle, A représente un radical alcoyle et R présente les significations données ci-dessus, les conditions mises en oeuvre, en particulier de concentration en réactifs, de durée et de température étant choisies pour réaliser la condensation désirée.

On traite ensuite le disaccharide résultant afin de substituer tout d'abord la position 6 du motif glucosamine à l'aide d'un agent approprié. Ainsi lorsqu'on désire, par exemple, introduire un groupe sulfate en position 6, on soumet tout d'abord le disaccharide obtenu à l'issue de la réaction de condensation à un traitement de saponification, puis à l'action d'un agent de sulfatation tel qu'un complexe triméthylamine / SO_3 .

Au cours d'une étape subséquente, le disaccharide est soumis à un traitement d'hydrogénation afin d'éliminer les groupes protecteurs benzyle et de transformer le groupe azide en un groupe amino qui sera aisément substitué, notamment sulfaté, dans l'étape suivante.

Le disaccharide résultant est ensuite soumis à l'action d'une base afin de saponifier le groupe carboxyle en position 6 du motif acide iduronique et de former des sels avec les groupes en positions 2 et 6 du motif glucosamine.

Le dérivé d'acide iduronique de formule (III) est avantageusement obtenu à partir du dérivé de D-glucose correspondant par épimérisation du groupe $-CH_2OH$ en position 6, oxydation et estérification.

5 Selon un mode préféré de réalisation de l'invention pour réaliser l'épimérisation, on soumet un dérivé du D-glucose à une réaction de tosylation, en particulier avec du chlorure de tosyloxy, puis d'ioduration à l'aide d'un agent tel que du iodure de sodium, suivie d'une réaction
10 d'acétylation du groupe-OH en position 4, à l'aide d'anhydride acétique, puis à l'élimination d'acide iodhydrique ce qui crée une double liaison en position 6, et enfin à une réaction d'hydroboration, ce qui conduit à l'obtention d'un groupe $-CH_2OH$ en position 6 sous forme épimère et à la
15 libération du groupe -OH en position 4.

La réaction d'oxydation spécifique du groupe $-CH_2OH$ en position 6 en groupe $-COOH$ comprend avantageusement l'action du chlorure de trityle, puis la benzylation de la position 4, suivie d'une hydrolyse du groupe trityle et de l'oxydation
20 de la fonction primaire ainsi libérée.

