

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIEE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>7</sup> : <b>C07H 17/075, A61K 31/70, A61P 31/04</b>		A2	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 00/63222</b>  (43) Date de publication internationale: 26 octobre 2000 (26.10.00)
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR00/00999</p> <p>(22) Date de dépôt international: 18 avril 2000 (18.04.00)</p> <p>(30) Données relatives à la priorité: 99/04866 19 avril 1999 (19.04.99) FR</p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): HOECHST MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, Terrasse Bellini, F-92800 Puteaux (FR).</p> <p>(72) Inventeurs; et</p> <p>(75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): DEMASSEY, Jacques [FR/FR]; Allée Saint Jacques Chalifert, F-77144 Montrœvrain (FR). KLICH, Michel [FR/FR]; 9, rue Robert Jumel, F-93250 Villemomble (FR). MUSICKI, Branislav [YU/FR]; 4, rue de Louvois, F-75002 Paris (FR).</p> <p>(74) Mandataire: TONNELLIER, Marie-José; Hoechst Marion Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: AE, AG, AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA, brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Publiée</b> <i>Sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport.</i></p>	
<p>(54) Titre: NOVEL RIBOSE-SUBSTITUTED AROMATIC AMIDES, METHOD FOR THE PRODUCTION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS</p> <p>(54) Titre: NOUVEAUX AMIDES AROMATIQUES SUBSTITUÉS PAR UN RIBOSE, LEUR PROCEDE DE PRÉPARATION ET LEUR APPLICATION COMME MEDICAMENTS</p> <div style="text-align: center;"> <p style="text-align: right;">(I)</p> </div> <p>(57) Abstract</p> <p>Compounds of formula (I); wherein R<sub>1</sub> = alkyl, alkenyl or alkynyl, O-alkyl, O-alkenyl or optionally substituted, optionally interrupted O-alkynyl; R<sub>2</sub> = hydrogen or halogen; R<sub>3</sub> = hydrogen, alkyl or halogen; R<sub>4</sub> = NHR' or NHOR'', R' or R'' are identical or different and represent hydrogen, alkyl, alkenyl or alkynyl, aryl; R<sub>5</sub> = hydrogen or O-alkyl; R<sub>6</sub> = alkyl or CH<sub>2</sub>-O-alkyl; R<sub>7</sub> = hydrogen or alkyl or R<sub>6</sub> and R<sub>7</sub> form a cycle together with the carbon carrying them in addition to the addition salts thereof with bases. The compounds of formula (I) have antibiotic properties.</p> <p>(57) Abrégé</p> <p>Les composés de formule (I): R<sub>1</sub>: alkyle, alkényle ou alkynyle, O-alkyle, O-alkényle ou O-alkynyle éventuellement substitué, éventuellement interrompu; R<sub>2</sub> hydrogène ou halogène; R<sub>3</sub>: hydrogène, alkyle ou halogène; R<sub>4</sub>: NHR' ou NHOR'', R' ou R'' identiques ou différents représentent hydrogène, alkyle, alkényle ou alkynyle, aryle; R<sub>5</sub>: hydrogène ou O-alkyle; R<sub>6</sub>: alkyle ou CH<sub>2</sub>-O-alkyle; R<sub>7</sub>: hydrogène ou alkyle ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble avec le carbone qui les porte un cycle ainsi que leurs sels d'addition avec les bases. Les composés de formule (I) présentent des propriétés antibiotiques.</p>			

***UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION***

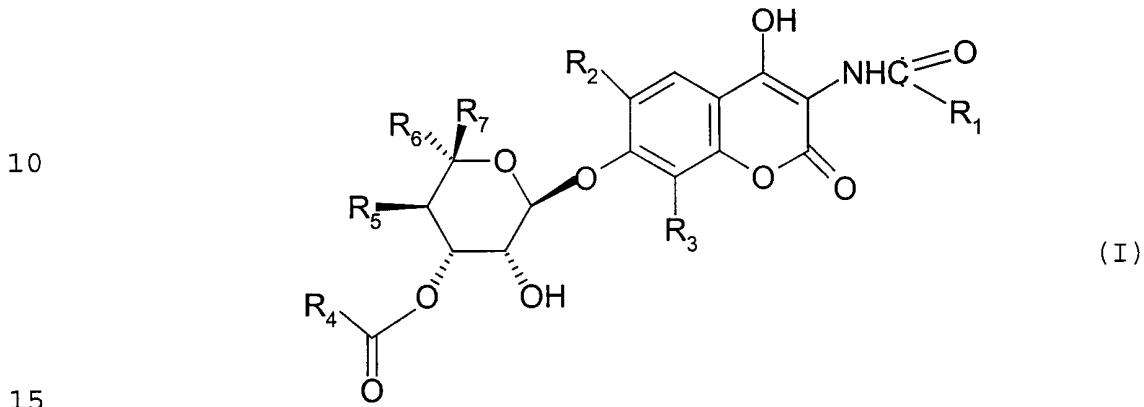
Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publient des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yugoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

**Nouveaux amides aromatiques substitués par un ribose, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments**

La présente invention concerne de nouveaux amides aromatiques substitués par un ribose, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

5 L'invention a pour objet les composés de formule (I) :



dans laquelle

R<sub>1</sub> représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, O-alkyle, O-alkényle ou O-alkynyle linéaire ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène, de soufre ou d'azote, un radical aryle ou aralkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué, un radical hétérocyclique aromatique ou non, mono ou polycyclique éventuellement substitué, un radical NH<sub>2</sub>, NHalc<sub>1</sub> ou NHalc<sub>2</sub>, NHalc<sub>3</sub> ou NHOalc<sub>4</sub>, alc<sub>1</sub>, alc<sub>2</sub>, alc<sub>3</sub> et alc<sub>4</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,

R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou un atome d'halogène,

30 R<sub>4</sub> représente un radical NHR' ou NHOR'' dans lequel R' ou R'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone éventuellement substitué,

35 R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical O-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

R<sub>6</sub> un radical alkyle ou CH<sub>2</sub>-O-alkyle, dans lequel alkyle représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,

R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble avec le carbone qui les porte un cycle ainsi que leurs sels d'addition avec les bases.

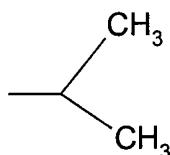
Comme exemples de bases on peut citer les sels formés avec les amines comme l'arginine, la lysine, les ions Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, 10 NH<sub>3</sub><sup>+</sup>, N(alc)<sub>3</sub><sup>+</sup> alc<sub>3</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone.

Dans la définition des substituants :

- le radical alkyle, alkényle ou alkynyle est de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, n-butyle, 15 isobutyle, terbutyle, décyle ou dodécyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle,
- l'halogène est de préférence le fluor ou le chlore, ou le brome,
- 20 - le radical aryle est de préférence le radical phényle.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone, par exemple un radical

25



les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>1</sub> représente un 30 radical benzoyle, les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>3</sub> représente un radical méthyle, les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>5</sub> est un radical OCH<sub>3</sub>, les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent un 35 radical méthyle ou un radical éthyle ainsi que ceux dans lesquels R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment avec les carbones qui les portent un radical cyclopentyle.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut

citer les composés de formule (I) dans lesquels R<sub>4</sub> représente un radical NH-O-CH<sub>2</sub>-C≡CH.

L'invention a tout particulièrement pour objet les composés dont la préparation est donnée ci-après dans la partie expérimentale et tout particulièrement le produit des exemples 10 et 11. Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries anaérobies gram<sup>+</sup> telles que les staphylocoques, les streptocoques, les pneumocoques, les entérocoques, listeria.

10 Les composés de l'invention peuvent donc être utilisés comme médicaments dans le traitement des infections à germes sensibles et, notamment, dans celui des staphylococcies, telles que les septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanées, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, furoncles, anthrax, phlegmons, érysipèles et acné, staphylococcies telles que les angines aiguës primitives ou post-grippales, broncho-pneumonie, suppuration pulmonaires, les streptococcies telles que les angines aiguës, les otites, les sinusites, la scarlatine, les pneumococcies telles que les pneumonies, les bronchites et la diphtérie. Les produits de la présente invention sont également actifs contre les infections dues à des germes comme *Haemophilus influenzae*.

15 L'invention a donc pour objet les composés de formule (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables à titre de médicaments.

20 L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicaments les composés indiqués ci-dessus comme composés préférés.

25 L'invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

30 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses, mais la voie d'administration préférée est la voie buccale ou injectable.

35 Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine.

cine humaine, comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le 5 ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou 10 végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

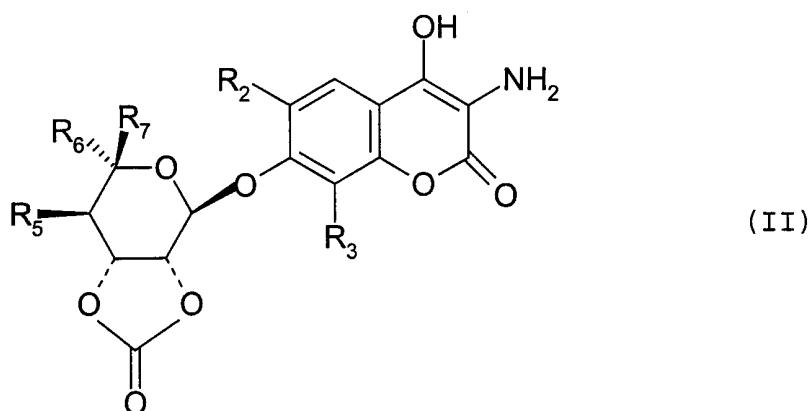
Ces compositions peuvent également se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporainement 15 dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut-être, par exemple, comprise 20 entre 50 mg et 3000 mg par jour par voie orale ou injectable, chez l'adulte pour les produits préférés.

