

83376

BL-3138/vd

Brevet N°
du 20 mai 1981
Titre délivré : 21 SEP. 1981

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG



Monsieur le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La soc.dite : ALFA FARMACEUTICI S.p.A., 5 via Ragazzi del '99, (1)
I - 40133 Bologna, représentée par MM. FREYLINGER E.T. & MEYERS E.,
ing.cons.en propr.ind., 46 rue du Cimetière, Luxembourg, (2)
agissant en qualité de mandataires

dépose(nt) ce vingt mai mil neuf cent quatre-vingt-un (3)
à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg :

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
" Nouveaux dérivés d'imidazo-rifamycine à activité antibactérienne " (4)

2. la délégation de pouvoir, datée de Bologna le 22 avril 1981
3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
4. / planches de dessin, en deux exemplaires;
5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
le quatre mai mil neuf cent quatre-vingt-un

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
1. MARCHI Egidio, 3 via Don Ercolani, I - 40033 Casalecchio di Reno (BO) (5)
2. MONTECCHI Lauro, 4 via Don Gnocchi, I - 40033 Casalecchio di Reno (BO)

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
(6) brevet déposée(s) en (7) Italie
le vingt-deux mai mil neuf cent quatre-vingts sous le no. (8)
3429 A/80

au nom de ALFA FARMACEUTICI S.p.A. (9)
élit(élisent) pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
46 rue du Cimetière (10)

sollicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les
annexes susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à / mois. (11)
~~xx~~ l'un des mandataires

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des
Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du :

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
de l'Économie et des Classes Moyennes,
p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il a lieu «représenté par ...» agissant en qualité de mandataire — (3) date du dépôt
en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) date de la demande de priorité — (7) pays

Revendication de la priorité d'une demande
de brevet déposée en Italie le 22 mai 1980
sous le no. 3429 A/80

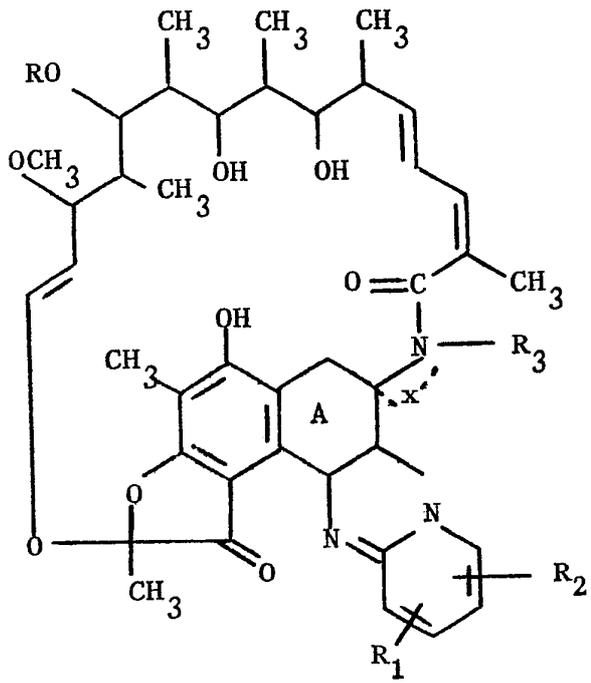
B R E V E T D ' I N V E N T I O N

ALFA FARMACEUTICI S.p.A.
5 via Ragazzi del '99
I - 40133 BOLOGNA

" Nouveaux dérivés d'imidazo-rifamycine à activité
antibactérienne "

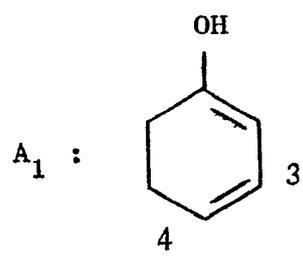
Des dérivés de rifamycine comportant un noyau hétéro-cyclique condensé dans les positions 3,4, sont connus d'après la littérature technique, y compris la littérature des brevets. Par exemple, dans le brevet sud-africain 68/0903, on revendique des dérivés de pyrrolo[5,4-c]rifamycine SV tandis que, dans les publications de brevets allemands 2.739.671 et 2.739.623, on décrit certains composés d'imidazo[5,4-c]rifamycine SV comportant des substituants dans les positions 1 et 2. Dans la publication de brevet allemand 2.741.066, il est fait mention de dérivés de thiazolo[5,4-c]rifamycine SV (rifamycine P).