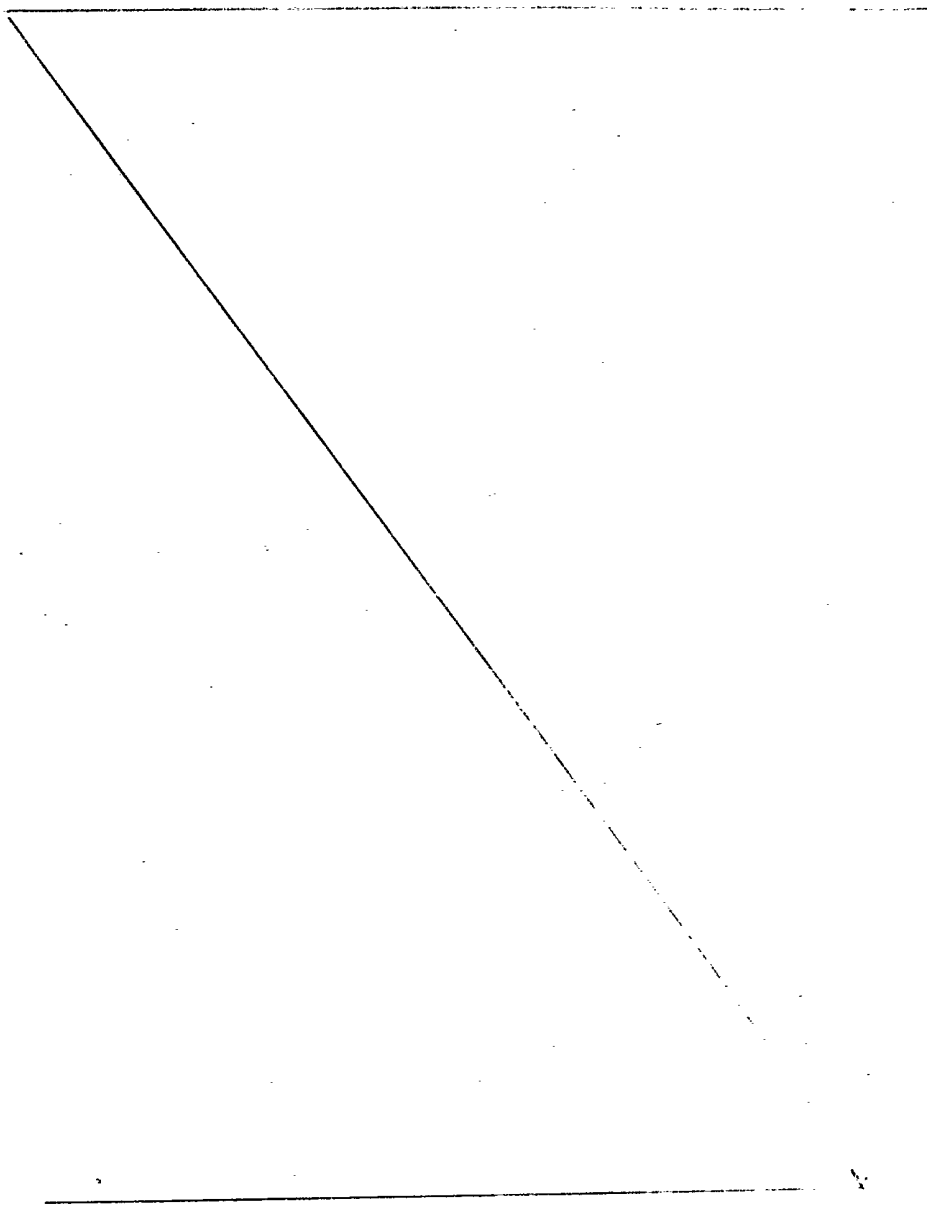
Pour obtenir le dérivé estérifié correspondant mis en oeuvre dans la réaction de condensation définie ci-dessus, on soumet l'acide obtenu, après libération du groupe -OH en position 4, à l'action du diazométhane.

25 Les produits intermédiaires mis en oeuvre dans ce procédé sont nouveaux et, en tant que tels, entrent dans le cadre de l'invention. Ces produits présentent l'avantage de constituer des précurseurs de séquences de base de l'héparine ou de l'héparane-sulfate.

30 D'autres caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront dans les exemples qui suivent.

- 6 -

Les formules des composés dont question dans ces exemples sont représentées sur les figures 1 et 2 dans lesquelles les numéros indiqués correspondent à ceux utilisés dans les exemples pour désigner les mêmes composés. Les symboles utilisés dans ces figures ont les significations suivantes : Ac : acétyle, Me : méthyle, Ts : tosyle.



EXEMPLE 1.Synthèse du monosaccharide 12.

Cette synthèse est effectuée selon les étapes 1 à 7 suivantes.

5 Etape 1 : synthèse du monosaccharide 2.

On prépare ce monosaccharide à partir du composé 1 obtenu selon la technique de N L Holder et B. Fraser-Reid, Canadian Journal of Chemistry, 51 (1973) page 3357. A une solution du composé 1 (1 g, 12,67 mM) dans le dichlorométhane (20 ml), on ajoute du chlorure de tosylé
10 (0,55 g), puis de la diméthylaminopyridine (16 mg) et enfin, de la triéthylamine (0,7 ml). Après agitation sous courant d'azote à l'abri de l'humidité, pendant environ 14 heures, la réaction est arrêtée par addition de glace
15 et d'eau. Après dilution du mélange réactionnel avec du dichlorométhane (50 ml), la phase dichlorométhane est lavée avec de l'acide chlorhydrique 2 M, puis une solution saturée de bicarbonate de sodium, et enfin avec de l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage et évaporation, on obtient un résidu, à savoir le dérivé 2 (1,4 g, 97 %) qui
20 est engagé tel quel dans la synthèse du dérivé 3.