L'invention a pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (II) :

25

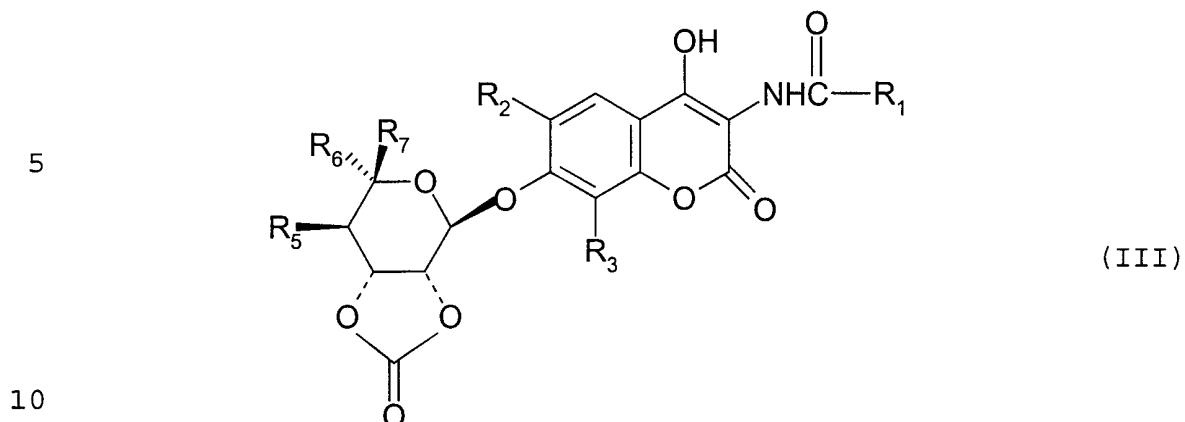
30



35

à l'action d'un composé de formule  $R_1-C(=O)-Hal$  dans laquelle  $R_1$  conserve sa signification précédente et  $Hal$  représente un

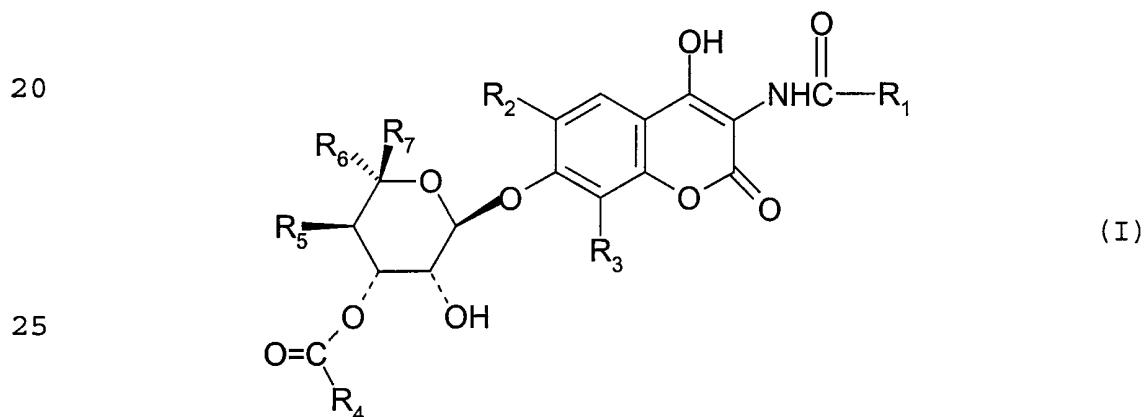
atome d'halogène pour obtenir le composé de formule (III) :



que l'on soumet à l'action d'un composé de formule



pour obtenir le composé de formule

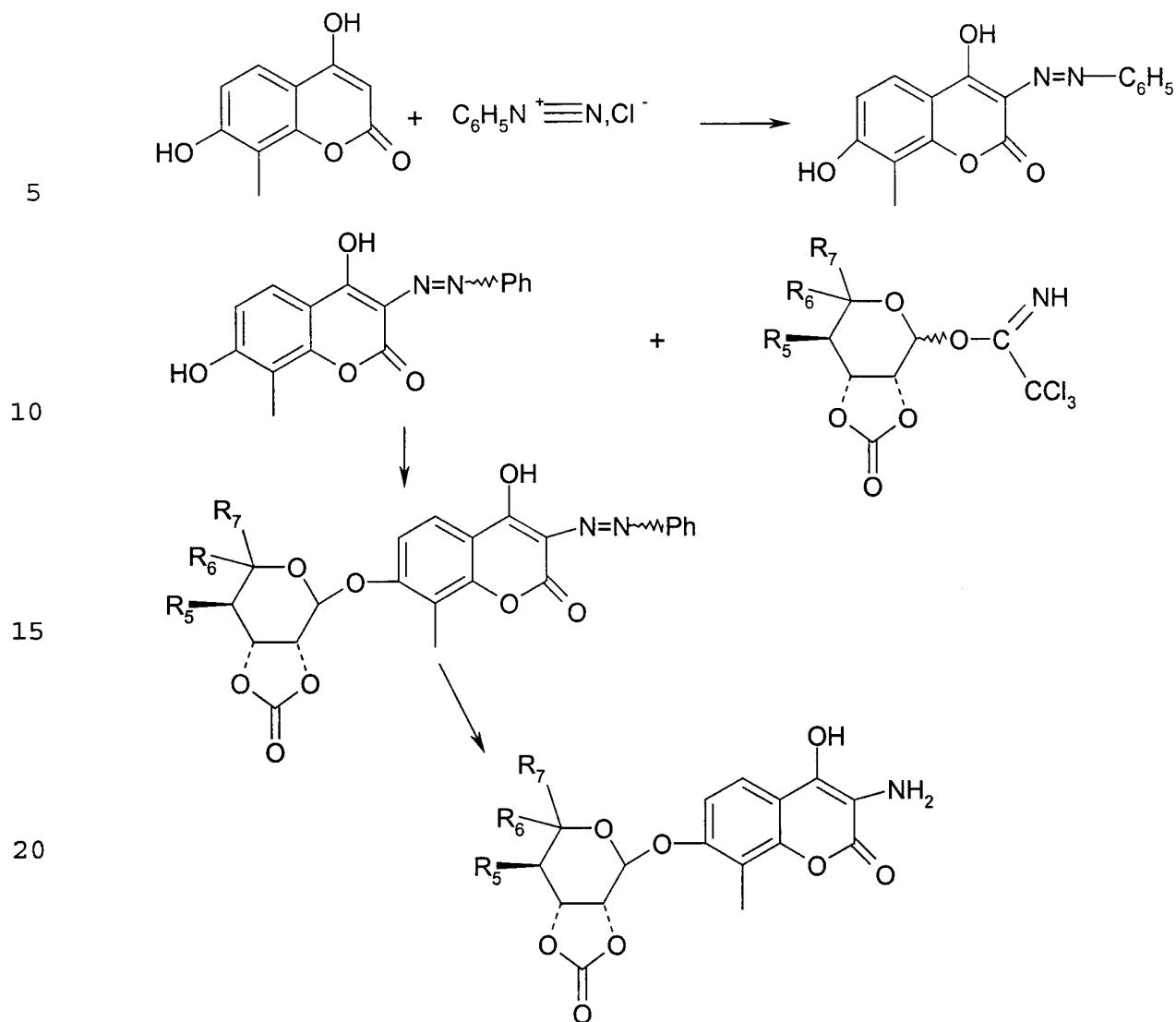


L'invention a également pour objet à titre de produits  
30 chimiques nouveaux, les composés de formule (II) et (III).

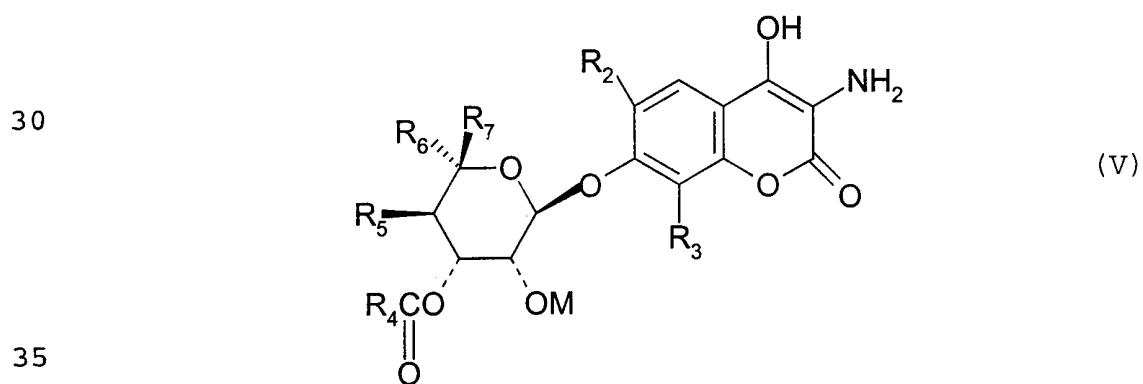
Dans un mode de réalisation préféré, Hal est un atome de  
chlore.

Les composés de formule (II) utilisés comme produits de  
départ du procédé de l'invention, peuvent être préparés comme  
35 indiqué ci-après dans la partie expérimentale. La préparation  
des composés de formule (II) décrite dans la partie expé-  
imentale peut-être schématisée comme suit :

6

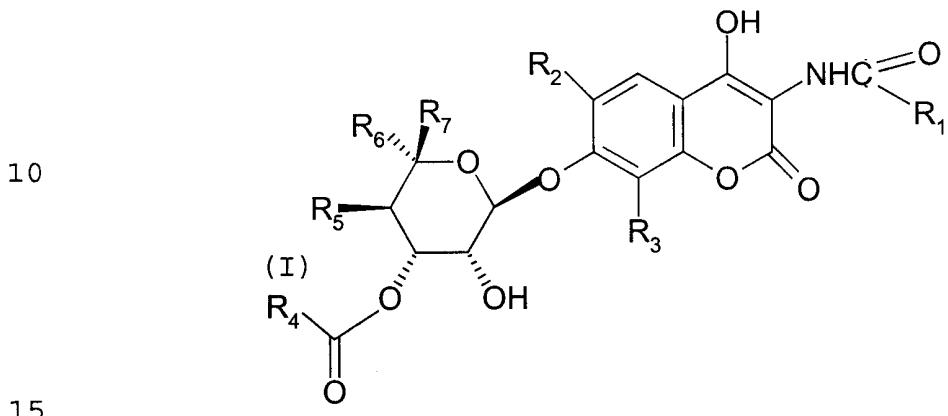


L'invention a également pour objet un procédé caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule (V) :



dans laquelle les substituants conservent leur signification

5 précédente et OM représente un radical hydroxyle bloqué, à l'action d'un composé de formule  $R_1COHal$  dans laquelle  $R_1$  conserve sa signification précédente et Hal représente un atome d'halogène, puis à l'action d'un agent de libération de la fonction OH pour obtenir le composé de formule (I) correspondant :



Les produits de formule (V) utilisés comme produits de départ sont des produits nouveaux et sont en eux-mêmes un objet de l'invention.

20 Les composés de formule (V) peuvent être préparés selon le procédé indiqué dans la partie expérimentale. La partie expérimentale peut-être schématisée comme suit.

**Préparation 1 : 4,7-dihydroxy-8-méthyl-3-(phénylazo)-2H-1-benzopyran-2-one**

25 **Stade A :  $C_6H_5 N^+ \equiv N, Cl^-$**

On introduit à 10°C, 30,86 ml d'aniline dans 138 ml d'une solution d'acide chlorhydrique à 36 %. On ajoute une solution renfermant 23,32 g de nitrite de sodium et 123 ml d'eau en maintenant la température entre 0 et 5°C. On obtient 30 une solution que l'on maintient à 5°C pendant 45 minutes. On obtient un produit que l'on utilise tel quel ci-dessous.

**Stade B : 4,7-dihydroxy-8-méthyl-3-(phénylazo)-2H-1-benzopyran-2-one**

On introduit 33,75 g de 4,7-dihydro-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one dans 1,1 l d'éthanol. On ajoute 138,3 g d'acétate de sodium et ajoute 150 ml de produit préparé au stade A. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 30 minutes et l'on ajoute 460 ml d'eau. On maintient sous agita-

tion pendant 1 heure. On rince le produit obtenu à l'eau ou cyanure de méthyle et à l'éther. On sèche et obtient 87,34 g de produit recherché.