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'imidazo-rifamycine répondant à la formule générale :

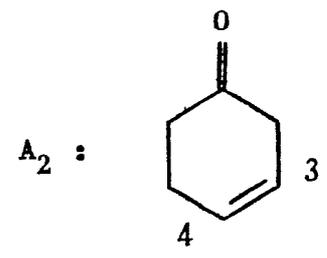


dans laquelle :

A peut être la structure



ou la structure



-x- représente une liaison chimique ou rien ;

R représente un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle ;
R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzyloxy, un groupe mono-alkyl (contenant 1 à 3 atomes de carbone) amino-alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe di-alkyl (contenant 1 à 3 atomes de carbone) amino-alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe alcoxy (contenant 1 à 3 atomes de carbone) -alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe hydroxyméthyle, un groupe hydroxyalkyle (contenant 2 à 4 atomes de carbone) ou un groupe nitro, ou encore R₁ et R₂, pris ensemble avec deux atomes de carbone consécutifs du noyau pyridine, forment un noyau benzène éventuellement substitué par un ou deux groupes méthyle ou éthyle ; R₃ représente un atome d'hydrogène ou rien ; à condition que, si A est la structure A₁, -x- ne représente rien et que R₃ soit un atome d'hydrogène et également à condition que, si A est la structure A₂, -x- soit une liaison chimique et que R₃ ne représente rien.

Ces composés exercent une activité antibactérienne.

Un groupe préféré de composés comprend ceux répondant à la formule I dans laquelle A peut être la structure A₁ ou A₂ ainsi qu'on l'a indiqué ci-dessus, -x- est une liaison chimique ou ne représente rien, R représente un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle, R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe benzyloxy, un groupe hydroxyalkyle (contenant 2 à 4 atomes de carbone), un groupe di-alkyl (contenant 1 à 3 atomes de carbone) -amino-alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone) ou un groupe nitro, ou encore R₁ et R₂, pris ensemble avec deux atomes de carbone consécutifs du noyau pyridine, forment un noyau benzène et R₃ est un atome

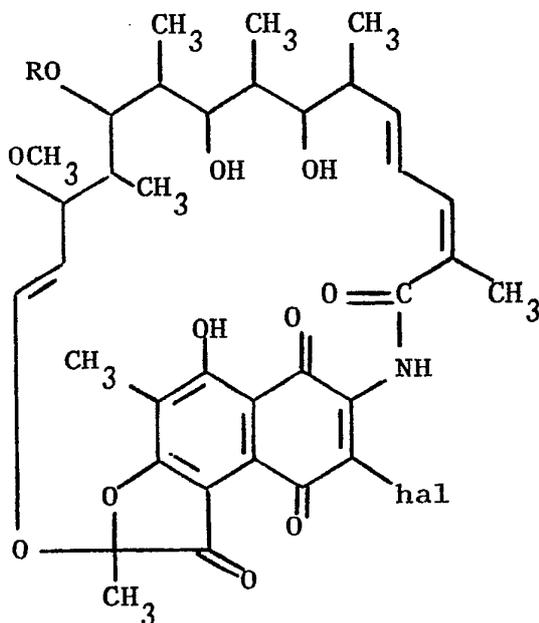
d'hydrogène ou ne représente rien, à condition que, si A est la structure A_1 , -x- ne représente rien et que R_3 soit un atome d'hydrogène et également à condition que, si A est la structure A_2 , -x- soit une liaison chimique et que R_3 ne représente rien.

Un deuxième groupe préféré de composés comprend ceux répondant à la formule I dans laquelle A peut être la structure A_1 ou la structure A_2 ainsi qu'on l'a indiqué ci-dessus, -x- est une liaison chimique ou ne représente rien, R est un groupe acétyle, R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou encore R_1 et R_2 , pris ensemble avec deux atomes de carbone consécutifs du noyau pyridine, forment un noyau benzène et R_3 est un atome d'hydrogène ou ne représente rien, à condition que, si A est la structure A_1 , -x- ne représente rien et que R_3 soit un atome d'hydrogène, et également à condition que, si A est la structure A_2 , -x- soit une liaison chimique et que R_3 ne représente rien.