Etape 2 : synthèse du dérivé 3.

Le monosaccharide 2 (31,8 g) et de l'iodure de sodium (39 g) sont dissous dans de l'acétonitrile (250 ml),
25 puis la solution est portée à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement du mélange réactionnel, le précipité blanc formé est filtré. Le filtrat est concentré, le résidu est repris par du chloroforme, puis la phase chloroformique est lavée avec de l'eau jusqu'à pH neutre, séchée
30 sur sulfate de sodium et concentrée à sec. On obtient un sirop qui est chromatographié sur une colonne de gel de silice (200 g, éther-hexane, 1/1, v/v). On obtient ainsi le dérivé iodé 3 (24,7 g, 71,5 %). $[\alpha]_{20}^D = 24^\circ$ (1, chloroforme).
35 Le spectre infrarouge, le spectre de RMN et l'analyse élémentaire confirment la structure de 3.

Etape 3 : synthèse du dérivé 4.

A une solution du dérivé 3, dans de la pyridine anhydre (200 ml), on ajoute de l'anhydride acétique (43 ml). Après environ 14 heures sous agitation, la réaction
5 est terminée. Le mélange réactionnel est concentré à sec, puis le résidu est purifié sur une colonne de gel de silice, sous pression, dans un solvant acétate d'éthyle-hexane (1/6, v/v). Les fractions pures sont regroupées. On obtient ainsi le produit 4 (16,4 g, 70 %). Ce produit
10 se présente sous forme d'un sirop. $[\alpha]_{20}^D = + 4,5^\circ$ (1,3, chloroforme). L'analyse élémentaire ainsi que l'analyse du spectre infrarouge confirment la structure.

Etape 4 : synthèse de 5.

A une solution du dérivé 4 (4 g) dans de la pyridine (100 ml), refroidie à 0°C, on ajoute du fluorure d'argent (AgF, 6,9 g). Après deux heures et demie, le mélange réactionnel est versé dans un mélange contenant du chloroforme et de l'éther (1/4, v/v, 1 l). La suspension
15 obtenue est passée au travers d'un filtre plissé. Le filtrat est concentré à sec, puis le résidu est repris dans du chloroforme (500 ml). La phase chloroformique est lavée avec du sulfate acide de potassium en solution à 10 % dans l'eau, puis avec de l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage sur sulfate de sodium et concentration à sec, on obtient
20 un résidu (2,7 g), qui est chromatographié sur une colonne de silice (200 g) (éluant : acétate d'éthyle-hexane, 1/4, v/v). Les fractions contenant le produit 5 sont regroupées et après évaporation des solvants, on obtient un produit cristallin (1,62 g, 54 %).
25 PF : 81-82°C, $[\alpha]_{25}^D = - 20^\circ$ (1, chloroforme). L'analyse du spectre infrarouge, l'analyse élémentaire et l'analyse du spectre de résonance magnétique nucléaire confirment la structure du composé 5.

Etape 5 : synthèse du dérivé 6.

35 Le produit 5 (2 g) est dissous dans du méthanol (20 ml) et du chloroforme (20 ml). A cette solution, on

ajoute du méthanolate de sodium (2 M, 2 ml). Après 1,5 heure, la réaction de désacétylation est terminée. Le mélange réactionnel est dilué avec du chloroforme. La phase chloroformique est lavée avec de l'eau jusqu'à pH neutre, 5 séchée, puis évaporée à sec. On obtient ainsi un résidu, le composé 5', (1,8 g, 100 %). Il est immédiatement dissous dans du tétrahydrofurane (50 ml), puis de l'hydrure de bore (BH_3 , 1M) dans le tétrahydrofurane ; (10 ml) est ensuite ajouté. Après une heure de réaction, l'excès d'hy- 10 drure de bore est détruit par addition d'éthanol. A la fin du dégagement gazeux, le mélange réactionnel est dilué par addition de tétrahydrofurane (100 ml). De la soude 3 M (12 ml) est ensuite ajoutée, suivie d'eau oxygénée (120 volumes, 8 ml). Après 2 heures de chauffage à 50°C, la 15 réaction est arrêtée. La solution est versée dans du chloroforme (500 ml), puis la phase organique ainsi obtenue est lavée avec de l'eau, de l'acide chlorhydrique 2 M, puis enfin avec de l'eau jusqu'à pH neutre. On obtient ainsi une phase chloroformique très laiteuse, qui devient 20 limpide au cours du séchage sur sulfate de sodium. Après filtration, le chloroforme est évaporé puis le résidu obtenu est chromatographié sur silice (200 g chloroforme-méthanol, 30/1, v/v).