**Préparation 2 : 2,3-carbonate cyclique et 1-(2,2,2-trichloro-éthanimidate) de 6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxo-hexopyranose**

**Stade A :** 2,3-carbonate cyclique de 6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxo-hexopyranose

On introduit 50 g de 6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxo-hexopyranose dans 2 l de dichloro 1,2-éthane. On ajoute 44,3 g de carbonyl diimidazole. On porte au reflux pendant 3 H 30. On laisse revenir à la température ambiante. On concentre et obtient 120 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène acétone 9-1. On obtient ainsi 23,19 g de produit recherché.

**Stade B :** 2,3-carbonate cyclique et 1-(2,2,2-trichloro-éthanimidate) de 6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxo-hexopyranose

On introduit 276 mg de carbonate de césum, 18,17 g du produit préparé au stade A et 16 ml de cyanure de trichlorométhane dans 250 ml de chlorure de méthylène. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 3 heures. On ajoute 7 ml de cyanure de trichlorométhane. On maintient sous agitation pendant 1 heure et amène à sec le produit obtenu en éluant avec le mélange cyclohexane acétate d'éthyle (5-5). On obtient ainsi 27,01 g de produit recherché.

**EXEMPLE 1 : Acide cyclopropyl-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyclopropanamide**

**Stade A :** 7-[(2,3-O-carbonyl-6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-(phénylazo)-2H-1-benzopyran-2-one

On introduit 36,7 g de produit de la préparation 1 et 25 g de produit de la préparation 2 dans 500 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 1,2 ml de  $\text{BF}_3$ ,  $\text{Et}_2\text{O}$ . On agite pendant 20 heures à 20°C. On ajoute 100 ml d'eau, agite, filtre et décante. On lave le précipité au chlorure de méthylène,

décante, lave les phases organiques à l'eau, les réunit, les sèche et concentre. On ajoute 500 ml d'éther éthylique. On agite pendant 1 heure à 20°C et 15 minutes à 0°C. On essore, rince et lave à l'éther éthylique. On obtient ainsi le 5 produit recherché 30 g (71 %).

Stade B : 3-amino-7-[(2,3-O-carbonyl-6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 30 ml d'eau, 1,8 g d'acétate de sodium et 10 1,7 g de dithionite dans une suspension renfermant 1,5 g de produit du stade précédent et 15 ml d'éthanol. On porte au reflux en 30 minutes. On maintient le reflux pendant 10 minutes. On filtre. On ramène à 20°C, refroidit à 0°C. On essore, empâte à l'éther éthylique, essore et sèche. On 15 obtient ainsi le produit recherché (858 mg).

Stade C : N-[7-[(2,3-O-carbonyl-6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyclopropanecarboxamide

On ajoute 20 ml d'acétate d'éthyle à 1 g du produit du 20 stade précédent. On triture à la spatule. On ajoute 250 mg de pyridine. On ajoute 256 mg de chlorure d'acide cyclopropane carboxylique. On agite pendant 1 heure 30 minutes à 20°C. On dilue avec 100 ml d'acétate d'éthyle et 50 ml d'eau. On décante, lave avec du carbonate acide de sodium, de l'eau, et 25 de l'acide chlorhydrique. On sèche, filtre et concentre. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange hexane/acétate d'éthyle (1-1). On obtient ainsi le produit recherché.

Stade D : Acide cyclopropyl-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyclopropanamide

On ajoute 82 µl de cyclopropylamine et 283 µl de 35 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ène dans une solution renfermant 453 mg de produit du stade précédent et 10 ml de DMF. On agite pendant 20 heures à 20°C. On verse sur une solution diluée de phosphate monosodique. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On

obtient 563 mg de produit que l'on chromatographie en éluant avec le mélange heptane/acétate d'éthyle 30-70. On élue avec du méthanol, obtient 312 mg de produit que l'on empâte dans un mélange acétate d'éthyle/méthanol 8-2. On essore. On 5 concentre et obtient 113 mg de produit recherché.  $R_f = 0,18$  heptane/acétate d'éthyle 30-70.

**EXAMPLE 2 : Acide (1-méthyléthoxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-10 cyclopropane-carboxamide**

On ajoute 102 mg d'hydrure de sodium dans une suspension renfermant 237 mg de chlorydrate d'isopyloxyamine et 7,5 ml de DMF. On agite pendant 1 heure à 20°C. On ajoute 0,25 ml de triéthylamine et le produit préparé au stade C de l'exemple 15 1. On porte 3 heures à 50°C, ajoute 150 mg de DMAP et maintient une nuit à 50°C. On ajoute 150 mg de DMAP et 132 mg de chlorhydrate d'isopyloxyamine.

On agite 20 heures à 50°C. On amène à 20°C. On verse sur une solution normale d'acide chlorhydrique glacée, extrait à 20 l'acétate d'éthyle, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 253 mg de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange heptane/acétate d'éthyle 3-7. On obtient 48 mg de produit recherché,  $rf = 0,15$ .

**EXAMPLE 3 : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-25 cyclopropane-carboxamide**

On ajoute 1,0 ml de solution de LiClO<sub>4</sub> dans Et<sub>2</sub>O 3 molaire dans une suspension renfermant 302 mg du produit 30 préparé au stade C de l'exemple 1 et 5 ml d'éther éthylique. On tritue le mélange. On place sous ultra-sons pendant 15 minutes. On maintient sous agitation pendant 5 heures, ajoute 15 ml de solution de LiClO<sub>4</sub>/Et<sub>2</sub>O. On agite 16 heures à 20°C, dilue à l'acétate d'éthyle et lave à l'eau. On sèche, filtre 35 et concentre. On obtient 365 mg de produit que l'on chromatographie sur silice éluant hexane/acétate d'éthyle (4-6) puis avec un mélange méthanol/acétate d'éthyle 40-60. On obtient 36 mg de produit recherché.

En opérant comme précédemment, on a obtenu les produits suivants :

- Acide (1-méthyléthoxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]

5 -4- hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] -benzèneacétamide

- Acide éthoxy-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] -benzèneacétamide

10 - (1R-trans) Acide éthoxy-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2,2-diméthyl-3-éthényl-cyclopropanamide

- Acide cyclopropyl-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] -benzèneacétamide

- Acide cyclopropyl-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] -benzènepropa-

20 namide

- Acide (1-méthyléthoxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzènepropanamide

25 - Acide butoxy-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-méthyl-propanamide

- Acide propoxy-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-

30 méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-méthyl-propa-namide

- Acide cyclopropyl-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-

35 hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyclobutanamide.

Préparation 3 : 3-amino-7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-0-[(2-propynyloxy)amino]carbonyl]-2-O-[(tétrahydro-2H-pyran-

**2-yl)oxy]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one**

Stade A : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-3-O[(triethylsily)oxy]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On soumet à une hydrogénéation sous pression réduite en présence de palladium sur charbon 28,0 g de produit P préparé ci-après. On filtre le palladium et rince au THF. On concentre sous pression réduite et obtient 32,48 g de produit que 10 l'on purifie sur silice en éluant avec le mélange hexane/acétate d'éthyle 6-4.

Stade B : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-3-O[(triethylsily)oxy]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-(phénylazo)2H-1-benzopyran-2-one

A 143 ml de solution normale d'acide chlorhydrique à 0°C, on ajoute 3,54 g d'aniline. On maintient sous agitation à 0°C pendant 15 minutes, ajoute une solution de 2,9 g de nitrite de sodium dans 30 cm<sup>3</sup> d'eau. On ajoute une solution de 20 14,39 g d'acétate de sodium dans 150 ml d'eau. On maintient sous agitation pendant 15 minutes, ajoute une solution renfermant le produit du stade précédent dans 150 ml d'éthanol. On maintient sous agitation pendant 15 mn à 0°C, ajoute 300 ml d'AcOEt. On décante, lave au phosphate acide de 25 sodium, sèche et concentre. On obtient 34 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec l'hexane, puis avec le mélange hexane/acétate d'éthyle 60-40. On obtient 17,55 g de produit.

Stade C : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-(phénylazo)-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 57,5 ml de solution molaire de Bu<sub>4</sub>NF dans THF dans une solution renfermant le produit préparé au stade précédent dans 400 ml de THF. On maintient sous agitation à 35 0°C pendant 5 heures. On lave avec une solution saturée de NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, décante, concentre et sèche. On obtient 34 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec hexane 60 AcOEt40. On obtient 17,55 g de produit

recherché.

Stade D : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[(2-propynoxy)-amino]carbonyl]-2-O-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-

5 (phénylazo)-2H-1-benzopyran-2-one

a) On met en solution à 0°C dans 250 ml de chlorure de méthylène 17,55 g du produit du stade précédent. On ajoute 9,62 g de DMAP et 9 g de chloroformiate de paranitrophénol. On agite pendant 1 heure et ajoute 1,40 g de chloroformiate

10 de paranitrophénol. On concentre sous pression réduite.

b) Dans un deuxième ballon sous azote à 0°C, on met en suspension le chlorhydrate de la propargyloxylamine dans 250 ml DMF. On ajoute 6,7 g d'hydrure de sodium. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 1 heure. On 15 reprend avec 250 ml de DMF à 0°C le produit préparé au stade a) auquel on ajoute la solution précédente. On maintient sous agitation pendant 1 heure. On verse le mélange réactionnel sur un mélange de solution aqueuse de phosphate acide de sodium et d'éther éthylique. On filtre, lave à 20 l'éther et sèche. On obtient 16,06 g de produit recherché.

Stade E : 3-amino-7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[(2-propynyl-oxy)-amino]carbonyl]-2-O-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

25 On plonge dans un bain d'huile à 85°C, une suspension renfermant 16 g du produit du stade précédent, 22,7 g de dithionite de sodium, 10,7 g d'acétate de sodium, 400 ml d'eau et 90 ml d'alcool éthylique. On maintient sous agitation pendant 60 minutes. On filtre. On maintient le filtrat 30 pendant 2 heures dans un bain de glace. On essore et lave à l'eau les cristaux obtenus. On sèche et obtient 10,26 g de produit recherché.

Produit P : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-

(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-O-(triéthylsilyl)-.alpha.-L-

35 lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

Stade A : 4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-7-(tétrahydro-2H-

pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-one

On introduit 55 g de 4-hydroxy-8-méthyl-7-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-one dans 250 ml de diméthyl-formamide anhydre chauffé à 40°C, et ajoute goutte à goutte, une solution de 58,3 g de diphenyldiazométhane dans 250 ml de 5 DMF. L'addition est faite en 3 heures en maintenant la température à 40°C. On ajoute à nouveau plusieurs portions de 3 g de diphenyldiazométhane et agite une heure à 40 °C. On verse le milieu réactionnel sur 2 l d'éther sulfurique. On lave la solution organique avec une solution aqueuse de 10 bicarbonate de sodium, avec une solution de soude (0,1 M), à l'eau et à la saumure. On évapore à sec. Le résidu est agité dans un mélange éther isopropylique-hexane (1-2). On essore et sèche l'insoluble. On obtient 20,5 g de produit recherché. CCM CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-AcOEt (95-5). R<sub>f</sub> = 0,44

15 Stade B : 4-(diphenyldiméthoxy)-7-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 35 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,9 M dans le méthanol, dans une solution renfermant un mélange de 20 g de produit du stade A, de 100 ml de 20 dichlorométhane et 100 ml de méthanol. On agite 2 heures à la température ambiante et évapore les solvants. On disperse le résidu dans de l'éthanol absolu refroidi à 0°C. On essore l'insoluble et rince à l'alcool glacé puis à l'éther sulfurique. On sèche et recueille 15,53 g de produit que l'on 25 disperse dans l'éther, essore et sèche. On obtient 14,54 g de produit recherché.

