

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 81 05188**

(54) Nouveaux dérivés de nogalamycine, leur procédé de production et composition pharmaceutique les contenant.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 493/08; A 61 K 31/335; C 07 H 17/04.

(22) Date de dépôt..... 16 mars 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 17 mars 1980, n° 06/130 894.*

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 49 du 4-12-1981.

(71) Déposant : Société dite : THE UPJOHN COMPANY, résidant aux EUA.

(72) Invention de : Paul Fears Wiley.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rinuy, Santarelli,  
14, av. de la Grande-Armée, 75017 Paris.

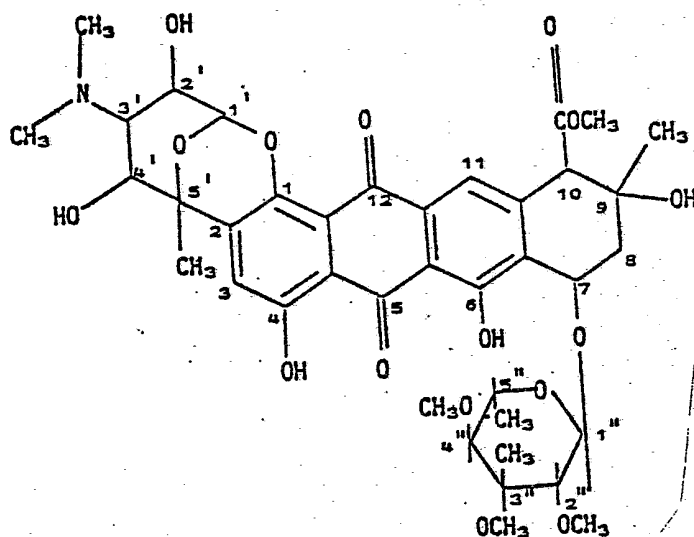
Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 183 157 décrit un antibiotique appelé nogalamycine ainsi que son procédé de préparation. La structure de la nogalamycine peut être représentée par la formule suivante :

5

10

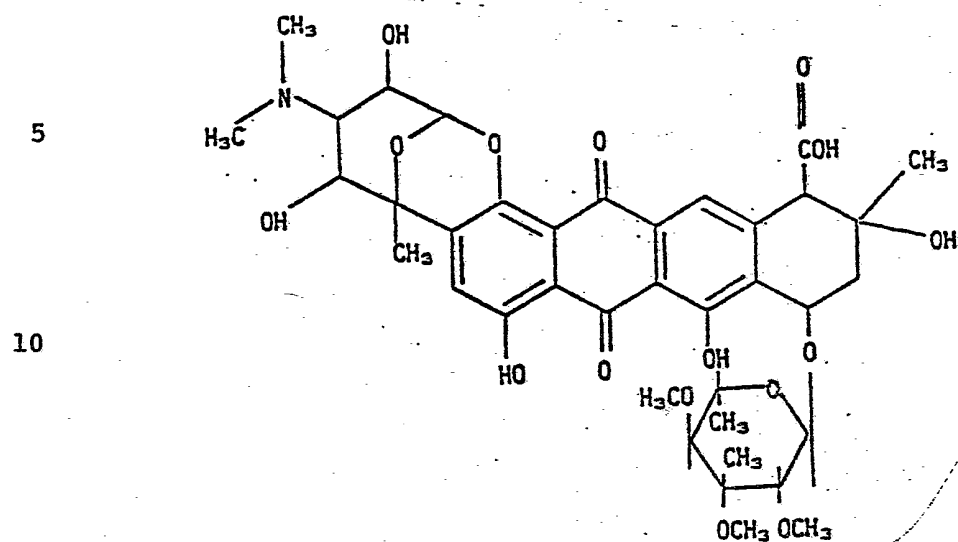
15

20

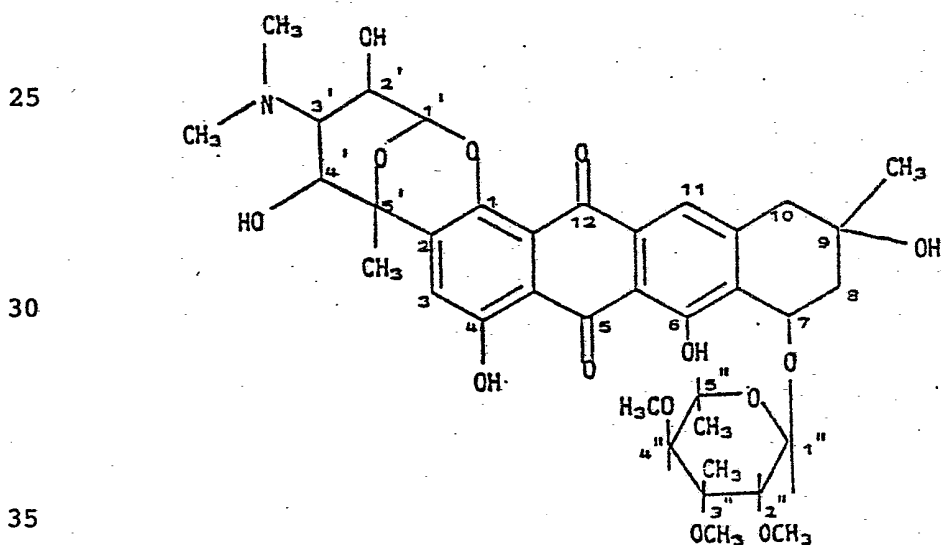


Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 501 569 décrit le nogalarol et le nogalarène, antibiotiques produits par hydrolyse acide de la nogalamycine, et le O-méthyl-nogalarol, antibiotique produit par méthanolyse acide de la nogalamycine ou du nogalarol.