On obtient ainsi le dérivé de l'idose 6 (1,05 g, 25 55 %). Ce produit se présente sous forme d'un sirop.

$[\alpha]_{20}^D = + 85,5^\circ$ (1, chloroforme).

L'analyse élémentaire ainsi que l'analyse en RMN confirment la structure attendue.

Etape 6 : synthèse du dérivé 9.

30 Cette synthèse est effectuée à partir du dérivé 6 en une seule étape (les intermédiaires 7 et 8 ne sont pas isolés). A une solution du dérivé 6 (2,25 g, 6 mM) dans le dichlorométhane (50 ml), on ajoute successivement de la diméthylaminopyridine (60 mg ; 0,24 mM) de la tri- 35 éthylamine (1,7 ml ; 12 mM) et du chlorure de trityle (2,5 g ; 9 mM). Après environ 14 heures, la réaction est

- 10 -

terminée. On obtient ainsi en solution le dérivé 7. On ajoute alors au mélange réactionnel de la diméthylamino-pyridine (150 mg), de la triéthylamine (1,7 ml) et du chlorure de benzoyle (1,05 ml). Après 6 jours, le dichlorométhane est éliminé par passage d'un courant d'azote et remplacé par du diméthylformamide (40 ml). Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C pendant une nuit. On ajoute alors à nouveau du chlorure de benzoyle (1 ml) et de la triéthylamine (1,7 ml), puis on maintient le chauffage à 70°C pendant 2 jours. Le diméthylformamide est ensuite évaporé, puis le résidu est repris par du chloroforme, la phase chloroformique est lavée avec de l'eau, avec une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis avec une solution d'acide chlorhydrique 2 M et enfin avec de l'eau jusqu'à pH neutre. Après séchage, le chloroforme est évaporé, ce qui permet d'obtenir le composé 8.

Celui-ci est immédiatement soumis à une réaction pour éliminer le groupe trityle afin d'obtenir le dérivé 9. Le résidu contenant le dérivé 8 est dissous dans 25 ml de chloroforme et on ajoute à cette solution 10 ml d'une solution d'acide paratoluènesulfonique monohydrate dans le méthanol (1 M). Après 4 heures de réaction à température ambiante, la réaction est terminée. Le mélange réactionnel est alors dilué avec du chloroforme, lavé avec de l'eau, séché puis évaporé à sec. Le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (200 g, éther-hexane, 3/1, v/v). Le dérivé 9 est ainsi obtenu à l'état pur (1,5 g ; 52 %). Ce dérivé se présente sous forme d'un sirop. $[\alpha]_D^{20} = -8^\circ$ (1, chloroforme).

L'analyse du spectre infrarouge et du spectre RMN confirment la structure du produit attendu.

Etape 7 : synthèse du composé 12.

Cette synthèse est effectuée directement à partir du dérivé 9 sans isoler les intermédiaires 10 et 11. A la solution du composé 9 (1,2 g) dans l'acétone (20 ml), on ajoute, goutte à goutte, après refroidissement à 0°C,

- 11 -

- une solution (2,9 ml) d'oxyde de chrome (CrO_3 ; 1,17 g) dans l'acide sulfurique 3,5 M (5 ml). Après 30 minutes d'agitation à 0°C, la température est ramenée à l'ambiante. La réaction évolue pendant 3 heures. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans une ampoule à décanter contenant de l'eau glacée (100 ml). Le produit formé est extrait par du chloroforme (3 x 50 ml). La phase chloroformique est lavée avec de l'eau jusqu'à pH neutre, puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec.
- 5
- 10 Le résidu obtenu (le composé 10) est dissous dans du méthanol (130 ml). On ajoute à cette solution de la soude 3 M (17 ml) puis on laisse le mélange sous agitation pendant environ 14 heures. Après acidification par l'acide sulfurique, le composé 11 est extrait à l'éther, puis
- 15 immédiatement méthylé par du diazométhane selon la méthode classique pour donner le composé 12.