RMN <sup>1</sup>H MHz, CDCl<sub>3</sub>, ppm)

δ 2,31(s, 3H), 5,62(s, 1H), 6,35(s, 1H), 6,78(d, 1H, J=\_Hz), 7,75(d, 1H, J=\_Hz), 6,99 à 7,10(m, \_H), 7,30 à 7,42(m, \_H).

30 Stade C : 7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-(diphenyldiméthoxy)-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On refroidit à 0°C un mélange de 91,13 g de produit du stade B, 58,6 g de 6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxo-35 hexopyranose et 80 g de triphénylphosphine dans 900 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte 60 ml de diisopropylazodicarboxylate. On agite pendant 1 heure à la température ambiante. On ajoute 34 g de triphénylphosphine et

25 ml de diisopropylazodicarboxylate. On agite 1 heure à la température ambiante. On ajoute 34 g de triphénylphosphine et 25 ml de diisopropylazodicarboxylate et agite 12 heures à la température ambiante. On concentre sous vide. On

5 chromatographie en éluant avec un mélange toluène/alcool isopropylique (95-5). Après réunion des fractions et évaporation des solvants, on recueille après recristallisation dans l'éther isopropylique, 86,33 g de produit recherché.

10 RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)

$\delta$  1,13(s, 3H), 1,37(s, 3H), 2,24(s, 3H), 2,69(s, 1H), 2,79 (s, 1H), 3,38(d, 1H),  $J= 10$  Hz), 3,60(s, 3H), 4,24(m, 1H), 4,28(m, 1H), 5,56(s, 1H), 5,64(d, 1H,  $J= 1,5$  Hz), 6,(s, 1H), 7,18(d, 1H), 7,81(d, 1H), 7,39(m, 10H).

15 Stade D : 7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-(triéthylsilyl) -alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 26,6 g d'imidazole et 70,15 ml de diisopropyléthylamine dans une solution refroidie à 0°C, renfermant 80 g 20 de produit du stade précédent et 600 ml de dichlorométhane. On ajoute goutte à goutte 33,5 ml de chlorure de triéthylsilyle. On agite 1 heure à la température ambiante. On lave avec une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium, 1 M, à l'eau et à la saumure. On sèche sur du sulfate de 25 magnésium, filtre et concentre. On recueille 98,58 g de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange dichlorométhane acétone (de 0,8 à 1 %). On obtient 46,5 g de produit.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3\text{-d}6$ , ppm)

30  $\delta$  0,60 (q,  $_1\text{H}$ ,  $J= \text{Hz}$ ), 0,74(q,  $_1\text{H}$ ,  $J= \text{Hz}$ ), 0,97(t,  $_1\text{H}$ ,  $J= \text{Hz}$ ), 1,00(t,  $_1\text{H}$ ,  $J= \text{Hz}$ ), 1,10(s, 3H), 1,32(s, 3H), 2,24(s, 2H), 2,74(s, 1H), 3,31(d, 1H,  $J= \text{Hz}$ ), 3,54(s, 3H), 4,07(m, 1H), 4,29(dd, 1H,  $J= \text{Hz}$ ), 5,50(s, 1H), 5,65(d, 1H,  $J= \text{Hz}$ ), 6,35(s, 1H), 7,28(d, 1H,  $J= \text{Hz}$ ), 7,81(d, 1H,  $J= \text{Hz}$ ), 7,40(m).

35 Stade E : 7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-2-O-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-3-O-(triéthylsilyl)-alpha-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute 19 ml de dihydropyrane et 400 mg d'APTS dans une solution renfermant 67 g de produit du stade précédent et 1 l de dichlorométhane. On agite pendant 40 minutes à la température ambiante, on ajoute 300 mg d'APTS. Après 30 minutes, on ajoute 100 mg d'APTS, puis encore 100 mg d'APTS. On agite pendant 20 minutes supplémentaires, puis introduit de l'hydrogénocarbonate de sodium finement broyé. On agite pendant 10 minutes, dilue le milieu réactionnel avec un mélange hexane/acétate d'éthyle (1-2), lave à l'eau et à la saumure. On sèche. On filtre et évapore les solvants. On chromatographie le produit obtenu en éluant avec le mélange heptane/acétate d'éthyle (4-1). On recueille 77,9 g de produit recherché.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, ppm)

15  $\delta$  0,64 (q,  $-\text{H}$ , J=  $\text{Hz}$ ), 0,73 (q,  $-\text{H}$ , J=  $\text{Hz}$ ), 0,95 à 1,32 ( $-\text{H}$ ), 2,25 (s,  $-\text{H}$ ), 2,27 (s,  $-\text{H}$ ), 3,30 (d,  $-\text{H}$ , J=  $\text{Hz}$ ), 3,4 (d,  $-\text{H}$ , J=  $\text{Hz}$ ), 3,50 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,53 (s,  $-\text{H}$ ), 3,54 (s,  $-\text{H}$ ), 4,04 à 4,15, 4,36 (dd,  $-\text{H}$ , J=  $\text{Hz}$ ), 4,94 (1), 4,96 (1), 5,50 (s1, H), 5,65 (s1), 6,37 (s, 1H), 7,15 (d,  $-\text{H}$ , J=  $\text{Hz}$ ), 7,19 (d,  $-\text{H}$ , J=  $\text{Hz}$ ), 7,81 (m, 1H), 7,30 à 7,44, 1,47 à 2,00.

**EXEMPLE 4 : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzamide**

25 On ajoute 60  $\mu\text{l}$  de triéthylamine et 50  $\mu\text{l}$  de chlorure de benzyle dans une solution renfermant 200 mg de produit de la préparation 3 et 4 ml de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure 30 à 0°C. On laisse la température remonter à 20°C. On verse sur un mélange de glace et de phosphate monosodique. On extrait au chlorure de méthylène, sèche, filtre et concentre. On ajoute 400 ml de méthanol à 20°C, ajoute 40 mg de TsOH, H<sub>2</sub>O. On agite pendant 2 heures à 20°C. On dilue au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 90 mg de produit. On extrait 30 la phase aqueuse à l'acétate d'éthyle, sèche, filtre et concentre. On obtient 75 mg de produit. On réunit les 90 mg et 75 mg de produit. On chromatographie sur silice éluant chlorure de méthylène, acétate d'éthyle, acide acétique 80-

20-1. On obtient 105 mg de produit recherché.

EXEMPLE 5 : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 7-[ (6-déoxy-6-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-mannopyranosyl) oxy]-4-hydroxy-3-[1-(méthoxyimino)éthyl]8-méthyl-2H-1-5 benzopyran-3-yl]-2-one

On met en solution à 20°C dans 10 ml de chlorure de méthylène, 139 mg d'acide 2-méthoxyiminopropanoïque et 250 mg de pentafluorophénol. On ajoute 270 mg de DCC en solution dans 10 ml de chlorure de méthylène. On agite 2 heures 30 minutes à 20°C. On filtre, concentre le filtrat que l'on redissout dans 10 ml de DMF. On agite à 20°C sous atmosphère d'azote 5 ml de la solution ainsi obtenue et ajoute 250 mg de produit de la préparation 3. On agite pendant 16 heures à 20°C. On dilue au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On dissout le résidu obtenu dans 5 ml de méthanol à 20°C. On ajoute 80 mg de TsOH, 1H<sub>2</sub>O. On agite 5 heures à 20°C. On purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, acétate d'éthyle, acide acétique 80-20-1 puis hexane acétate d'éthyle 50-50. On obtient 100 mg de produit recherché, rf = 0,1.

EXEMPLE 6 : N-[7-[[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[(2-propynyloxy) amino]carbonyl]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8 méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-(2-pyridinylméthoxy)-acétamide

25 Stade A : 2-[(2-pyridinyl)méthoxy]-acétate d'éthyle

On ajoute en 20 minutes à 0°C, 0,530 g d'hydrure de sodium dans une solution de 1 g de 2-hydroxyméthylpyridine et de DMF. On ajoute à 0°C, 1,6 ml de chloroacétate d'éthyle. On verse 2 ml d'une solution de phosphate acide de sodium, puis concentre sous pression réduite. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène méthanol 90-10. On obtient 4,5 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène, méthanol 90-10. On purifie le produit obtenu et obtient 1,30 g de produit recherché.

Stade B : Acide 2-[(pyridinyl)méthoxy]acétique

On ajoute 3,7 ml d'une solution de soude 2 N dans une solution renfermant 1,3 g du produit préparé au stade

5 précédent et 10 ml d'éthanol. On maintient sous agitation pendant 1 heure, amène à pH < 7 par addition d'une solution normale d'acide chlorhydrique et concentre sous pression réduite, reprend à l'acétone et filtre. On concentre les liqueurs mères et obtient 1,01 g de produit recherché.

Stade C : N- [7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O- [(2-propynyl) amino] carbonyl] -alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl] oxy] -4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] -2-(2-pyridinylméthoxy)-acétamide

10 On maintient sous agitation pendant 30 minutes, 0,2 g de produit de la préparation 3, 0,065 g de produit du stade B, 0,053 g de HOBT et 0,075 g de EDCS et 6 ml de chlorure de méthylène. On concentre à sec, obtient un produit que l'on chromatographie sur silice éluant chlorure de méthylène 15 méthanol 90-10. On obtient 148 mg de produit que l'on reprend dans le méthanol, on ajoute 40 mg de APTS. On chromatographie le produit obtenu en éluant avec le mélange chlorure de méthylène-méthanol 90-10. On obtient 0,110 g de produit recherché.

20 **EXEMPLE 7 : Acide(2-propynyl)oxy-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[(1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-acétamide**

Stade A : Acide 2-[1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy-acétique

25 On ajoute 5,93 ml d'une solution de soude 2 N dans une solution renfermant 1 g d'ester éthylique d'acide 2-[1,2,5-thiadiazol-3-yl]oxy-acétique et 5 ml d'éthanol. On maintient sous agitation pendant 2 heures. On amène à pH 5-6 par addition d'une solution normale d'acide chlorhydrique. On 30 concentre et obtient 1,054 g de produit. On chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène méthanol 90-10.