L'acide nogalamycinique est préparé par modification chimique de la nogalamycine comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 064 341. La structure de l'acide nogalamycinique correspond à la formule suivante :



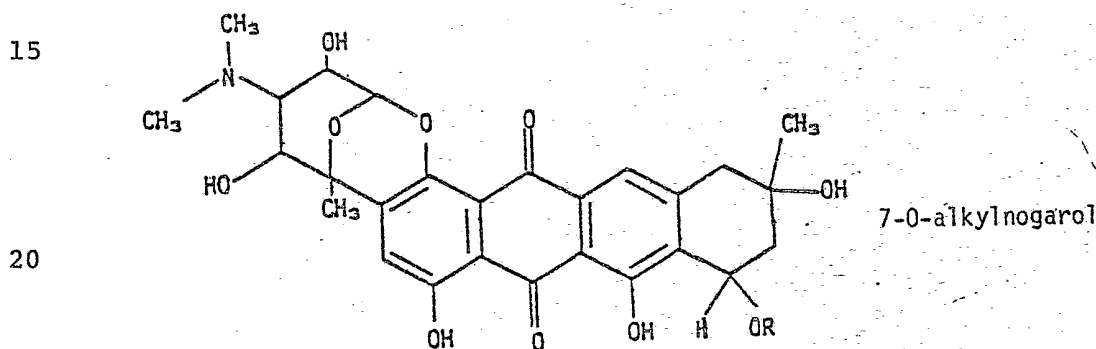
L'acide nogalamycinique peut être converti en  
 nogamycine par contact avec le diméthylformamide (voir brevet  
 20 des Etats-Unis d'Amérique N° 4 064 340). La nogamycine  
 répond à la formule développée suivante :



Il est à présent établi que la nogamycine préparée dans le procédé décrit dans la référence précitée est la dis-nogamycine. Dans la dis-nogamycine et ses analogues, le groupe hydroxy en position 9 et les substituants en position 7 se trouvent sur des côtés opposés du système cyclique.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 086 245 et la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 924 975 décrivent des 7-O-alkylnogarols et leur préparation à partir de nogamycine.

L'alcoolyse acide des nogamycines est le procédé utilisé dans les préparations ci-dessus de 7-O-alkylnogarols qui répondent à la formule suivante :

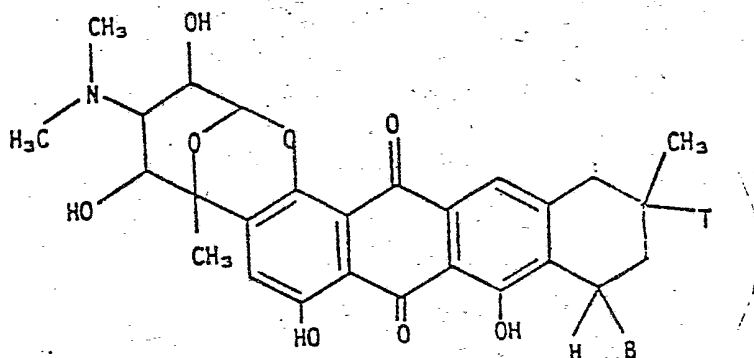


dans laquelle R est un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone.

Une autre référence de l'art antérieur est l'article publié par Tong et collaborateurs dans "Abstracts of Papers", 175ème congrès de l'ACS, Medicinal Division, article N° 48, concernant un procédé qui traite la daunomycinone avec le 2-aminoéthanethiol en solution dans l'acide trifluoracétique pour obtenir deux diastéréo-isomères d'un dérivé 7-(2-aminoéthylthio).

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 086 245 et la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 924 975 précités démontrent l'intérêt de l'utilisation biologique des 7-O-alkylnogarols. Les avantages de la nogamycine elle-même sont démontrés dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 064 340.

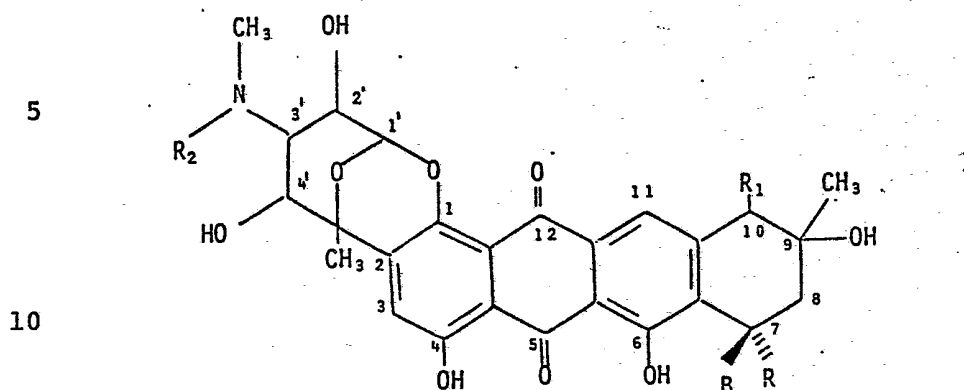
La demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 060 326 déposée le 25 juillet 1979 décrit une nogamycine, des 7-nogarols et des 7-déoxynogarols à structure nouvelle, répondant à la formule :



dans laquelle B est un nucléophile choisi entre le groupe nogalosyle, un anion sulfure, un anion d'acide organique, un groupe amino, un groupe amino substitué et un carbanion, à condition que B ne soit pas un groupe O-alkyle inférieur et T est un groupe hydroxyle, les groupes B et T étant liés au système cyclique de I en configuration con. Les composés à configuration con sont définis comme étant des composés dans lesquels les substituants 9-hydroxy et 7-B sont tous deux au-dessus ou tous deux au-dessous du système cyclique.

Des dérivés à configuration con et des dérivés de dis-N-déméthyle de nogalamycine, qui sont des composés nouveaux, sont préparés par photolyse des composés N-diméthyliques correspondants.

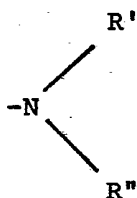
L'invention concerne des composés nouveaux de formule :



15 dans laquelle R est choisi entre un atome d'hydrogène et le  
groupe nogalosyle ;  $R_1$  est un atome d'hydrogène, un groupe  
carboxy ou un groupe carbométhoxy ;  $R_2$  est choisi entre  
un groupe acyle et un atome d'hydrogène ; et B est choisi entre  
un hydrogène et un nucléophile ; leurs acylates ; les sels  
20 d'addition d'acides acceptables du point de vue biologique  
desdits composés dans lesquels  $R_1$  est l'hydrogène ou un  
groupe carbométhoxy et  $R_2$  est l'hydrogène ; et des sels non  
toxiques de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux  
desdits composés dans lesquels  $R_1$  est un groupe carboxy et  $R_2$   
25 est l'hydrogène.

Le terme "nucléophile" n'est pas utilisé dans un  
sens limitatif et les sous-genres nommés dans le présent  
mémoire ne sont que des suggestions choisies dans une large  
gamme de groupes réactifs possibles connus pour leur aptitude  
30 à réagir du fait de la présence d'une paire non partagée  
d'électrons. En plus de groupes particuliers tels que les  
groupes alkylthioxy, acyloxy, bis(carbalkoxy)méthylamino-  
alkylalkoxy et alkoxyalkylamino, comprenant B ci-dessus, il  
est suggéré que B représente également un groupe alkoxy,  
35 aryloxy, aralkoxy et les groupes sulfoxy correspondants de  
même que des groupes azotés qui répondent à la formule :

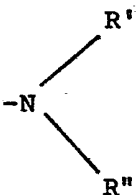
5



10

Le symbole

15



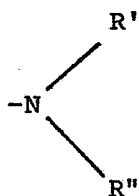
20

comprend un groupe hétérocyclique substitué sur l'atome d'azote, dans lequel R' et R" forment en association avec l'atome d'azote un groupe hétérocyclique, R' et R" ayant jusqu'à deux hétéro-atomes choisis entre azote, soufre et oxygène et le groupe hétérocyclique ayant jusqu'à 7 atomes de carbone.