- Après évaporation de l'éther, le composé 12 est obtenu pur au moyen d'une chromatographie sur gel de silice (50 g ; éther-hexane ; 4/1 ; v/v). Les fractions pures contenant le dérivé 12 sont rassemblées et les solvants sont éliminés. On obtient ainsi le dérivé 12 de l'acide iduronique (587 mg, 59 % par rapport au dérivé 9). Ce produit se présente sous forme d'un sirop. $[\alpha]_{25}^D = +98^\circ$ (2,65, chloroforme).
- 20
- 25 L'analyse en RMN, l'analyse en infrarouge et l'analyse élémentaire confirment la structure attendue.

EXEMPLE 2.

Synthèse du disaccharide 14.

- Cette synthèse s'effectue à partir du monosaccharide 12 préparé comme ci-dessus et du monosaccharide 13 préparé selon la technique de H. Paulsen et W. Stenzel, chemische Berichte 111 (1978) 2234-2247.
- 30

- A une solution du composé 12 (200 mg, 0,5 mM) dans le dichlorométhane (10 ml), on ajoute successivement
- 35 le composé 13 (0,450 g) de la sym-collidine (150 μl) et du triflate d'argent (260 mg).

Le mélange réactionnel est maintenu à 0°C sous courant d'azote et sous agitation à l'abri de l'humidité et de la lumière pendant 3 heures.

Il est ensuite dilué avec du dichlorométhane
5 (100 ml) puis les solides sont éliminés par filtration sur filtres plissés. La solution obtenue est lavée avec une solution saturée de bicarbonate de sodium avec de l'eau et avec de l'acide sulfurique 2 M, puis à nouveau avec de l'eau jusqu'à pH neutre.

10 Après séchage sur sulfate de sodium et évaporation du dichlorométhane, le résidu obtenu est chromatographié sur gel de silice (50 g ; chloroforme/acétate d'éthyle ; 15/1 ; v/v).

On obtient ainsi le dérivé 14 pur (327 mg, 82 %).
15 Le produit se présente sous forme d'un sirop. $[\alpha]_{20}^D = +57^\circ$ (1, chloroforme).

L'analyse en RMN de même que l'analyse élémentaire confirment la structure et l'anométrie du disaccharide 14.

EXEMPLE 3.

20 Synthèse du disaccharide 15.

Le disaccharide 14 (260 mg) est dissous dans du méthanol (5 ml) et de la soude 1 M (1 ml) est ajoutée goutte à goutte. A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est introduit au sommet d'une colonne de
25 résine DOWEX 50 sous forme HT (5 ml). L'effluent est concentré à sec, repris par du méthanol, et le produit acide libre, obtenu à l'issue de la saponification du dérivé 14, est méthylé par addition de diazométhane. On obtient ainsi le dérivé 15 qui est purifié au moyen d'une
30 colonne de gel de silice (20 g ; éther/hexane ; 8/1 ; v/v). Le rendement en composé 15 est de 92 mg. Ce produit est engagé directement dans la synthèse du dérivé 16.

EXEMPLE 4.

Préparation du disaccharide 16.

35 Le produit 15 obtenu ci-dessus (92 mg) est dissous dans du diméthylformamide (5 ml) puis du complexe

triméthylamine/sulfure trioxyde (25 mg) est ajouté. La solution est portée à 50°C pendant environ 14 heures. Après évaporation à sec, le résidu est repris par du chloroforme, puis la phase chloroformique est lavée avec
5 de l'eau, séchée et concentrée à sec. Le solide obtenu est purifié sur une colonne de gel de silice (15 g ; éluant : méthanol/chloroforme ; 1/4 v/v). Après évaporation des fractions pures, on obtient le disaccharide sulfaté 16 (58 mg ; 55,6 %).