Stade B : Acide(2-propynyl)oxy-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl) oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[(1,2,5-thiadiazol-3-yl)oxy]-acétamide

On verse à 0°C, 0,105 g du produit du stade précédent dans 10 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 2 gouttes de

DMF et ajoute 0,126 ml de chlorure d'oxalyle. On maintient sous agitation pendant 30 minutes. On concentre sous pression réduite et reprend au chlorure de méthylène. On ajoute 0,164 ml de pyridine et 0,200 g du produit de la préparation 5 3 dans 10 ml de chlorure de méthylène. On maintient sous agitation pendant 20 minutes. On verse sur une solution glacée de chlorure de sodium. On extrait au chlorure de méthylène et sèche. On obtient un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure 10 de méthylène méthanol 90-10. On obtient 76 mg de produit que l'on reprend dans 4 ml de méthanol. On ajoute 22 mg d'APTS et maintient sous agitation pendant 30 minutes. On concentre sous pression réduite. On purifie le produit obtenu par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure 15 de méthylène, méthanol 95-5. On obtient 30 mg de produit recherché.

En opérant comme précédemment, on a obtenu les produits suivants :

- Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-20 5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[(5-méthyl-isothiazol-3-yl)oxy]-acétamide
- Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[[2'-éthyl-[2,5'-bithiazol]-4-yl)méthoxy]-acétamide
- Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[(1-oxydo-2-pyridinyl)méthoxy]-acétamide
- 30 - (trans)-Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2,2-diméthyl-3-(2-méthylpropyl)-cyclopropanecarboxamide
- (1R-trans)Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-35 [(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2,2-diméthyl-3-éthyl-cyclopropanecarboxamide
- Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-

- 5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-phénoxy-acétamide
- Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzamide
  - Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-propyl-cyclopropanecarboxamide
  - Trans-acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-(méthoxyméthyl)-cyclopropanecarboxamide
  - Trans-acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 2-(butoxyméthyl)-N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-cyclopropanecarboxamide
  - Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzène-acétamide
  - Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-(1-hydroxy-Propyl)-cyclopropanecarboxamide
  - Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-[(phényl-méthoxy)méthyl]-cyclopropanecarboxamide
  - Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 1-oxyde de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-4-pyridinecarboxamide
  - Acide(2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de 1-oxyde de N-[7-[(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-3-pyridinecarboxamide

- 7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O- [(2-propynyloxy) amino] carbonyl] - .alpha. L-lyxo-hexopyranosyl] oxy] - 4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carbamate de 2-propényle
  - Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N [7- [(6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha. L-lyxo-hexopyranosyl) oxy] - 4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] - 5-thiazolecarboxamide
  - N- [7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O- [(2-propynyloxy) amino] carbonyl] - .alpha. - L-lyxo-hexopyranosyl] oxy] - 4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] - alpha- (hydroxyméthyl) - benzèneacétamide (isomère A)
  - N- [7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O- [(2-propynyloxy) amino] carbonyl] - .alpha. - L-lyxo-hexopyranosyl] oxy] - 4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] - alpha- (hydroxyméthyl) - benzèneacétamide (isomère B)
  - N- [7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha. - L-lyxo-hexopyranosyl] oxy] - 4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] - 4-méthyl-1-piperazinecarboxamide
  - N- [7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O- [(2-propynyloxy) amino] carbonyl] - .alpha. - L-lyxo-hexopyranosyl] oxy] - 4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] - 3-hydroxy-2-phénoxypropanamide (isomère A)
  - 7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O- [(2-propynyloxy) amino] carbonyl] - .alpha. - L-lyxo-hexopyranosyl] oxy] - 4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] - 3-hydroxy-2-phénoxypropanamide (isomère B)
  - N- [7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O- [(2-propynyloxy) amino] carbonyl] - .alpha. - L-lyxo-hexopyranosyl] oxy] - 4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] - 5-méthyl-4-hexenamide
  - N- [7- [[6-déoxy-5-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O- [(2-propynyloxy) amino] carbonyl] - .alpha. - L-lyxo-hexopyranosyl] oxy] - 4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl] - 2,2,2-trifluoroacétamide
- Préparation 4 : 6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-2,3-O-(1-méthyl éthylidène)-L-lyxohexopyranose**
- Stade A : [4S- [4-.alpha., 5-.alpha. (S\*)]] -  $\beta$ ,  $\beta$ -diéthyl-2,2-diméthyl-5-(hydroxyméthyl)- $\alpha$ -méthoxy-1,3-dioxolan-4-éthanol
- On introduit dans 250 ml de tétrahydrofurane (THF)

400 ml de bromure d'éthyle magnésium 1 M en solution dans le THF, on agite 15 minutes, puis on introduit 25,2 g de .Delta.-lactone de l'acide 2-O-méthyl-3,4-O-(1-méthyl-éthylidene)-L-arabinonique et 126 ml de THF. On agite 1 heure 5 30 en laissant revenir à température ambiante. Le milieu réactionnel est coulé sur 480 g d'un mélange glace-eau (1:1) et agité 15 minutes. On décante la phase aqueuse et ajoute 80 g de chlorure de sodium à celle-ci. On réextract la phase aqueuse au chlorure de méthylène. Les phases organiques 10 (THF+chlorure de méthylène) sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées à sec sous vide dans un bain à 50°C. On sèche et obtient 32,9 g de produit recherché.

Stade B : .Delta.-lactone de l'acide-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-2,3-O-(1-méthyléthylidene)-L-lyxonique

15 On introduit dans 450 ml de chlorure de méthylène, 450 ml de diméthylsulfoxyde (DMSO), 246 ml de triéthylamine (TEA) et 45,6 g du produit obtenu selon le stade A. On ajoute par portions en maintenant la température inférieure à 30 °C, 90 g de complexe de sulfure de trioxyde pyridine. On poursuit 20 l'agitation durant 2 heures 30. On introduit ensuite 500 ml d'éther puis le milieu réactionnel est coulé sur 500 g de glace + eau (1 : 1). On décante, la phase aqueuse est réextracte avec 500 ml d'éther. Les phases organiques sont réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis 25 évaporées à sec sous vide. On obtient 66 g de produit. On réextract par 3 fois 250 ml d'éther et lave avec 150 ml d'eau. Les phases organiques sont à nouveau réunies, séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis évaporées à sec sous vide. On obtient 39 g de produit recherché.

30 Stade C : 6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-2,3-O-(1-méthyl éthylidène)-L-lyxohexopyranose

On introduit dans 390 ml de tétrahydrofurane (THF) 39 g du produit du stade précédent. On refroidit à 0°C le milieu réactionnel, puis on introduit en maintenant la température à 35 0°C, 120 ml d'une solution 1,5 M de DIBAH dans le toluène. On agite 1 heure 30 en laissant remonter la température. On coule sur le milieu réactionnel en maintenant la température inférieure à 20°C, 500 ml d'une solution aqueuse 1 M de tar-

tare double de sodium et potassium. On agite 1 heure à température ambiante. On décante, la phase aqueuse est réextraite par du chlorure de méthylène. Les phases organiques sont réunies (THF + chlorure de méthylène), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées puis évaporées à sec. On obtient 38,46 g de produit recherché.

Stade D : 6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxohexopyranose

On introduit dans 183 ml d'eau 67,7 g de produit du stade précédent, 183 ml d'acide sulfurique 0,1 N. On chauffe vers 70°C durant 2 heures 30. On laisse revenir à température ambiante puis on ajoute du carbonate de baryum pour amener le pH au environ de 7-8. Le milieu est filtré. On rince avec 60 ml d'eau. Le filtrat est concentré sous vide à 45°C. Le résidu est repris avec 50 ml d'acétate d'éthyle puis évaporé à sec sous vide. On renouvelle trois fois l'opération toujours avec 50 ml d'AcOEt. On met en solution l'huile obtenue dans 50 ml de chlorure de méthylène. On filtre à nouveau.

Après évaporation du chlorure de méthylène, on obtient 55,87 g de produit. On reprend avec 80 ml d'éther et agite 3 heures à température ambiante. On essore, rince avec un minimum d'éther puis sèche à l'étuve sous vide à 45°C. On obtient 28,32 g de produit recherché F = 100°C.

EXEMPLE 8 : N-[7-[[6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[(5-méthyl-1H-pyrrol-5-yl)carbonyl]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl]oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-méthyl-propanamide

Stade A : 2,3-carbonate cyclique de 6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxohexopyranose

On refroidit à 0°C, un mélange de 3,083 g du 6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxohexopyranose et 50 ml de chlorure de méthylène. On ajoute 3,4 g de 1,1 carbonyldiimidazole et 0,168 ml de 1,8-diazo-bicyclo[5-4-0]-undec-7-ène. On verse sur 30 ml d'une solution d'hydrogénophosphate de sodium 1M et extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau les phases organiques, les sèche, filtre et concentre. On obtient 4,09 g de produit recherché brut utilisé tel quel dans le stade suivant.

Stade B : 2,3-carbonate cyclique et 1-(2,2,2-trichloro éthanimidate) de 6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-L-lyxo-hexopyranoside

On ajoute goutte à goutte 3,05 g de trichloroacétnitrile  
5 dans un mélange de 78 mg de carbonate de césum, 20 ml de chlorure de méthylène et 3,97 g de produit du stade A. On agite pendant 16 heures à la température ambiante. On filtre et concentre. On obtient 5,29 g de produit recherché.

Stade C : 7-[(2,3-O-carbonyl-6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-10 O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-(phénylazo)-2H-1-benzopyran-2-one

On introduit 0,13 ml d'éthérate de trifluorure de bore  $[\text{BF}_3(\text{OEt})_2]$  dans un mélange renfermant 90 ml de chlorure de méthylène, 3,10 g de 4,7-dihydroxy-8-méthyl-3-(phénylazo)-2H-15 1-benzopyran-2-one et 4,7 g de produit du stade précédent. On filtre et concentre. On obtient 7,05 g d'un produit que l'on purifie par FLASH chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène isopropanol 95-5. On obtient un produit qui cristallise dans l'éther, essore et sèche sous 20 pression réduite. On obtient ainsi 2,32 g de produit recherché.

Stade D : 3-amino-7-[(2,3-O-carbonyl-6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

25 On place sous pression d'hydrogène (environ 1400 m bar) pendant 2 heures un mélange de 2,32 g de produit du stade C 200 ml d'éthanol et 232 mg de palladium sur charbon à 10 %. On filtre, lave avec un mélange éthanol chlorure de méthylène et concentre au rotovapor sous pression réduite. On obtient 30 1,54 g de produit.

Stade E : N-[7-[(2,3-O-carbonyl-6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-méthyl-propanamide

On introduit goutte à goutte 0,55 ml de pyridine et 35 0,4 ml de chlorure d'isobutyryle dans un mélange de 1,5 g de produit du stade précédent et 30 ml de chlorure de méthylène. On maintient sous agitation pendant une heure. On verse sur 20 ml d'une solution d'hydrogénophosphate de sodium 1 M,

extrait au chlorure de méthylène. On lave les phases organiques les sèche, filtre et concentre. On obtient 1,8 g de produit recherché.