25

Le symbole

30



35

peut aussi être un groupe amino dans lequel R' et R" sont choisis entre H, un radical alkyle, alcényle, cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalkalkyle, cycloalcénylalkyle, aryle, aralkyle, aralcényle, aryloxyalkyle, hétérocyclique ou hétérocycloalkyle, dont les hétéro-atomes sont des atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre et ayant jusqu'à 10 atomes de carbone excepté tous substituants qui y sont liés, parmi

lesquels il peut y avoir un ou deux substituants choisis entre des radicaux hydroxy, carboxy, amino, alkoxy inférieurs, benzyloxy, halogéno ou alkyle inférieurs.

Le terme "alcényle" utilisé dans le présent  
5 mémoire désigne des groupes alcényle contenant jusqu'à 4 atomes de carbone tels que les groupes éthylène, propylène, butylène et leurs isomères.

En ce qui concerne les groupes alkylthioxy mentionnés ci-dessus, ces groupes comprennent des groupes  
10 méthylthioxy, éthylthioxy, n-propylthioxy, isopropylthioxy, n-butylthioxy, isobutylthioxy et tertio-butylthioxy.

Le terme "acyloxy" désigne les groupes acétoxy, n-propionyloxy, isopropionyloxy, n-butyryloxy, isobutyryloxy et tertio-butyryloxy.

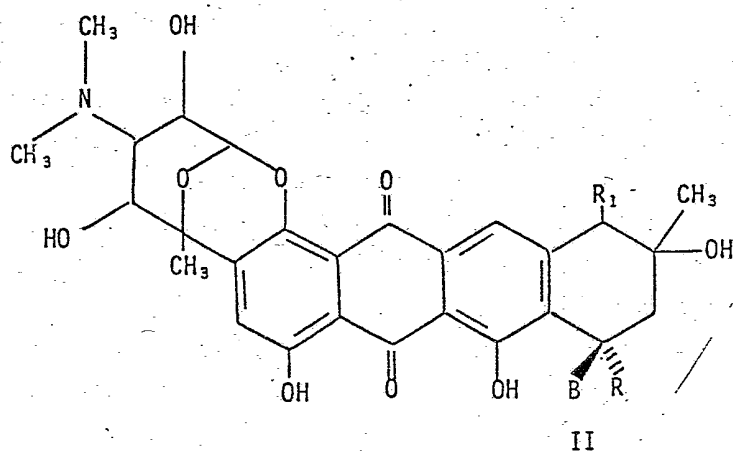
Le terme "bis(carbalkoxy)méthyle" désigne les  
15 groupes bis(carbométhoxy)méthyle, bis(carbéthoxy)méthyle, bis(carbo-n-propoxy)méthyle, bis(carbisopropoxy)méthyle, bis(carbo-n-butoxy)méthyle, bis(carbisobutoxy)méthyle et bis(carbotertio-butoxy)méthyle.

Le terme "aminoalkylalkoxy" désigne les groupes  
20 aminométhylméthoxy, aminoéthylméthoxy, aminopropylméthoxy, aminobutylméthoxy et leurs isomères.

Le terme "alkylamino" désigne les groupes  
25 méthylamino, diméthylamino, éthylamino, diéthylamino, propylamino, butylamino et leurs isomères.

Le terme "alkoxyalkylamino" désigne les groupes méthoxypropylamino, méthoxyéthylamino, éthoxyéthylamino, propoxyéthylamino et leurs isomères.

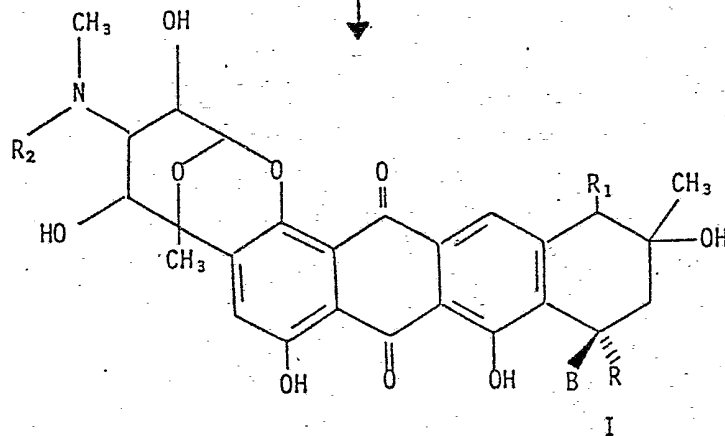
Le procédé de l'invention peut être illustré par  
30 le schéma suivant :



15

20

photolyse



dans lequel R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et B ont les mêmes définitions que ci-dessus.

Le procédé implique de soumettre le composé de formule II à une photolyse en présence d'un solvant pour  
5 produire le composé de formule I. La photolyse est conduite par exposition à la lumière solaire ou à la lumière ultraviolette pendant une période d'environ 2 à 240 heures, à une température d'environ 0 à 40°C. La température d'exposition que l'on préfère va de 20 à 30°C. Des solvants convenables  
10 comprennent le chloroforme, le méthanol, l'acétate d'éthyle, le chlorure de méthylène, le tétrahydrofur ou leurs mélanges. Le solvant de choix est un mélange de chloroforme et de méthanol dans le rapport de 9:1.

Beaucoup des composés qui peuvent être utilisés  
15 dans le procédé de l'invention sont des composés connus dans l'art antérieur, dont la description a été publiée dans la littérature. C'est le cas par exemple de la nogalamycine, du nogalarol, du nogalarène, de l'acide nogalamycinique, de la nogamycine, des 7-O-alkylnogarols et des 7-déoxynogarols. La  
20 con-nogamycine, les con-7-nogarols et les con-déoxynogarols ont également été décrits dans la demande de brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 060 326 précité. On trouvera dans cette demande l'essentiel du mode de préparation de la con-nogamycine, des con-7-nogarols et des con-7-déoxynogarols.

25 Les nouveaux composés N-déméthyliques de l'invention peuvent être isolés par des opérations bien connues dans l'art antérieur, par exemple cristallisation, évaporation, précipitation et/ou extraction. Ces composés sont instables pendant la chromatographie, si bien que leur  
30 purification est difficile. Toutefois, ils peuvent être convertis en leurs dérivés N-acylés et ces dérivés peuvent être purifiés et caractérisés par chromatographie.