10 EXEMPLE 5.

Synthèse du disaccharide 17.

Le disaccharide 16 (58 mg) est dissous dans un mélange méthanol-eau (15 ml + 2 ml). On ajoute ensuite du catalyseur (Pd/C 5 % ; 60 mg) puis on soumet cette suspen-
15 sion à agitation sous atmosphère d'hydrogène pendant 48 heures. A ce stade, on constate la disparition totale des groupes benzyle portés par le dérivé 16, de même que la réduction du groupe azide du dérivé 16 en groupement aminé. Le catalyseur est éliminé par filtration, puis le mélange
20 réactionnel est concentré à sec.

On obtient ainsi le disaccharide 17 qui sera traité directement pour obtenir le produit 18.

EXEMPLE 6.

Synthèse du disaccharide 19.

25 Le disaccharide 17 est dissous dans l'eau (6 ml). On ajoute à cette solution du complexe triméthylamine/sulfure trioxyde (25 mg), tout en maintenant le pH à 9,5 par addition de soude (0,1 N). Après 45 heures de réaction, de la soude 1 N est ajoutée pour amener le pH à 12. Puis,
30 il est maintenu à cette valeur pendant 1 heure. La solution est ensuite neutralisée avec de l'acide chlorhydrique 1 N, puis passée au travers d'une colonne de DOWEX 50 (5 ml) sous forme Na⁺. L'éluat de cette colonne est introduit sur une colonne G1 x 2 (16 ml, 1,6 x 8 cm). La colonne est
35 éluee par un gradient de chlorure de sodium de 0 à 3 M. Les fractions contenant le disaccharide 19 sous forme de

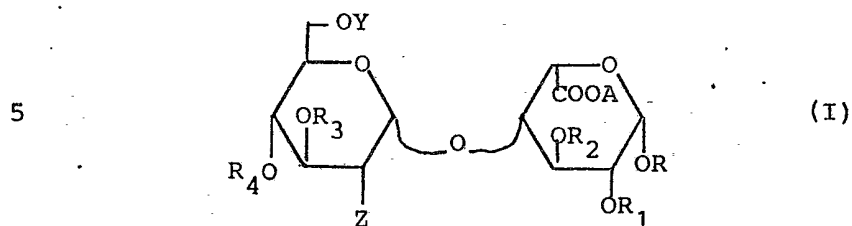
- 14 -

sels de sodium sont rassemblées, concentrées, puis le produit est dessalé par passage sur une colonne de Sephadex G25 (50 ml) éluée avec de l'eau. On obtient ainsi le disaccharide 19 (27 mg, 68 %). Après lyophilisation, le

5 produit se présente sous la forme d'une poudre blanche.
 $[\alpha]_{20}^D = + 95,5^\circ$ (1,3 ; eau).
L'analyse en RMN du carbone 13 confirme la structure attendue pour le produit 19.

REVENDICATION

Disaccharides formés demotifs à structure D-glucosamine et acide L-iduronique, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule :



dans laquelle

- R représente un radical aliphatique ou aromatique, notamment alcoyle comportant 1 à 4 atomes de carbone, en particulier un radical méthyle,
- 10 - A représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle comportant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier, un radical méthyle, ou un cation métallique, en particulier un cation alcalin, plus spécialement de sodium, ou un cation organique tel qu'un dérivé de base organique azotée,
- 15 - Y représente un anion, en particulier, un groupe sulfate, éventuellement sous forme de sel avec un cation organique ou minéral, et, dans ce dernier cas, en particulier un cation alcalin,
- Z représente un groupe fonctionnel azoté, en particulier, 20 un groupe azide ou un groupe amine éventuellement substitué, tel qu'un groupe de type -NHY dans lequel Y présente la signification donnée ci-dessus, et
- R₁ à R₄ représentent un atome d'hydrogène, ou un groupe protecteur de radical -OH.