Stade F : N- [7- [(6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-méthyl-propanamide

On agite pendant 2 heures une solution renfermant 303 mg de produit du stade précédent, 5 ml de méthanol et 1,4 ml d'une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 0,5 N. On verse 50 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénophosphate de sodium 1 M, l'extrait au chlorure de méthylène. On lave à l'eau, sèche, filtre et concentre. On obtient 270 mg de produit recherché.

Stade G : N- [7- [(6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-3-O-[(5-méthyl-1H-pyrrol-5-yl)carbonyl]-.alpha.-L-lyxo-hexopyranosyl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-méthyl-propanamide

On agite pendant 4 heures à la température ambiante 260 mg de produit du stade précédent, 4 ml de diméthylformamide, 0,168 ml de (1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]-undec-7-ène) et 152 mg de 5-méthyl 2-pyrrolcarboxylate de 2-2-2-trichloroéthyle. On verse sur 20 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénophosphate de sodium 1 M, extrait à l'acétate d'éthyle. On rassemble les phases organiques, les sèche, filtre et concentre. On obtient 260 mg de produit recherché brut que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène méthanol 95-5. On prélève 110 mg de ce produit et on lui ajoute 27 microlitres de 1,8-diaza-bicyclo[5.4.0]-undec-7-ène et 3 ml de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à la température ambiante. On verse dans 3 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénophosphate de sodium 1 M. On extrait au chlorure de méthylène. On lave les phases organiques à l'eau, les rassemble et les sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. On obtient 100 mg de produit recherché.

F = 140-142°C.

EXEMPLE 9 : Acide (2-propynyloxy)-carbamique 3'-ester de N-[7-[(6-déoxy-5-C-éthyl-6-C-méthyl-4-O-méthyl-.alpha.-L-lyxo-

**hexopyranosyl)-oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-méthyl-propanamide**

On agite pendant 50 heures à la température ambiante 303 mg du produit préparé à l'avant dernier stade de 5 l'exemple précédent, 3 ml de pyridine, 60 mg de perchlorate de lithium et 610 mg de chlorhydrate de O-propargyl hydroxylamine. On maintient 3 jours au congélateur et agite à nouveau pendant 4 heures. On verse dans 10 ml d'eau et extrait au chlorure de méthylène. On lave les phases 10 organiques, les sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. On obtient 420 mg de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice (éluant chlorure de méthylène-méthanol 95-5). On obtient 170 mg d'un produit régioisomère 3/2 en mélange 75-25.

15 **Préparation 5** : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-4-hydroxy)-7-[[10-méthoxy-8-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-[(triéthylsilyl)-oxy]-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl)oxy]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

Stade A : [4S-[4.alpha.,5.alpha.(S\*)]]-2,2-diméthyl-5-[(1-20 hydroxyclopentyl)méthoxyméthyl]-1,3-dioxolane-4-méthanol

On introduit 20 ml d'une solution de dibromobutane (106 ml de dibromobutane dans 200 ml de THF), dans un mélange renfermant 43 g de magnésium, 100 ml de THF et un cristal d'iode. On met sous ultrasons le mélange réactionnel. On 25 ajoute 1,7 l de THF. On ajoute le reste de la solution dibromée. On maintient l'agitation pendant 2 heures 30. On ajoute à 17°C une solution renfermant 80,37 g de delta-lactone de l'acide 2-0-méthyl-3,4-0-(1-méthyléthylidène)-L-arabinique et 1 litre de THF. On agite 4,5 heures à température 30 ambiante. On refroidit à 0°C, ajoute une solution saturée en chlorure d'ammonium. On décante, soutire la phase organique, extrait avec une solution d'acétate d'éthyle à 20 % d'heptane. On lave, sèche et évapore à sec. On obtient 111,85 g de produit recherché.

35 Stade B : [3'As-(3'a.alpha.,7'.alpha.,7'a.bêta.)]-7'-méthoxy-dihydro-spiro[cyclopentane-1,6'-[6H]-1,3-dioxolo[4,5-c]pyran]-4'(3aH)-one

On ajoute 221 g de PySO<sub>3</sub> dans une solution renfermant

111 g du produit préparé au stade A et un mélange d'un litre de chlorure de méthylène, 1 litre de DMSO, 0,607 l de tri-éthylamine. On agite 2 heures à la température ambiante.

On verse sur une solution aqueuse de phosphate acide de sodium, extrait avec un mélange acétate d'éthyle, heptane (1-1). On sèche, filtre et évapore à sec. On obtient 57,7 g de produit recherché.

Stade C : [8R-(8.alpha.,9.alpha.,10.bêta.)]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]-décane-7,8,9-triol

On ajoute à -5°C, 157 ml d'une solution 1,5 M d'hydrure de dibutylaluminium dans le toluène dans une solution renfermant 56 g du produit du stade précédent et 300 ml de THF. On agite à -3°C pendant 1 heure. On ajoute 1 litre d'une solution 1 M de tartrate double de sodium et de potassium. On agite 15 minutes à la température ambiante. On extrait le milieu réactionnel avec un mélange acétate d'éthyle-heptane 1-1. On lave à l'eau, à la saumure, sèche et évapore à sec. On agite à 70°C le résidu obtenu en présence de 150 ml d'une solution d'acide sulfurique 0,1 N et 150 ml d'eau durant 2,5 heures. On refroidit à la température ambiante. On filtre, et évapore à sec. On obtient 49 g du produit recherché.

Stade D : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-7-[(8,9-dihydroxy-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]-décane-7-yl)oxy]-4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute goutte à goutte à 0°C 45,30 g de DIAD dans un mélange de 49 g du produit de la préparation 3, 73 g de 4-(diphénylméthoxy)-7-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one préparé comme indiqué à la préparation 6 et 59 g de triphénylphosphine. On agite 1,5 heure à la température ambiante. On ajoute à 0°C 1 équivalent de triphénylphosphine et de DIAD. On évapore les solvants, reprend à l'éther et obtient le produit recherché.

Stade E : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-4-(diphényl-méthoxy)-7-[[8-hydroxy-10-méthoxy-9-[(triéthylsily)oxy]-6-oxaspiro[4.5]-décane-7-yl)oxy]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

On ajoute à 0°C, 15,21 g de chlorure de triéthylsilane dans une solution renfermant 48 g du produit du stade précédent.

dent et 400 ml de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0°C, lave avec une solution 1 M de phosphate acide de sodium et rince à l'eau. On sèche. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène acétone 99-1 puis avec le mélange toluène terbutyl-méthyléther. On obtient 28,37 g du produit recherché.

5 Stade F : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-4-(diphényl-méthoxy)-7-[[10-méthoxy-8-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-[(triéthylsily)oxy]-6-oxaspiro[4.5]-décan-7-yl)oxy]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

10 On ajoute 7,57 ml de 2,3-dihydropyran et 400 mg d'acide paratoluène sulfonique dans une solution renfermant 28,1 g du produit du stade précédent et 250 ml de dichlorométhane. On agite 1 heure à la température ambiante. On ajoute du 15 bicarbonate de soude et agite 20 minutes à la température ambiante. On lave à l'eau, sèche les phases organiques sur sulfate de sodium. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange heptane-acétate d'éthyle 4,1. On obtient 16,81 g de produit recherché.

20 Stade G : [7R-(7.alpha.,8.bêta.,9.bêta.,10.alpha.)]-4-hydroxy)-7-[[10-méthoxy-8-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-[(triéthylsily)oxy]-6-oxaspiro[4.5]-décan-7-yl)oxy]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

25 On agite sous atmosphère d'hydrogène, une solution de 16,19 g du produit du stade précédent, 150 ml de THF, en présence de 810 mg de palladium sur charbon. On filtre et obtient 15,1 g de produit recherché.

30 Préparation 6 : 4-(diphénylméthoxy)-7-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

35 Stade A : 4-(diphénylméthoxy)-8-méthyl-7-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-one

On introduit 55 g de 4-hydroxy-8-méthyl-7-(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)-2H-1-benzopyran-2-one dans 250 ml de diméthyl-formamide anhydre chauffé à 40°C, et ajoute goutte à goutte, une solution de 58,3 g de diphényldiazométhane dans 250 ml de DMF. L'addition est faite en 3 heures en maintenant la température à 40°C. On ajoute à nouveau plusieurs portions de 3 g de diphényldiazométhane et agite une heure à 40°C. On

verse le milieu réactionnel sur 2 l d'éther sulfurique. On lave la solution organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, avec une solution de soude (0,1 M), à l'eau et à la saumure. On évapore à sec. Le résidu est agité 5 dans un mélange éther isopropylique-hexane (1-2). On essore et sèche l'insoluble. On obtient 20,5 g de produit recherché. CCM  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -AcOET 59565°.  $R_f = 0,44$ .

Stade B : 4-(diphénylméthoxy)-7-hydroxy-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one

10 On ajoute 35 ml d'une solution d'acide chlorhydrique 0,9 M dans le méthanol, dans une solution renfermant un mélange de 20 g de produit du stade A, de 100 ml de dichlorométhane et 100 ml de méthanol. On agite 2 heures à la température ambiante et évapore les solvants. On disperse le 15 résidu dans de l'éthanol absolu refroidi à 0°C. On essore l'insoluble et rince à l'alcool glacé puis à l'éther sulfurique. On sèche et recueille 15,53 g de produit que l'on disperse dans l'éther, essore et sèche. On obtient 14,54 g de produit recherché

20 RMN 1H (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , ppm)  
 $\delta$  2,31 (s, 3H), 5,62 (s, 1H), 6,35 (s, 1H), 6,78 (d, 1H,  $J = \underline{\text{Hz}}$ ), 7,75 (d, 1H,  $J = \underline{\text{Hz}}$ ), 6,99 à 7,10 (m,  $\underline{\text{H}}$ ), 7,30 à 7,42 (m,  $\underline{\text{H}}$ ).

EXEMPLE 10 : [7R-(7.α., 8.β, 9.β, 10.α)]-(2-propynyloxy)-carbamate de 8-hydroxy-7-[4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-3-(benzoylamino)-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-9-yle

Stade A : [7R-(7.α., 8.β, 9.β, 10.α)]-4-hydroxy-7-[[10-méthoxy-9-[(triéthylsilyl)oxy]-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yle]oxy]-8-méthyl-3-(phénylazo)-2H-1-benzopyran-2-one

30 A la solution aqueuse d'acide chlorhydrique (27 ml) refroidie à 0°C, on ajoute goutte à goutte l'aniline (1,44 ml). Ce mélange est agité à 0°C durant cinq minutes. On introduit ensuite goutte à goutte la solution aqueuse de nitrite de sodium (1,18 g : en solution dans 10 ml d'eau). 35 Après 20 minutes d'agitation à 0°C, on additionne l'acétate de sodium (8,41 g) et agite 10 minutes supplémentaires. On ajoute alors de l'éthanol (30 ml). Toujours à 0°C, on introduit goutte à goutte une solution de [7R-(7.α., 8.β, 9.β,

10.α)]-4-hydroxy-7-[[10-méthoxy-8-[(tétrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-9-[(triéthylsilyl)oxy]-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl]oxy]-8-méthyl-2H-1-benzopyran-2-one de la préparation 5, 13,15 mmoles dans 30 ml de THF. Ce mélange est agité quarante 5 minutes à 0°C. La solution réactionnelle est versée sur une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium (1M : 100 ml). On extrait avec un mélange AcOEt-heptane (1 : 1). La solution organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée jusqu'à siccité. On recueille ainsi le produit recherché.