Les nouveaux composés de la présente invention peuvent être acylés au niveau d'un ou plusieurs des groupes  
35 hydroxyle disponibles dans des conditions classiques d'acylation avec un halogénure ou un anhydride d'acide convenable pour former le composé acylé.

L'acylation est conduite en présence d'un accepteur d'acide. Des accepteurs d'acides convenables comprennent : des amines, telles que la pyridine, la quinoléine et l'isoquinoléine et des sels tampons tels que l'acétate de sodium. La base que l'on préfère est la pyridine. Des acides carboxyliques qui conviennent pour l'acylation comprennent (a) des acides carboxyliques aliphatiques saturés ou insaturés, à chaîne droite ou ramifiée, par exemple les acides acétique, propionique, butyrique, isobutyrique, tertio-butylacétique, valérique, isovalérique, caproïque, caprylique, décanoïque, dodécanoïque, laurique, tridécanoïque, myristique, pentadécanoïque, palmitique, margarique, stéarique, acrylique, crotonique, undécylénique, oléique, hexynoïque, heptynoïque, octynoïque, etc., (b) des acides carboxyliques alicycliques saturés ou insaturés, par exemple l'acide cyclobutanecarboxylique, l'acide cyclopentanecarboxylique, l'acide cyclopentènegarboxylique, l'acide méthylcyclopentènegarboxylique, l'acide cyclohexanecarboxylique, l'acide diméthylcyclohexanecarboxylique, l'acide dipropylcyclohexanecarboxylique, etc. ; (c) des acides carboxyliques aliphatiques alicycliques saturés ou insaturés, par exemple l'acide cyclopentaneacétique, l'acide cyclopentane-propionique, l'acide cyclohexaneacétique, l'acide cyclohexanebutyrique, l'acide méthylcyclohexaneacétique, etc. ; (d) des acides carboxyliques aromatiques, par exemple l'acide benzoïque, l'acide toluïque, l'acide naphthoïque, l'acide éthylbenzoïque, l'acide isobutylbenzoïque, l'acide méthylbutylbenzoïque, etc. ; et (e) les acides carboxyliques aliphatiques aromatiques, par exemple l'acide phénylacétique, l'acide phénylpropionique, l'acide phénylvalérique, l'acide cinnamique, l'acide phénylpropiolique, l'acide naphtylacétique, etc. D'autres acides avantageux comprennent des acides carboxyliques à radical hydrocarboné portant un substituant halogéno, nitro, amino, cyano et alkoxy inférieur tels que les acides carboxyliques hydrocarbonés du type indiqué ci-dessus qui sont substitués par un ou plusieurs halogènes ou radicaux nitro, amino, cyano

- ou alkoxy inférieurs, avantageusement des groupes alkoxy inférieurs n'ayant pas plus de 6 atomes de carbone, par exemple méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, amyloxy, hexyloxy et leurs formes isomères. Des exemples de ces acides
- 5 carboxyliques hydrocarbonés substitués comprennent les acides suivants :
- acides mono-, di- et trichloracétiques ;
- acides  $\alpha$ - et  $\beta$ -chloropropioniques ;
- acides  $\alpha$ - et  $\gamma$ -bromobutyriques ;
- 10 acides  $\alpha$ - et  $\delta$ -iodovalériques ;
- acide mévalonique ;
- acides 2- et 4-chlorocyclohexanecarboxyliques ;
- acide shikimique ;
- acide 2-nitro-1-méthyl-cyclobutanecarboxylique ;
- 15 acide 1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexanecarboxylique ;
- acide 3-bromo-2-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acides 4- et 5-bromo-2-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acides 5- et 6-bromo-2-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acide 2,3-dibromo-2-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- 20 acide 2,5-dibromo-2-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acide 4,5-dibromo-2-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acide 5,6-dibromo-2-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acide 3-bromo-3-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acide 6-bromo-3-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- 25 acide 1,6-dibromo-3-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acide 2-bromo-4-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acide 1,2-dibromo-4-méthylcyclohexanecarboxylique ;
- acide 3-bromo-2,2,3-triméthylcyclopentanecarboxylique ;
- acide 1-bromo-3,5-diméthylcyclohexanecarboxylique ;
- 30 acide homogentisique, acides O-, m- et p-chlorobenzoïques ;
- acide anisique ;
- acide vératrique ;
- acide triméthoxybenzoïque ;
- acide triméthoxycinnamique ;
- 35 acide 4,4'-dichlorobenzilique ;
- acides o-, m-, et p-nitrobenzoïques ;
- acide cyanacétique ;
- acides 3,4- et 3,5-dinitrobenzoïques ;

acide 2,4,6-trinitrobenzoïque ;  
acide cyanopropionique ;  
acide éthoxyformique (carbonate acide d'éthyle) ;  
etc.

5 Des sels d'addition d'acides des composés de  
formule I, dans laquelle  $R_1$  est un atome d'hydrogène ou un  
groupe carbométhoxy et  $R_2$  est un atome d'hydrogène, peuvent  
être préparés par neutralisation du composé avec un acide  
convenablement choisi à un pH inférieur à environ 7,0 et  
10 avantageusement à un pH d'environ 2 à 6. Des acides  
avantageux à utiliser à cette fin comprennent les acides  
tartrique, glucuronique, et lactique qui donnent des sels  
hydrosolubles, et les acides chlorhydrique, sulfurique,  
phosphorique, sulfamique, bromhydrique etc., qui donnent des  
15 sels relativement insolubles dans l'eau.

Des composés de formule I dans laquelle  $R_1$  est un  
groupe carboxy forment des sels avec des métaux alcalins et  
des métaux alcalino-terreux non toxiques. Des sels  
métalliques peuvent être préparés par dissolution de l'acide  
20 nogalamycinique dans le méthanol, addition d'une base  
métallique diluée jusqu'à ce que le pH de la solution soit  
compris entre environ 9 et 11 et déshydratation par  
congélation de la solution pour obtenir un résidu sec formé  
du sel métallique. Des sels métalliques peuvent être, par  
25 exemple, des sels de sodium, potassium et calcium. Les sels  
peuvent être utilisés aux mêmes fins antibactériennes que  
l'acide libre.

Les nouveaux composés de l'invention, à savoir  
les acylates, leurs sels d'addition d'acides et leurs sels  
30 métalliques, inhibent la croissance de micro-organismes dans  
divers milieux. Par exemple, ces composés peuvent être  
utilisés pour traiter les élevages de vers à soie pour  
prévenir ou minimiser des infections dont l'agent responsable  
bien connu est Bacillus subtilis. De même, les composés sont  
35 utilisés pour minimiser ou prévenir les odeurs de poisson et  
de caisses à poissons par contamination sous l'effet de B.  
subtilis. En outre, les composés peuvent être utilisés pour  
traiter des oiseaux infectés par Mycobacterium avium.