Fig.1.

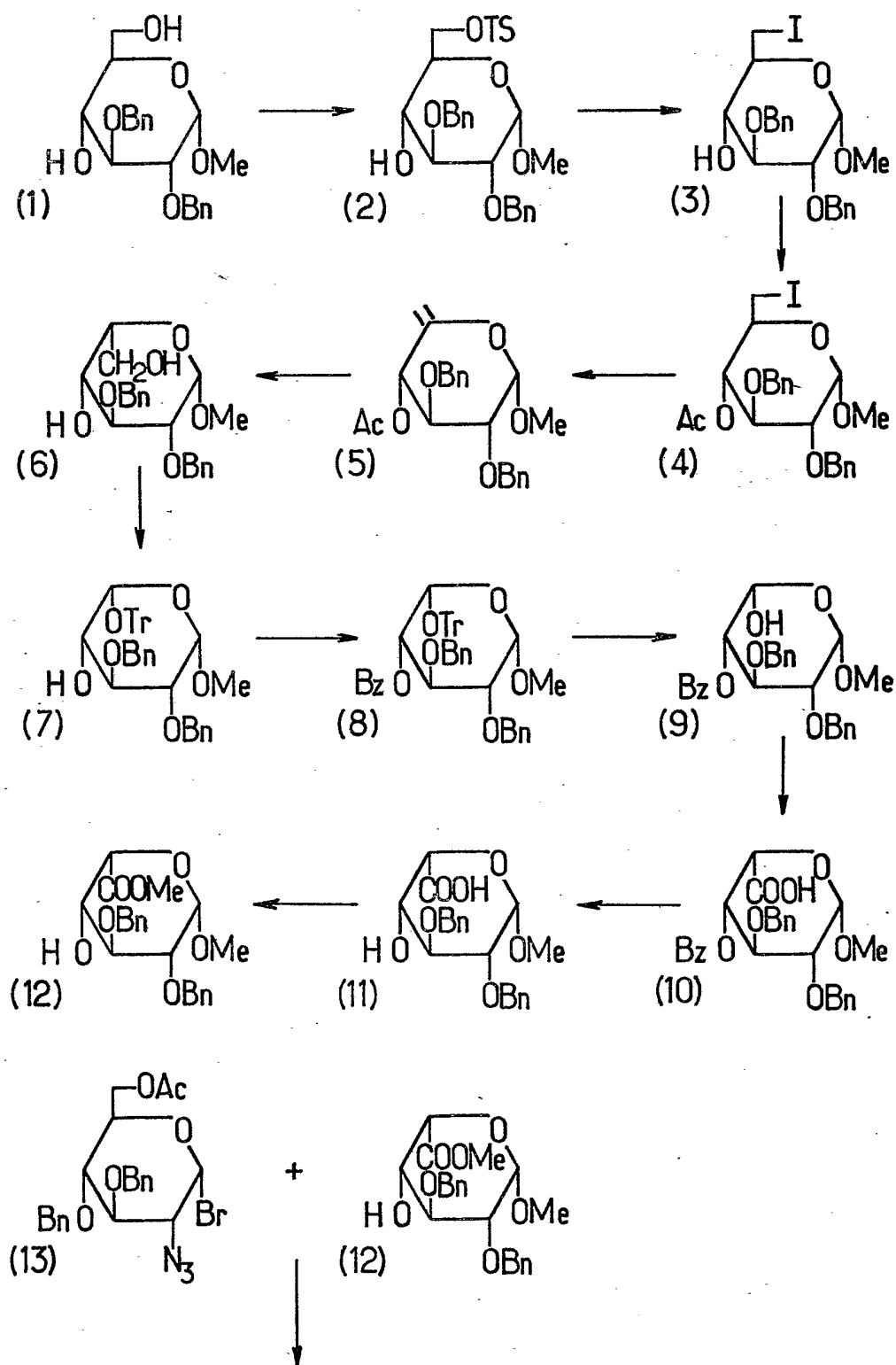


Fig.2.