Stade B : [7R-(7.α.,8.β.,9.β.,10.α)]-7-[(8,9-dihydro-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-7-yl)oxy]-4-hydroxy-8-méthyl-3-(phénylazo)-2H-1-benzopyran-2-one

A une solution, refroidie à 0°C, du produit précédent 15 dans du tétrahydrofuranne anhydre (170 ml) on ajoute goutte à goutte une solution de fluorure de tétrabutylamonium (1M dans THF ; 20 ml). On laisse la température remonter et agite 1 heure à température ambiante. On ajoute à nouveau du fluorure de tétrabutylamonium (1M dans THF : 20 ml) et agite durant 20 une heure supplémentaire. La solution réactionnelle est versée sur une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium (100 ml). On extrait avec un mélange AcOEt-heptane (80-20). La solution organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée jusqu'à siccité. On recueille 9 g de produit brut que l'on purifie 25 par chromatographie en éluant avec le mélange dichlorométhane-acétone (94 :6).

Stade C : [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α.)]-4'--[4-dihydro-8-méthyl-3-(phénylazo)-2H-1-benzopyran-7-yl]oxy]-7'-méthoxy-30 tétrahydro-spiro[cyclopentane-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-2'-one

Le mélange de produit du stade B (2,42 g) et de carbonyldiimidazole (1,6 g) dans du tétrahydrofuranne anhydre (30 ml) est chauffé au reflux. Après quarante cinq minutes, 35 le mélange réactionnel refroidi est versé sur une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium (sol. à 10 % : 20 ml) puis extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. On filtre et évapore jusqu'à

siccité. Le résidu est purifié par chromatographie sur silice, en éluant avec le mélange dichlorométhane-acétone (95-5). On recueille 2,35 g du produit recherché.

Stade D : [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α.)]-4'-[[3-amino-4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]oxy]-7'-méthoxy-tétrahydro-spiro[cyclopentane-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-2'-one

La solution de produit du stade précédent dans du tétrahydrofurane (30 ml) est vigoureusement agitée à 10 température ambiante, en présence de Pd/C (0,250 G : 10 %), sous atmosphère d'hydrogène. Au bout de quarante minutes la réaction est complète. On élimine le catalyseur par filtration. On évapore jusqu'à siccité. Le résidu est concrétisé dans un mélange éther-pentane sous ultrasons puis 15 isolé par filtration. Après séchage on récupère 1,85 g de produit recherché.

Stade E : [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α.)]-N-[4-hydroxy-7-[(7'-méthoxy-2'-oxo-tétrahydro-spiro[cyclopentane-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-4'-yl]oxy]-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-benzamide

A la suspension refroidie à 0°C de produit du stade précédent dans du dichlorométhane (5 ml) on introduit goutte à goutte la triéthylamine (177 µl). On ajoute à la seringue 134 µl de chlorure de benzoyle. La solution réactionnelle 25 est agitée 1 heure à 0°C. On ajoute à nouveau de la triéthylamine (18 µl) et du chlorure de benzoyle (13 µl) et agite le mélange réactionnel 1 heure supplémentaire à 0°C. La solution réactionnelle est versée sur une solution aqueuse de dihydrogénophosphate de sodium (1 M : 100 ml). On extrait 30 avec un mélange AcOEt-heptane (80 : 20). La solution organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée jusqu'à siccité. Le résidu est purifié par chromatographie en éluant avec le mélange heptane-acétate d'éthyle (2 : 1). On obtient 420 mg de 35 produit recherché.

Stade F : [7R-(7.α.,8.β.,9.β.,10.α.)]-(2-propynyloxy)-carbamate de 8-hydroxy-7-[4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-3-(benzoylamino)-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-

## oxaspiro[4.5]décan-9-yle

A une solution de produit du stade précédent dans de la pyridine (desséchée sur potasse ; 4 ml) on ajoute successivement la 0-propargylhydroxyamine (822 mg) et le perchlorate de lithium (82 mg). Le milieu réactionnel est agité 2,5 jours à température ambiante. La solution réactionnelle est versée sur une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium (à 10 % : 100 ml). On extrait avec un mélange AcOEt-heptane (80-20). La solution organique est lavée à l'eau puis séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée jusqu'à siccité. On obtient 497 mg de produit recherché brut que l'on chromato-graphie sur silice en éluant avec le mélange dichlorométhane-méthanol (94 : 6). On obtient 263 mg de produit recherché.

**15 EXEMPLE 11 : [7R-(7.α.,8 β.,9 β.,10.α)]-(2-propynyloxy)-carbamate de 7-[4-hydroxy-8-méthyl-3-[(2-méthyl-1-oxo-propyl)amino]-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-9-yle**

**Stade A :** [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α.)]-N-[4-hydroxy-7-[(7'-méthoxy-2'-oxo-tétrahydro-spiro[cyclopentane-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-4'-yl)oxy]-8-méthyl-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-yl]-2-méthyl-propanamide

On soumet à une hydrogénéation pendant 2 heures sous une atmosphère d'H<sub>2</sub> en présence de palladium sur charbon une solution de 810 mg de produit du stade C de l'exemple précédent à savoir [3'aR-(3'a.α.,4'α.,7'α.,7'a.α.)]-4'-[[4-hydroxy-8-méthyl-3-phénylazo]-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]oxy]-7'-méthoxy-tétrahydro-spiro[cyclopentane-1,6'[6H-1,3]dioxolo[4,5-c]pyran]-2'-one pour obtenir le produit 3-amino correspondant. On filtre, rince au THF et évapore le solvant. On ajoute 10 ml de chlorure de méthylène, 240 µl de triéthylamine puis 165 µl de chlorure d'acide isopropylique à 0°C. On agite 1 heure à 0°C en diluant avec du chlorure de méthylène et on lave avec du phosphate acide de sodium. On chromatographie sur silice en éluant avec le mélange hexane/acétate d'éthyle 2-1 et on obtient 680 mg de produit recherché.

**Stade B :** [7R-(7.α.,8 β.,9 β.,10.α)]-(2-propynyloxy)-carbamate de 7-[4-hydroxy-8-méthyl-3-[(2-méthyl-1-oxo-

propyl)amino]-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-9-yle

On agite à la température ambiante pendant 2 jours et demi une solution renfermant 680 mg du produit de stade précédent, 1,4 g de o-propargyl hydroxylamine et 139 mg de perchlorate de lithium et 6 ml de pyridine. La solution réactionnelle est versée sur une solution aqueuse d'hydrogénosulfate de sodium à 10 % et extraite avec un mélange hexane acétate d'éthyle 1-1. On sèche la phase organique, évapore les solvants. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant avec le mélange chlorure de méthylène/acétate d'éthyle/acide acétique 80-20-1 et obtient 310 mg de produit recherché.

#### EXEMPLES DE COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES

15 On a préparé des comprimés renfermant :

Produit de l'exemple 10 150 mg

Excipient q.s.p. 1 g

Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium

20 Produit de l'exemple 11 150 mg

Excipient q.s.p. 1 g

Détail de l'excipient : amidon, talc, stéarate de magnésium

On a également préparé des solutions injectables à partir des 25 salifiés.

#### ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

##### A - Méthode des dilutions en milieu liquide

On a préparé une série de tubes dans lesquels in 30 répartit une même quantité de milieu nutritif stérile. On distribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit à étudier, puis chaque tube est ensemencé avec une souche bactérienne. Après incubation de 24 heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par 35 transillumination de ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées en microgrammes/cm<sup>3</sup>.

Activité in vitroCM1 en  $\mu$ g/ml

Sur les souches suivantes :

		EX. 10	EX. 11
5	Staph.aureus	011HT18	$\leq$ 0,04
	Staph. epidermidis	0126042	$\leq$ 0,04
	Staph. Coag. Negative	012HT5	0,08
	Strepto. pyogene	02A1UC1	0,16
	Strepto pneumoniae	030BI2	$\leq$ 0,04
10	Enterococcus faecium	02D3IP2	0,63
	Enterococcus faecalis	02D2UC5	1,2
			0,63

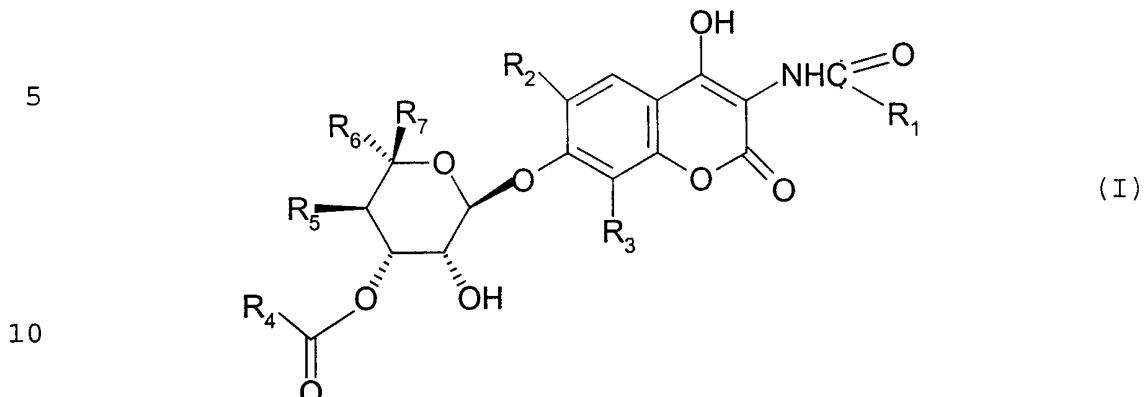
Les produits des exemples et en particulier les produits des exemples 10 et 11 présentent une excellente activité.

## B - Inhibition de la gyrase B

15 Les produits sont des inhibiteurs de gyrase B ; la dose à 50 % du surenroulement de l'ADN est inférieure à 5  $\mu$ g/ml.

## REVENDICATIONS

## 1) Les composés de formule (I) :



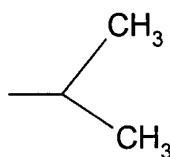
dans laquelle

- R<sub>1</sub> représente un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, O-alkyle, O-alkényle ou O-alkynyle linéaire ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, éventuellement interrompu par un atome d'oxygène de soufre ou d'azote, un radical aryle ou aralkyle renfermant jusqu'à 18 atomes de carbone éventuellement substitué, un radical hétérocyclique aromatique ou non, mono ou polycyclique éventuellement substitué, un radical NH<sub>2</sub>, NHalc<sub>1</sub> ou NHalc<sub>2</sub>, NHalc<sub>3</sub> ou NHOalc<sub>4</sub>, alc<sub>1</sub>, alc<sub>2</sub>, alc<sub>3</sub> et alc<sub>4</sub> représentant un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
- R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène ou un atome d'halogène,
- R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, ou un atome d'halogène,
- R<sub>4</sub> représente un radical NHR' ou NHOR'' dans lequel R' ou R'' identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle ou alkynyle linéaire, ramifié ou cyclique renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant jusqu'à 14 atomes de carbone éventuellement substitué,
- R<sub>5</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical O-alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone,
- R<sub>6</sub> un radical alkyle ou CH<sub>2</sub>-O-alkyle, dans lequel alkyle représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de

carbone,

R<sub>7</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle renfermant jusqu'à 8 atomes de carbone ou bien R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment ensemble avec le carbone qui les porte un cycle ainsi 5 que leurs sels d'addition avec les bases.