Les composés, acylates, sels d'addition d'acides et sels métalliques décrits dans le présent mémoire sont utilisés dans le traitement de mammifères, y compris l'homme. Par exemple, ces composés inhibent la croissance de

5 Streptococcus pyogenes connu pour son aptitude à provoquer des infections chez l'homme.

Les composés acylés décrits ci-dessus peuvent être administrés à un animal possédant l'enzyme nécessaire pour éliminer le groupe acyle, en libérant ainsi le composé

10 antibiotique correspondant qui inhibe alors les bactéries sensibles.

Les composés de la présente invention sont présentés en vue de leur administration à des êtres humains et à des animaux sous des formes posologiques unitaires

15 telles que des solutions ou suspensions parentérales stériles, contenant des quantités convenables du composé de formule I, ses acylates, sels d'addition d'acides et sels métalliques. Des formes posologiques unitaires peuvent aussi être des comprimés, des capsules, des pilules, des poudres,

20 des granulés, des solutions ou suspensions orales et des émulsions du type eau-dans-huile contenant des quantités convenables de composés.

L'expression "formes posologiques du composé" utilisée ci-après se réfère à des composés de formule I, leurs acylates, leurs sels d'addition d'acides et leurs sels

25 métalliques.

En vue de l'administration orale, on peut préparer des formes posologiques unitaires solides ou liquides. Pour la préparation de compositions solides telles

30 que des comprimés, la dose unitaire est mélangée avec des ingrédients classiques tels que talc, stéarate de magnésium, phosphate dicalcique, silicate double de magnésium et d'aluminium, sulfate de calcium, amidon, lactose, gomme arabique, méthylcellulose et des substances similaires du

35 point de vue fonctionnel, comme diluants ou supports pharmaceutiques. On prépare des capsules en mélangeant le composé avec un diluant pharmaceutique inerte et en chargeant le mélange dans une capsule en gélatine dure de diamètre

convenable. Des capsules en gélatine molle sont préparées par encapsulage à la machine d'une suspension du composé dans une huile végétale acceptable, de la vaseline liquide légère ou une autre huile inerte.

5           On peut préparer des formes posologiques unitaires liquides pour l'administration orale, telles que des sirops, des élixirs et des suspensions. Les formes hydrosolubles peuvent être dissoutes dans un véhicule aqueux en même temps qu'un sucre, des parfums aromatiques et des  
10           préservateurs pour former un sirop. On prépare un élixir en utilisant un véhicule hydroalcoolique (éthanol) avec addition d'édulcorants convenables tels que sucre et saccharide ainsi que d'un parfum aromatique.

15           Des suspensions peuvent être préparées avec un véhicule aqueux au moyen d'un agent de mise en suspension tel que la gomme arabique, la gomme adraganthe, la méthylcellulose, etc.

20           Pour une administration parentérale, qui constitue la forme préférée d'administration, on prépare des formes posologiques unitaires liquides contenant le composé et un véhicule stérile, l'eau étant préférable. Le composé, selon le véhicule et la concentration que l'on utilise, peut être en suspension ou en solution dans le véhicule. Dans la  
25           préparation de solutions, le composé peut être dissous dans de l'eau pour injectables et la solution peut être stérilisée par filtration avant d'être introduite dans une fiole ou ampoule convenable qu'on ferme ensuite. Des adjuvants tels qu'un anesthésique local, un préservateur et des agents  
30           tampons peuvent être dissous avantageusement dans le véhicule. Pour améliorer la stabilité, les compositions peuvent être congelées après qu'elles ont été introduites dans l'ampoule et l'eau peut être chassée sous vide. La poudre sèche lyophilisée est ensuite enfermée dans l'ampoule et une ampoule d'accompagnement contenant de l'eau pour  
35           injectables est jointe en vue de la reconstitution du liquide avant l'usage. On peut préparer des suspensions parentérales sensiblement de la même façon, à la différence que le composé est mis en suspension dans le véhicule au lieu d'y être

dissous et que la stérilisation ne peut pas être accompagnée d'une filtration. Le composé peut être stérilisé par exposition à l'oxyde d'éthylène avant la mise en suspension dans le véhicule stérile. Un surfactant ou un agent mouillant  
5 est avantageusement inclus dans la composition pour faciliter l'obtention d'une distribution uniforme du composé.

L'expression "forme posologique unitaire" utilisée dans le présent mémoire se réfère à des unités physiquement distinctes qui conviennent comme doses  
10 unitaires pour des êtres humains et des animaux, chaque unité renfermant une quantité prédéterminée de substance active calculée pour produire l'effet thérapeutique désiré en association avec le diluant, support ou véhicule pharmaceutique nécessaire. Les spécifications concernant les  
15 nouvelles formes posologiques unitaires de l'invention sont dictées par des critères dont elles dépendent directement, à savoir (a) les caractéristiques remarquables de la substance active et l'effet particulier recherché et (b) les limitations inhérentes au mode de formulation de la substance  
20 active en vue de son utilisation chez les êtres humains et les animaux, comme décrit en détail dans le présent mémoire, et conformément à la présente invention. Des exemples de formes posologiques unitaires convenables et conformes à l'invention comprennent des ampoules et des fioles, des  
25 multiples groupés de ces formes, ainsi que d'autres formes comme défini dans le présent mémoire.

Une quantité efficace du composé est utilisée dans le traitement. La dose du composé pour le traitement dépend de nombreux facteurs qui sont bien connus de l'homme  
30 de l'art. Ce sont par exemple la voie d'administration et l'activité du composé particulier. Pour des êtres humains, une posologie d'environ 500 à environ 5000 mg de composé en une dose unique, administrée par voie parentérale, est efficace pour le traitement d'infections bactériennes.  
35 Lorsqu'on utilise des doses initiales se situant dans la partie inférieure de la plage indiquée, on surveille les progrès du mammifère et on élève les doses les jours suivants au cas où la réponse du patient ou de l'animal est

jugée absente ou insuffisante par le médecin ou le vétérinaire traitant. La toxicité systémique des composés de l'invention doit être évaluée soigneusement et les doses subséquentes doivent être déterminées par l'évaluation des bienfaits du médicament en relation avec toutes manifestations de toxicité.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent le procédé et les produits de l'invention. Tous les pourcentages sont exprimés en poids et toutes les proportions des mélanges de solvants sont données en volume, sauf spécification contraire. Toutes les températures sont exprimées en degrés celcius.