Telles qu'elles sont utilisées dans la présente spécification, les expressions "groupe alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone", "groupe alkyle contenant 2 à 4 atomes de carbone" et "groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone" désignent des groupes alkyle à chaîne linéaire ou ramifiée, par exemple, le groupe méthyle, le groupe éthyle, le groupe n-propyle, le groupe isopropyle, le groupe n-butyle, le groupe sec-butyle, le groupe isobutyle ou le groupe tert-butyle, tandis que l'expression "groupe alcoxy contenant 1 à 3 atomes de carbone" désigne essentiellement le groupe méthoxy, le groupe éthoxy, le groupe propoxy ou le groupe isopropoxy.



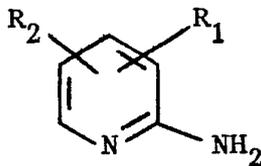
On prépare les composés de l'invention suivant des procédés dépendant essentiellement du type de composé que l'on désire obtenir. C'est ainsi que, par exemple, on prépare avantageusement les composés de formule I dans laquelle A représente la structure A₂, R, R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus, -x- représente une liaison supplémentaire et R₃ ne représente rien, en faisant réagir une 3-halorifamycine S de formule :



II

dans laquelle hal représente un atome d'halogène, de préférence, un atome de brome ou un atome d'iode, et R a la signification définie ci-dessus,

avec un composé de formule :



III

dans laquelle R₁ et R₂ ont les mêmes significations que celles définies ci-dessus.

Dans la pratique réelle, on effectue la réaction en mettant une quantité molaire du composé de formule II en contact avec un excès molaire du composé de formule III. Cet excès molaire varie d'environ 2 à environ 8 équivalents ou plus,

calculé sur le composé de formule II. On effectue la réaction en présence d'un solvant organique inerte tel que, par exemple, un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone, un hydrocarbure inférieur halogéné contenant 1 ou 2 atomes de carbone, le dioxanne, le tétrahydrofurane ou un mélange de ces solvants, à une température pouvant varier dans de larges limites, encore que la température ambiante soit préférée. La réaction est achevée au cours d'une période se situant entre environ 1 et environ 4 heures.

Les composés ainsi obtenus peuvent subir des réactions chimiques complémentaires en vue de préparer d'autres substances rentrant dans le cadre de la formule I ci-dessus. C'est ainsi que, par exemple, on peut obtenir des composés de formule I dans laquelle A est la structure A_1 , R, R_1 et R_2 ont les mêmes significations que celles définies ci-dessus, -x- ne représente rien et R_3 représente un atome d'hydrogène, en traitant la substance correspondante dans laquelle A représente la structure A_2 , avec un agent réducteur approprié tel que, par exemple, l'acide L(-)-ascorbique.

Cette étape qui peut même être effectuée sans isoler le composé dérivant de la condensation des substances de départ répondant aux formules II et III, a essentiellement lieu à la température ambiante, encore qu'un chauffage modéré puisse parfois favoriser le déroulement de la réaction, pendant une période variant entre environ 10 minutes et environ 1 heure, dans un solvant organique inerte à nouveau choisi, par exemple, parmi un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone, un hydrocarbure inférieur halogéné contenant 1 ou 2 atomes de carbone, le dioxanne, le tétrahydrofurane ou leurs mélanges. A leur tour, les composés ainsi obtenus de formule I dans laquelle A est la structure A_1 , R, R_1 et R_2 ont les significa-

tions définies ci-dessus, -x- ne représente rien et R_3 représente un atome d'hydrogène, peuvent être transformés en produits correspondants dans lesquels A représente la structure A_2 , par traitement avec un agent oxydant approprié tel que, par exemple, le dioxyde de manganèse, le tétracétate de plomb, la dichlorodicyano-benzoquinone, la 2,3,4,5-tétrachloro-benzoquinone, la 2,3,5,6-tétrachlorobenzoquinone et analogues. On effectue cette réaction dans un solvant organique inerte tel que ceux indiqués ci-dessus, à une température comprise entre la température ambiante et le point d'ébullition du mélange réactionnel. Une période variant entre environ 10 minutes et environ 1 heure est suffisante pour achever la réaction.

Enfin, on prépare avantageusement les composés de formule I dans laquelle R est un atome d'hydrogène, en hydrolysant, dans des conditions alcalines, les composés correspondants dans lesquels R est un groupe acétyle. On effectue cette hydrolyse en présence d'un solvant, généralement un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone, en traitant une quantité molaire du composé choisi avec un excès molaire d'un agent alcalin, par exemple, l'hydroxyde ou le carbonate de sodium ou de potassium, à la température ambiante, pendant une période variant entre environ 1 et environ 5 heures. Les composés ainsi obtenus de formule I dans laquelle R est un atome d'hydrogène, peuvent, à leur tour, subir les réactions de réduction ou d'oxydation illustrées ci-dessus suivant la structure que représente A.