- 2) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical alkyle renfermant jusqu'à 4 atomes de carbone.
- 3) Les composés de formule (I) définis à la revendication 2 10 dans lesquels R représente un radical :



- 15 4) Les composés de formule (I) définis à la revendication 1 dans lesquels R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle.
- 5) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 4 dans lesquels R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène.
- 20 6) Les composés de formule (I) définis à l'une des revendications 1 à 5 dans lesquels R<sub>3</sub> représente un radical méthyle.
- 7) Les composés de formule (I) définis à l'une des revendications 1 à 6 dans lesquels R<sub>5</sub> est un radical OCH<sub>3</sub>.
- 25 8) les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lesquels R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent un radical méthyle.
- 9) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lesquels R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> représentent un 30 radical éthyle.
- 10) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque des revendications 1 à 7 dans lesquels R<sub>6</sub> et R<sub>7</sub> forment avec les carbones qui les portent un radical cyclopentyle.
- 11) Les composés de formule (I) définis à l'une quelconque 35 des revendications 1 à 7 dans lesquels R<sub>4</sub> représente un radical NH-O-CH<sub>2</sub>-C≡CH.
- 12) Le composé de formule (I) défini à la revendication 1 dont le nom suit :

- [7R-(7.α., 8.β., 9.β., 10.α.)]-(2-propynyloxy)-carbamate de 8-hydroxy-7-[4-hydroxy-8-méthyl-2-oxo-3-(benzoylamino)-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-9-yle.

**13)** Le composé de formule (I) défini à la revendication 1

5 dont le nom suit :

- [7R-(7.α., 8.β., 9.β., 10.α.)]-(2-propynyloxy)-carbamate de 7-[4-hydroxy-8-méthyl-3-[(2-méthyl-1-oxo-propyl)amino]-2-oxo-2H-1-benzopyran-7-yl]-10-méthoxy-6-oxaspiro[4.5]décan-9-yle.

**14)** A titre de médicaments les composés de formule (I)

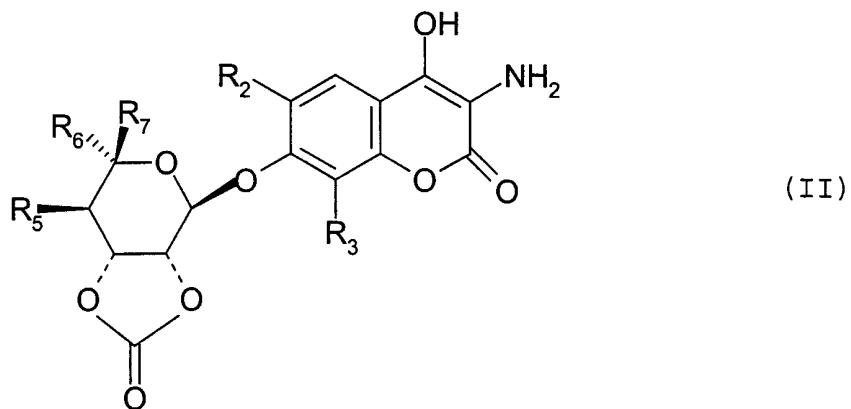
10 définis à la revendication 1 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

**15)** A titre de médicaments les composés de formule (I) définis à la revendication 12 ou 13 ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

15 **16)** Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 14 ou 15.

**17)** Procédé de préparation des composés de formule (I) défini à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un 20 composé de formule (II) :

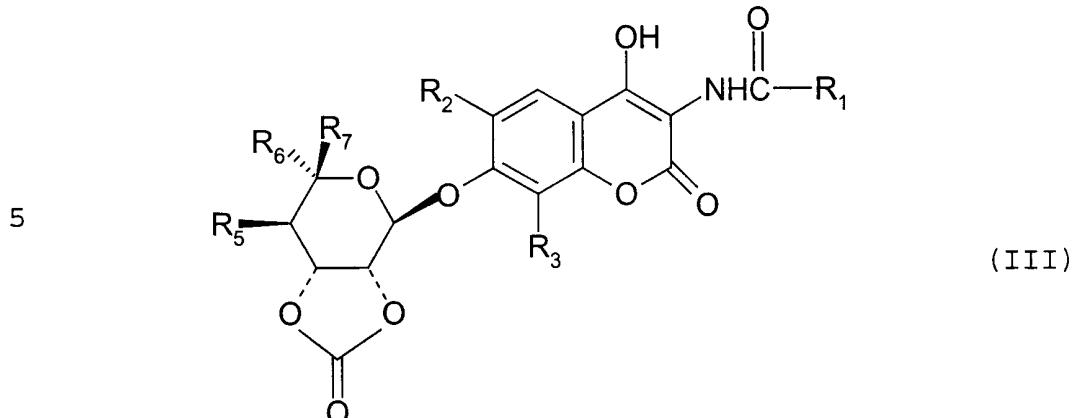
25



30

35 à l'action d'un composé de formule  $R_1-C(=O)-Hal$  dans laquelle  $R_1$  conserve sa signification précédente et Hal représente un atome d'halogène pour obtenir le composé de formule (III) :

38

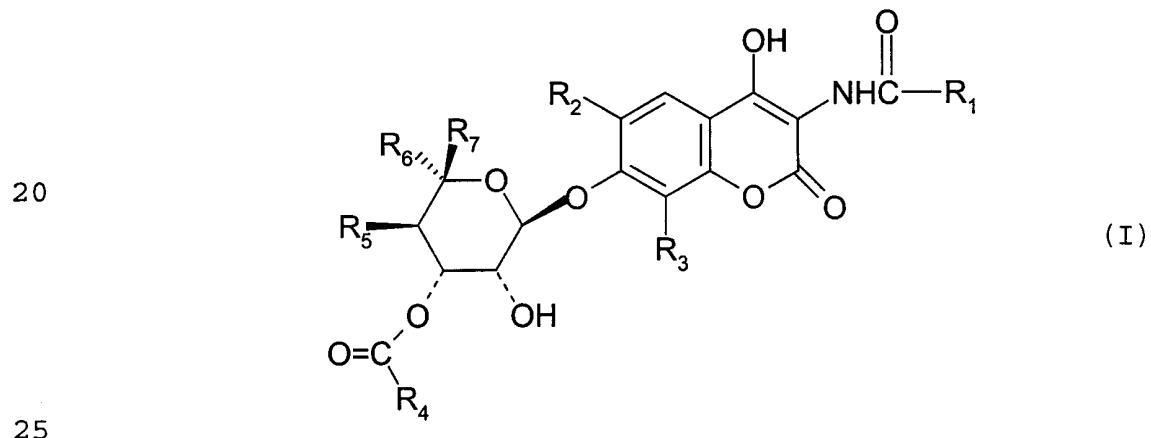


10

que l'on soumet à l'action d'un composé de formule :



15 pour obtenir le composé de formule :

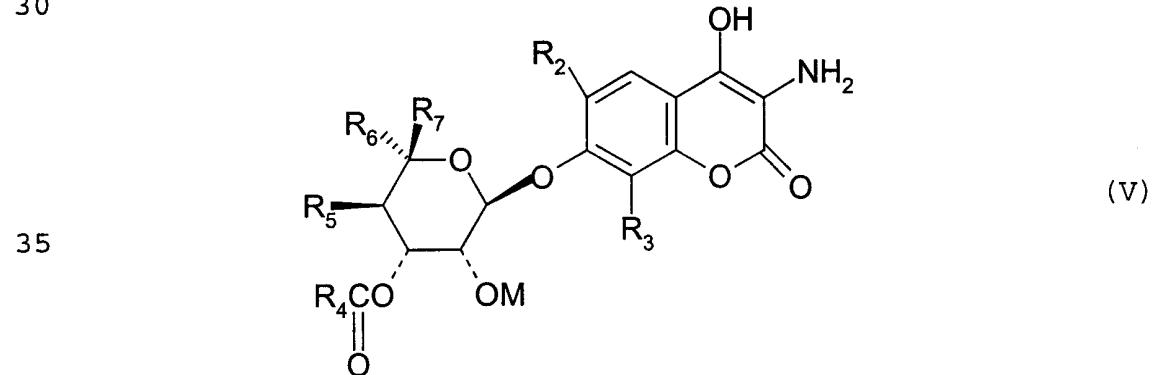


18) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de

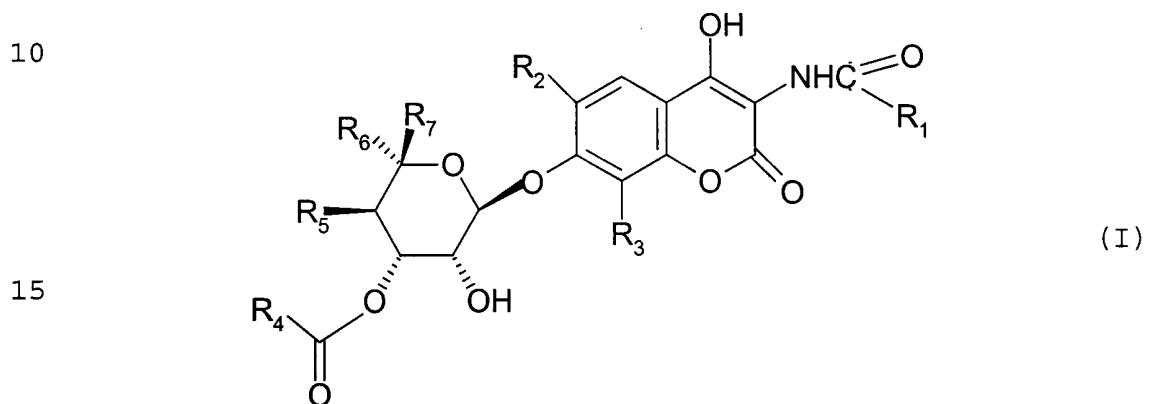
formule (II) et (III) définis à la revendication 17.

19) Variante du procédé selon la revendication 17 caractérisée en ce que l'on soumet un composé de formule (V) :

30



10 dans laquelle les substituants conservent leur signification précédente et OM représente un radical hydroxyle bloqué, à l'action d'un composé  $R_1COHal$ , dans laquelle  $R_1$  conserve sa signification précédente et Hal représente un atome  
 5 d'halogène, puis à l'action d'un agent de libération de la fonction OH pour obtenir le composé de formule (I) correspondant



20) A titre de produits chimiques nouveaux, les composés de  
 20 formule (V) définis à la revendication 19.