L'invention a été réalisée dans des conditions soumises au contrat N° N01-CM-77100 du National Cancer Institute, National Institute of Health, Bethesda, Md. 20014.

#### EXEMPLE 1

##### N-Déméthylnogalamycine et son chlorhydrate

On dissout 1 g de nogalamycine dans 500 ml de chloroforme. On laisse reposer la solution exposée à la lumière extérieure pendant 4 jours. On extrait la solution avec trois portions de 50 ml de HCl 0,1 N. Après avoir rassemblé les extraits, on ajuste leur pH à 7,8 avec de l'hydroxyde de sodium 1 N et on les extrait avec trois portions de 50 ml de chloroforme. Les extraits chloroformiques rassemblés sont déshydratés sur du sulfate de magnésium, filtrés et évaporés à sec sous vide - rendement 618 mg de N-déméthylnogalamycine. La chromatographie sur couche mince dans le mélange acétone-méthanol-eau (80:18:2) présente la tache la plus forte pour la N-déméthylnogalamycine,  $R_f$  0,22. Il y a deux taches plus faibles dont l'une se déplace avec la nogalamycine. Spectre UV (EtOH) 208 nm ( $\epsilon$  18 500), 236 nm ( $\epsilon$  46 750), 219 nm ( $\epsilon$  23 000) 292 nm ( $\epsilon$  8540), 478 nm ( $\epsilon$  14 040) ; spectre infrarouge (nujol) 3320, 1715, 1645, 1610, 1560, 1275, 1215, 1135, 1080, 1035, 995, 915, 750, 710  $\text{cm}^{-1}$ .

**EXEMPLE 2****N-acétyl-N-déméthylnogamycine.**

On dissout 800 mg de N-déméthylnogamycine dans un mélange de 10 ml de méthanol et de 2 ml d'anhydride acétique. Après repos de la solution à la température ambiante pendant 4 heures, on évapore à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur 90 g de gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol à 19:1 et on recueille 201 fractions de 5 ml. On rassemble les fractions 100-201 et on évapore à sec sous vide pour obtenir 470 mg de N-acétyl-N-déméthylnogamycine ; la substance est homogène d'après la chromatographie sur couche mince, Rf 0,38 dans CHCl<sub>3</sub>-CH<sub>3</sub>-OH (9:1) ;  $[\alpha]_D + 485^\circ$  ;  $c$  0,286, CHCl<sub>3</sub>) ; spectre ultraviolet (EtOH) 236 nm ( $\epsilon$  38 400), 258 nm ( $\epsilon$  19 200), 290 ép. nm ( $\epsilon$  12 800) ; spectre infrarouge (Nujol) 3380, 1715, 1705, 1650, 1615, 1585, 1285, 1215, 1135, 1100, 1045, 1025, 1000, 915, 875, 820, 750 cm<sup>-1</sup> ; résonance magnétique des protons CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,1-1,7 (m, 12H), 2,10 (s, 3H), 3,20 (s, 3H) 3,25, 3,53, 3,62, 3,68 (4s 12H), 2,8-4,62 (m), 5,22, 5,55, 5,88 (3 larges s, 3H), 7,26 (s, 1H), 7,52 (s, 1H) ; résonance magnétique des noyaux de <sup>13</sup>C (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  191,1, 179,8, 174,7, 171,6, 161,6, 155,8, 146,9, 143,8, 136,5, 133,5, 130,4, 125,2, 116,1, 114,2, 113,9, 100,7, 95,92, 84,3, 81,0, 77,8, 75,7, 74,0, 71,5, 69,4, 67,3, 61,1, 59,2, 58,7, 56,8, 52,2, 48,5, 40,0, 32,2, 29,4, 23,6, 22,4, 18,0, 14,6 ; spectre de masse m/e 815.

**EXEMPLE 3****N-Déméthyladisnogamycine**

On dissout 1 g de disnogamycine dans 500 ml de chloroforme-méthanol (9:1) et on expose la solution à la lumière extérieure pendant 3 jours. On évapore ensuite la solution sous vide pour obtenir 1,03 g de résidu. On chromatographie ce résidu sur 50 g de gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol à 9:1 pour obtenir 118 fractions de 5 ml. On recueille encore 147 fractions en éluant avec un mélange chloroforme-méthanol (82,5:17,5). On rassemble les fractions 175-257 et on les évapore sous vide pour obtenir

26,7 mg de N-déméthylidinogamycine. La chromatographie sur couche mince ( $\text{CHCl}_3\text{-CH}_3\text{OH-H}_2\text{O}$ ), 78:20:2) donne une tache intense de  $R_f$  égal à 0,39 et deux taches moins polaires très faibles ;  $[\alpha]_D + 328^\circ$  ( $c$  0,186,  $\text{CHCl}_3$ ) ; Spectre ultraviolet (EtOH) 235 nm ( $\epsilon$  42 200), 258 nm ( $\epsilon$  21 660), 293 nm ( $\epsilon$  8800), 473 nm ( $\epsilon$  14 950) ; spectre infrarouge (Nujol) 3310, 1660, 1020, 1585, 1290, 1225, 1110, 1050, 1035, 1005, 915, 890, 850, 830, 775, 755  $\text{cm}^{-1}$  ; résonance magnétique des protons (DMSO)  $\delta$  1,08, 1,29, 1,59 (m, 12H), 2,36 (s, 3H), 3,07, 3,39, 3,41 (3s, 9H), 2,08-4,0 (m), 4,88 (m, 1H), 5,24 (large s, 1H), 5,55 (d, 1H), 7,10 (s, 1H), 7,37 (s, 1H) ; résonance magnétique des noyaux de  $^{13}\text{C}$  (DMSO)  $\delta$  191,4, 179,2, 160,8, 154,6, 147,4, 146,0, 137,0, 133,3, 129,5, 124,0, 119,6, 116,4, 114,6, 113,2, 99,9, 95,7, 84,2, 80,3, 77,5, 75,2, 74,5, 72,8, 72,0, 71,8, 67,1, 66,5, 60,8, 57,6, 48,1, 44,7, 43,4, 33,8, 28,6, 23,5, 18,0, 14,6 ; spectre de masse m/e 715.