On récupère les substances suivant l'invention du milieu réactionnel par des techniques parfaitement bien connues de l'homme de métier. Parmi ces techniques, il y a l'extraction avec un solvant organique approprié, par exemple, l'acétate d'éthyle, le chloroforme, le chlorure de méthylène et analogues

ou leurs mélanges, l'évaporation de l'extrait organique jusqu'à siccité et la fixation du résidu avec un solvant approprié dont le produit final se sépare. En variante, on peut évaporer directement le mélange réactionnel jusqu'à siccité et l'on peut fixer, à son tour, le résidu obtenu avec un solvant approprié dont le produit final se sépare. Les solvants de cristallisation que l'on peut avantageusement utiliser, sont choisis parmi l'eau, le méthanol, l'éthanol, le n-propanol, l'isopropanol, le n-hexane, l'acétate d'éthyle, le chlorure de méthylène, le chloroforme, l'éther monométhyle d'éthylène-glycol ou leurs mélanges.

Comme on l'a indiqué ci-dessus, les composés de l'invention sont des agents antibactériens utiles. Plus exactement ils exercent une remarquable activité in vitro à la fois contre les bactéries gram-positives (par exemple, différentes souches de Staphylococcus aureus) et contre les bactéries gram-négative dont certaines proviennent d'une isolation clinique et que l'on peut trouver dans la flore bactérienne intestinale dans des conditions pathologiques.

Les résultats obtenus avec des composés représentatifs de l'invention sont résumés dans le tableau ci-après. Ces résultats représentent la concentration minimale de substance active capable d'inhiber la croissance, in vitro, de la bactérie pathogène (concentration inhibitrice minimale) et cette concentration est exprimée en microgrammes de substance par ml du milieu de culture (μ /ml).



TABLEAU 1 (concentration inhibitrice minimale)

SUCHE	COMPOSE DE L'EXEMPLE											
	1	2	3	5	6	7	8	10	11	12		
Staph. aureus 209 P FDA	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005
Staph. aureus Colliva	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,005	<0,001
Pseud. aeruginosa ATCC 10145	n.d.	n.d.	n.d.	~1,5	n.d.	n.d.	n.d.	0,7-1,5	0,7-1,5	0,7-1,5	6-12	3-6
Esch. coli Beltrami	0,7	0,7	0,7-1,5	~12	0,7-1,5	~0,7	0,7-1,5	6-12	6-12	0,3	0,3	0,3-0,7
Esch. coli 47/9	12-25	~12	12-25	~12	12-25	6-12	12-25	~12	12-25	6-12	6-12	6-12
Esch. coli ML/35	6-12	6-12	12-25	~25	~6	6-12	6-12	12-25	6-12	3-6	3-6	3-6
Kleb. pneumoniae Ottaviani	12-25	6-12	12-25	~12	12-25	6-12	12-25	6-12	6-12	3-6	3-6	6-12
Proteus vulgaris ATCC 9484	12-25	~6	12	n.d.	~12	~6	6-12	6-12	6-12	6-12	6-12	6-12
Salm. p. tiphy B 0248 K Sclavo	6-12	12-25	12	3-6	~6	6-12	6-12	~3	~3	3-6	3-6	6-12
Salm. tiphymurium ATCC 13311	~12	3-6	3-6	6-12	6-12	3-6	3-6	6-12	6-12	~3	~3	~3
Salm. p. tiphy A	12-25	~6	12-25	n.d.	12-25	~6	6-12	n.d.	n.d.	~3	~3	3-6
Enter. cloacae ATCC 13047	n.d.	n.d.	n.d.	6-12	n.d.	n.d.	12-25	6-12	12-25	6-12	6-12	6-12
Shigh. sonnei ATCC 9290	6-12	12-25	6-12	~12	6-12	12-25	6-12	6-12	6-12	~1,5	~1,5	~1,5
Shigh. flexneri	~12	~12	3-6	n.d.	6-12	~12	3-6	n.d.	n.d.	3-6	3-6	3-6

< = inférieure à

~ = environ

n.d. = non déterminée

Les composés de l'invention exercent également une activité remarquable in vivo contre les infections expérimentales provoquées par Staphylococcus aureus lors d'une administration par voie sous-cutanée. Cette activité in vivo, exprimée par une valeur DE_{50} (= dose efficace à 50%), peut varier entre environ 0,1 et environ 0,5 mg/kg.