#### EXEMPLE 4

##### 20 7-Con-O-méthyl-N-déméthylnogarol.

On laisse reposer une solution de 1,98 g de 7-con-O-méthylnogarol dans un litre de mélange chloroforme-méthanol (9:1) en l'exposant à la lumière extérieure pendant 13 jours. La solution est évaporée à sec sous vide. Le résidu est dissous dans 200 ml de chloroforme et la solution est extraite avec trois portions de 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N. Les extraits rassemblés sont ajustés à pH 7,7 avec une solution d'hydroxyde de sodium 1 N et extraits avec trois portions de 100 ml de chloroforme. Les extraits rassemblés sont déshydratés sur du sulfate de magnésium, filtrés et évaporés sous vide, et donnent ainsi 1,004 g de résidu. Cette matière est chromatographiée sur 50 g de gel de silice, l'élution donnant 60 fractions de 10 ml avec un mélange chloroforme-méthanol à 9:1 puis 176 fractions avec le mélange à 82,5:17,5. Les fractions sont rassemblées sur la base de la chromatographie sur couche mince dans le mélange chloroforme-méthanol-eau à 78:20:2. La matière la plus polaire se situe dans les fractions 134-256 qui sont rassemblées et évaporées

sous vide. Le rendement en 7-con-O-méthyl-N-déméthylnogarol est de 476 mg.

La chromatographie sur couche mince dans le solvant indiqué ci-dessus donne une tache intense de  $R_f$  égal à 0,17 et deux taches faibles dont l'une est la matière de départ ; spectre ultraviolet (EtOH) 234,5 nm ( $\epsilon$  40 750), 259 nm ( $\epsilon$  20 500), 288<sub>ép.</sub> ( $\epsilon$  12 950) ; spectre infrarouge (Nujol) 3420, 1665, 1620, 1575, 1330, 1270, 1230, 1110, 1075, 1015, 940, 925, 880, 855, 835, 785, 760  $\text{cm}^{-1}$  ; résonance magnétique des noyaux de  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) 190,5, 179,9, 161,3, 155,5, 147,9, 146,6, 137,4, 132,5, 129,5, 125,6, 120,5, 115,9, 114,0, 112,4, 96,8, 75,1, 74,6, 73,1, 72,8, 68,0, 67,5, 57,8, 44,3, 44,0, 35,9, 30,1, 23,6.

#### EXEMPLE 5

##### 15 7-Con-O-méthyl-N-acétyl-N-déméthylnogarol.

On dissout 100 mg de 7-con-O-méthyl-N-déméthylnogarol dans un mélange de 1,5 ml de méthanol et de 0,3 ml d'anhydride acétique. On laisse reposer la solution à la température ambiante pendant 4 heures. On l'évapore à sec sous vide et on chromatographie le résidu sur 20 g de gel de silice en utilisant un mélange chloroforme-méthanol à 95:5 et en recueillant 110 fractions de 5 ml. Sur la base de la chromatographie sur couche mince dans le mélange chloroforme-méthanol à 9:1, on rassemble les fractions 25-35 et on les évapore sous vide, ce qui donne 20 mg de 7-con-O-méthyl-N-acétyl-N-déméthylnogarol de  $R_f$  égal à 0,22 dans le solvant ci-dessus ; résonance magnétique des protons (DMSO) 1,21, (s, 3H), 1,64 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,42 (s, 3H), 5,98 (d, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,17 (s, 1H) ; résonance magnétique des noyaux de  $^{13}\text{C}$  (DMSO) 191,4, 179,5, 171,1, 100,7, 154,7, 146,9, 146,6, 136,5, 133,4, 129,1, 124,5, 119,7, 116,6, 114,9, 113,0, 96,0, 75,7, 71,3, 68,4, 67,6, 61,1, 57,1, 44,5, 37,9, 29,6, 25,8, 23,8, 21,7.

#### EXEMPLE 6

35 En utilisant des modes opératoires semblables à ceux des exemples 1, 3 et 4 mais en remplaçant la

nogalamycine par l'analogue de nogalamycine convenablement choisi, on obtient les composés suivants :

- Acide N-déméthylnogalamycinique,  
N-déméthyl-7-déoxynogalarol,  
5 7-O-éthyl-N-déméthylnogarol,  
7-O-propyl-N-déméthylnogarol,  
7-O-isopropyl-N-déméthylnogarol,  
7-O-n-butyl-N-déméthylnogarol,  
7-O-isobutyl-N-déméthylnogarol,  
10 7-O-tertiobutyl-N-déméthylnogarol,  
con-7-aminoéthyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol  
con-7-amino-n-propyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-amino-isopropyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-amino-n-butyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
15 con-7-amino-isobutyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-aminotertiobutyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-éthylthio-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-n-propylthio-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-isopropylthio-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
20 con-7-n-butylthio-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-isobutylthio-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-tertiobutylthio-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-O-n-propionyl-N-déméthylnogarol,  
con-7-O-n-butyryl-N-déméthylnogarol,  
25 con-7-O-n-isobutyryl-N-déméthylnogarol,  
con-7-O-n-tertiobutyryl-N-déméthylnogarol,  
con-7-bis(carbo-n-propoxy)méthyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-bis(carbisopropoxy)méthyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-bis(carbo-n-butoxy)méthyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
30 con-7-bis(carbisobutoxy)méthyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-bis(carbotertiobutoxy)méthyl-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-méthoxypropylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-méthoxyisopropylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-éthoxyéthylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
35 con-7-propoxyéthylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-isopropoxyéthylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-amino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,

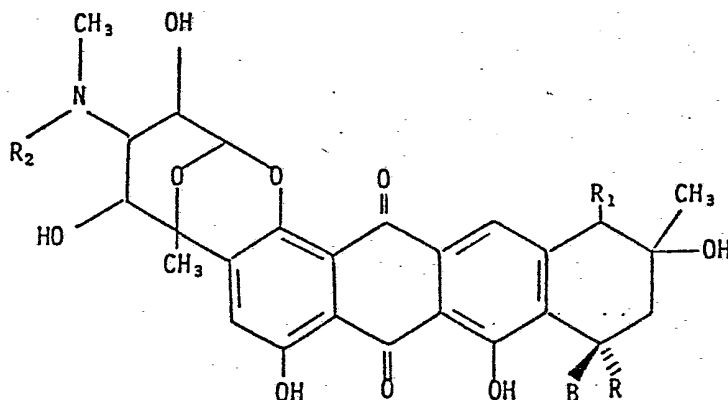
- con-7-propylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-isopropylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-n-butylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
con-7-isobutylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol,  
5 con-7-tertiobutylamino-N-déméthyl-7-déoxynogarol.

**EXEMPLE 7**

- En utilisant des modes opératoires semblables à ceux des exemples 2 et 5 mais en remplaçant la N-déméthyl-nogalamycine et le 7-con-O-méthyl-N-déméthylnogarol par  
10 l'analogue N-acétyliques convenablement choisi, on obtient des dérivés N-acétyliques de N-déméthylidinogamycine et les analogues de N-méthylnogalamycine des composés de l'exemple 6.

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule suivante :



I

dans laquelle R est choisi entre l'hydrogène et le groupe nogalosyle ;  $R_1$  est choisi entre l'hydrogène, le groupe carboxy et le groupe carbométhoxy ;  $R_2$  est choisi entre un groupe acyle et l'hydrogène et B est choisi entre l'hydrogène et un nucléophile ; les acylates de ce composé ; les sels d'addition d'acides acceptables du point de vue biologique dudit composé dans lequel  $R_1$  est l'hydrogène ou un groupe carbométhoxy et  $R_2$  est l'hydrogène ; des sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux non toxiques dudit composé dans lequel  $R_1$  est un groupe carboxy et  $R_2$  est l'hydrogène ; ou les acylates de composés dans lesquels  $R_2$  est l'hydrogène et le groupe acyle est un groupe acyle d'acide carboxylique hydrocarboné de 2 à 18 atomes de carbone, un groupe acyle d'acide carboxylique hydrocarboné à substituant halogéno, nitro, amino, cyano et alkoxy inférieur de 2 à 18 atomes de carbone.

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que B est un nucléophile choisi entre un groupe alkoxy inférieur, un anion sulfure, un anion acide organique, un groupe amino, un groupe amine substituée, un groupe azide et un carbanion.

3. Composé suivant la revendication 2, caractérisé en ce que B est un nucléophile choisi entre un groupe alkoxy inférieur, alkylthioxy inférieur, acyloxy inférieur,

alkylamino inférieur, azido et bis(carbalkoxy)alkyle, alkoxyalkylamino et aminoalkylalkoxy.

4. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que  $R_1$  est le groupe carbométhoxy.

5 5. Composé suivant la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est la N-déméthylnogalamycine, la N-acétyl-N-déméthylnogalamycine et les acylates de la N-déméthylnogalamycine.

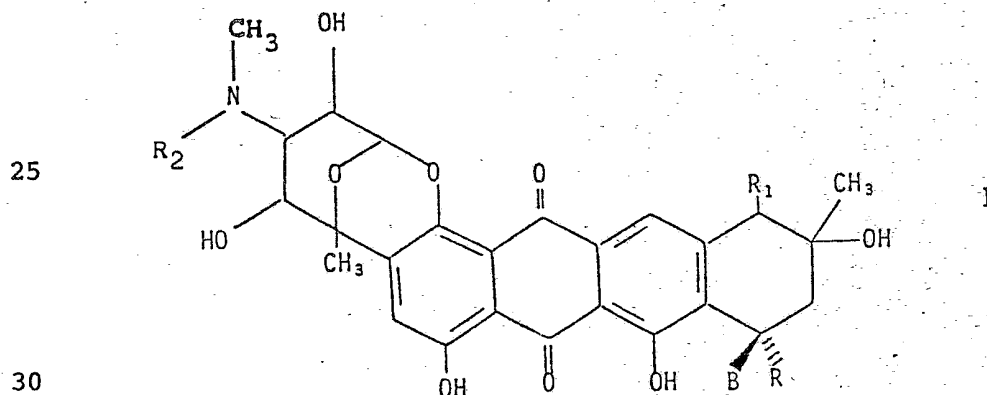
10 6. Composé suivant la revendication 3, caractérisé en ce que  $R_1$  est l'hydrogène.

7. Composé suivant la revendication 6, caractérisé en ce qu'il est la N-déméthyl-disnogamycine, le 7-con-O-méthyl-N-déméthyl-nogarol ou leurs acylates.

15 8. Composé suivant la revendication 7, caractérisé en ce que R et B sont tous deux de l'hydrogène et  $R_2$  est un groupe acétyle, ce composé étant le 7-con-O-méthyl-N-acétyl-N-déméthyl-nogarol.

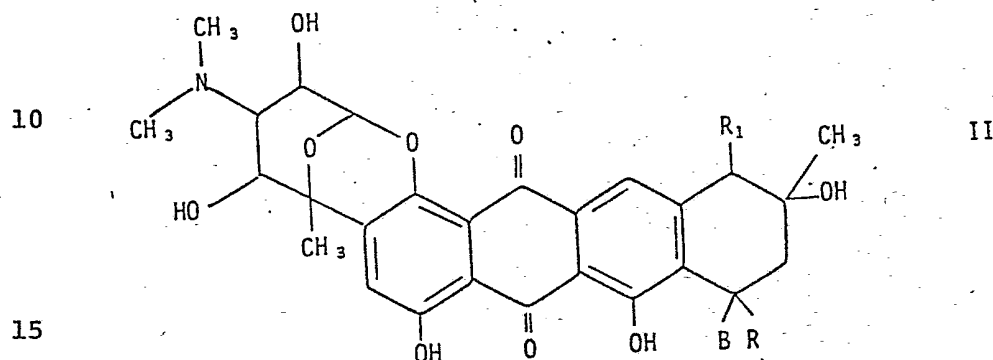
9. Procédé de production d'un composé de formule :

20



35 dans laquelle R est l'hydrogène ou le groupe méthoxy ;  $R_1$  est l'hydrogène, un groupe acétylé ou un groupe carboxy et B est l'hydrogène ou un nucléophile ; de leurs acylates, des sels d'addition d'acides acceptables du point de vue biologique dudit composé dans lequel  $R_1$  est l'hydrogène ou un groupe

carbométhoxy et  $R_2$  est l'hydrogène ; et de sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux non toxiques dudit composé dans lequel  $R_1$  est un groupe acétyle ou carboxy et  $R_2$  est l'hydrogène, procédé caractérisé en ce qu'il consiste (1) à soumettre un composé de formule :



20 à une photolyse, formule dans laquelle  $R$ ,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $B$  ont les mêmes définitions que ci-dessus ; (2) à préparer éventuellement des acylates du composé obtenu dans l'étape (1) ; (3) à préparer éventuellement des sels d'addition d'acides biologiquement acceptables du composé obtenu dans l'étape (1) dans lequel  $R_1$  est l'hydrogène ou un groupe carbométhoxy et  $R_2$  est l'hydrogène ; (4) à préparer éventuellement les sels de métaux alcalins et de métaux alcalino-terreux non toxiques du composé préparé dans l'étape (1) dans lequel  $R_1$  est un groupe carboxy et  $R_2$  est l'hydrogène.

30 10. Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que le composé préparé est choisi entre la N-déméthylnogalamycine, la N-déméthylldisnogamycine et le 7-con-O-méthyl-N-déméthylnogarol.

35 11. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle est constituée par ou en ce qu'elle contient un composé suivant l'une quelconque des revendications 1 à 8.