On a également constaté que, contrairement à d'autres dérivés de rifamycine largement utilisés en thérapie, les composés de l'invention n'étaient guère absorbés par les organes et les tissus d'animaux lors d'une administration par voie orale et on les a retrouvés inaltérés dans les selles en un remarquable pourcentage vis-à-vis de la dose administrée. C'est ainsi que, par exemple, au cours d'une expérience représentative effectuée sur des groupes de quatre rats à jeun et normalement nourris auxquels on a administré, par voie orale, 100 mg/kg du composé de l'exemple 6, on a établi les constatations suivantes : chez les rats nourris, quatre heures après l'administration, 0,2 $\mu\text{g/ml}$ et 6,5 $\mu\text{g/g}$ seulement ont été absorbés respectivement par le sérum et le foie tandis que, chez les rats à jeun, 0,1 $\mu\text{g/ml}$ et 0,7 $\mu\text{g/g}$ seulement ont été absorbés respectivement par le sérum et le foie.

Dans une autre expérience représentative visant à évaluer le degré d'élimination urinaire et fécale des composés de l'invention, à des groupes de six rats, on a administré, par voie orale, 25 mg/kg du composé de l'exemple 6. On a recueilli les selles et l'urine pendant 72 heures, puis on a déterminé la teneur du composé par voie microbiologique.

Au terme de cette période, on a retrouvé presque 60% du composé inaltéré dans les selles, tandis que la quantité de ce composé dans l'urine n'a pu être déterminée en raison de sa très faible concentration. Sur la base de ces résultats

et conjointement avec l'activité remarquable in vitro des composés de l'invention contre les bactéries gram-négatives présentes dans la flore bactérienne intestinale dans des conditions pathologiques, on peut constater que les composés de formule I sont utiles comme agents antibactériens pour les voies intestinales. Ces propriétés ont été confirmées par des expériences effectuées sur des rats en déterminant le nombre total (charge bactérienne totale) dans des échantillons de selles recueillis à la fois chez des animaux n'ayant reçu aucun composé et chez des animaux ayant reçu quotidiennement, par voie orale, des quantités prédéterminées des composés de l'invention.

Les expériences ont été effectuées pendant sept jours sur des groupes de six animaux. Le choix de l'espèce animale (rat) est parfaitement justifié, car les rats ont une flore bactérienne intestinale analogue à celle de l'être humain.

Les résultats obtenus sont repris dans le tableau ci-après dans lequel la charge bactérienne totale est exprimée par le logarithme décimal du nombre de bactéries dans un gramme de selles fraîchement recueillies. Comme composés représentatifs, on a pris en considération ceux des exemples 6 et 11.



TABLEAU 2

Composé de l'exem- ple	Dose					
	1 mg/kg/jour par voie orale		10 mg/kg/jour par voie orale		30 mg/kg/jour par voie orale	
	charge bactérien- ne totale		charge bactérien- ne totale		charge bactérien- ne totale	
	aéro- bie	anaéro- bie	aéro- bie	anaéro- bie	aéro- bie	anaéro- bie
6	4,50	6,00	4,50	3,60	4,50	3,30
11	3,50	4,83	5,00	2,83	8,20	3,75
témoins	6,00	9,83	5,40	7,33	9,67	6,50

Les résultats repris dans ce tableau s'expliquent d'eux-mêmes. Ils démontrent clairement que les composés de l'invention assurent une nette réduction de la flore intestinale bactérienne chez les animaux de laboratoire. On a également découvert que cette action exercée par les composés de l'invention était même supérieure à celle de la néomycine qui est un antibiotique d'aminoglycoside utilisé comme agent antibactérien intestinal (voir, par exemple, "Remington's Pharmaceutical Sciences", page 1126, 16ième édition, "Mack Publishing Company", Pennsylvanie, E.U.A., 1980), cet agent exerçant toutefois plusieurs effets secondaires dangereux (voir à nouveau "Remington's Pharmaceutical Sciences", page 1274).

Ces propriétés biologiques favorables sont associées à une très faible toxicité, les valeurs DL₅₀ (dose létale à 50%) par voie orale à la fois chez les rats et chez les souris étant toujours supérieures à 2.000 mg/kg.

L'utilisation des composés de l'invention comme agents antibactériens se rapporte à tous les actes et aspects de cette utilisation qui sont applicables à l'échelle industrielle, y compris leur incorporation dans des compositions pharmaceutiques.

Les compositions pharmaceutiques contenant l'ingrédient actif constituant, en fait, un autre objet spécifique de l'invention.

En conséquence, les composés de l'invention peuvent être administrés par différentes voies, par exemple, par voie orale, par voie topique ou par voie intramusculaire. Pour ces administrations, on incorpore les substances dans des formulations de dosages pharmaceutiques classiques. Ces formulations contiennent, en mélange avec l'ingrédient actif, les additifs habituels tels que, par exemple, des agents édulcorants, des agents aromatisants, des agents colorants, des agents d'enrobage et des agents de conservation, des diluants inertes tels que, par exemple, le carbonate de calcium ou le carbonate de sodium, le lactose et le talc, des agents liants, par exemple, l'amidon, la gélatine et la polyvinylpyrrolidone, des agents de mise en suspension, par exemple, la méthyl-cellulose ou l'hydroxyéthyl-cellulose, ainsi que des agents mouillants tels que, par exemple, la lécithine, les stéarates de polyoxyéthylène et le mono-oléate de polyoxyméthylène-sorbitanne. La préparation utile pour l'administration topique et l'administration intramusculaire peut contenir l'ingrédient actif en solution ou en suspension dans de l'eau distillée exempte de pyrogènes, en mélange avec les supports pharmaceutiques habituellement utilisés.



La présente invention sera mieux illustrée par les exemples suivants qui n'en limitent toutefois nullement le cadre.

Les spectres d'absorption des rayons ultraviolets ont été enregistrés dans du méthanol absolu avec un spectrophotomètre "Perkin-Elmer 552".

Les spectres d'absorption des rayons infrarouges ont été enregistrés dans du KBr avec un spectrophotomètre "Perkin-Elmer 281-B".

Sauf indication contraire expresse, les spectres de résonance magnétique nucléaire ^1H et ^{13}C ont été enregistrés dans CDCl_3 avec un spectrophotomètre "Varian XL 100" en utilisant le tétraméthylsilane comme substance de référence.

Les résultats mentionnés sont en concordance avec les structures proposées.

EXEMPLE 1

N-déhydro-4-déoxy-2-imino-4'-méthyl-pyrido[1',2':1,2]imidazo
[5,4-c]rifamycine S

Tout en agitant à la température ambiante, on ajoute une solution de 1,54 g (0,002 mole) de 3-bromo-rifamycine S dans 10 ml d'éthanol avec 0,430 g (0,004 mole) de 2-amino-4-méthyl-pyridine. On maintient le mélange réactionnel à cette température pendant environ 2 heures jusqu'à disparition complète de la 3-bromo-rifamycine S (contrôle par chromatographie sur couche mince ; système d'élution : $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 40/1$ (volume/volume)), puis on ajoute 250 ml d'acétate d'éthyle. On sépare la phase organique, on la lave tout d'abord avec de l'acide citrique aqueux à 5%, puis avec de l'eau jusqu'à un pH de 7 et ensuite, on la sèche sur du sulfate de sodium. Après évaporation jusqu'à siccité, on fixe le résidu obtenu

avec de l'éthanol duquel le composé sous rubrique se sépare.

Rendement : 1,35 g (86% de la théorie). Point de fusion :

228-232°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
242	544
272	391
320	204
342	190
375	76
415	116

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3440 (large), 2960 (forte), 2920 (faible), 2860 (faible), 2800 (faible), 1728 (forte), 1708 (forte), 1635 (faible), 1590 (forte), 1500 (faible).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 0,02 (doublet, 3H) ; 0,04 (doublet, 3H) ; 0,53 (doublet, 3H) ; 0,91 (doublet, 3H) ; 1,77 (singulet, 3H) ; 2,06 (singulet, 3H) ; 2,25 (singulet, 3H) ; 2,28 (singulet, 3H) ; 2,54 (singulet, 3H) ; 2,75-3,05 (multiplet, 2H) ; 3,10 (singulet, 3H) ; 3,45 (singulet, 1H) ; 3,58 (doublet, 1H) ; 4,02 (doublet, 1H) ; 4,82 (doublet, 1H) ; 5,36 (doublet double, 1H) ; 6,32 (doublet double, 1H) ; 6,5-6,8 (multiplet, 3H) ; 7,00 (doublet double, 1H) ; 7,80 (singulet, 1H) ; 9,32 (doublet, 1H) ; 13,4 (singulet, 1H).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^{13}C : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 7,35 ; 8,18 ; 9,55 ; 10,61 ; 14,18 ; 20,69 ; 21,44 ; 21,80 ; 22,26 ; 34,23 ; 36,45 ; 37,05 ;

39,80 ; 57,30 ; 73,98 ; 76,18 ; 77,06 ; 78,47 ; 108,20 ;
109,82 ; 110,45 ; 111,22 ; 117,63 ; 118,31 ; 118,89 ;
120,90 ; 125,13 ; 127,09 ; 128,44 ; 132,83 ; 138,61 ;
139,71 ; 142,03 ; 142,44 ; 146,45 ; 146,52 ; 150,01 ;
170,98 ; 172,57 ; 180,62 ; 181,92.

EXEMPLES 2-5

On prépare les composés ci-après pratiquement par le même procédé que celui de l'exemple ci-dessus en partant d'une 3-halo-rifamycine S appropriée de formule II et d'un composé prédéterminé de formule III.

EXEMPLE 2

N-déhydro-4-déoxy-2-imino-5'-méthyl-pyrido[1',2':1,2]imidazo
[5,4-c]rifamycine S : à partir de 1,54 g (0,002 mole) de
3-bromo-rifamycine S et de 0,432 g (0,004 mole) de 2-amino-3-
méthyl-pyridine. Rendement : 1,2 g (78% de la théorie).
Point de fusion : 208-212°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
238	574
270	370
310	298
370	103
422	131
440	122

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3450 (large), 2980 (forte), 2920 (forte), 2870 (forte), 2820 (forte), 1735 (forte), 1710 (forte), 1660 (forte), 1630 (forte), 1600 (forte), 1555 (forte).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 0,0 (doublet, 3H) ; 0,54 (doublet, 3H) ; 0,88 (doublet, 3H) ; 1,3 (doublet, 3H) ; 1,73 (singulet, 3H) ; 2,02 (singulet, 3H) ; 2,23 (singulet, 3H) ; 2,27 (singulet, 3H) ; 2,4 (singulet, 3H) ; 2,5-3,0 (multiplet, 2H) ; 3,05 (singulet, 3H) ; 3,42 (singulet, 1H) ; 3,52 (doublet, 1H) ; 3,9 (doublet, 1H) ; 4,74 (doublet, 1H) ; 5,3 (quartet, 1H) ; 6,3 (doublet, 1H) ; 6,4-7,0 (multiplet, 3H) ; 7,35 (doublet, 1H) ; 7,58 (doublet, 1H) ; 9,22 (singulet, 1H) ; 13,25 (singulet, 1H).

EXEMPLE 3

N-déhydro-4-déoxy-2-imino-3'-méthyl-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine S : à partir de 1,54 g (0,002 mole) de 3-bromo-rifamycine S et de 0,432 g (0,004 mole) de 2-amino-5-méthyl-pyridine. Rendement : 1,05 g (67% de la théorie).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
242	459
274	362
322	260
345	155
384	79
418	99
510	36

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3410 (large), 3340 (large), 2960 (forte), 2920 (forte), 2880 (faible), 2840 (faible), 1735 (forte), 1710 (faible), 1655 (forte), 1620 (très faible), 1598 (forte), 1505 (forte).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 0,04 (doublet, 3H) ; 0,55 (doublet, 3H) ; 0,93 (doublet, 3H) ; 1,1-1,5 (multiplet, 4H) ; 1,8 (singulet, 3H) ; 2,09 (singulet, 3H) ; 2,25 (singulet, 3H) ; 2,32 (singulet, 3H) ; 2,48 (singulet, 3H) ; 2,7-3,3 (multiplet, 2H) ; 3,13 (singulet, 3H) ; 3,52 (singulet, 1H) ; 3,62 (doublet, 1H) ; 4,1 (doublet, 1H) ; 4,9 (doublet, 1H) ; 5,45 (quartet, 1H) ; 6,48 (doublet, 1H) ; 6,6-6,9 (multiplet, 3H) ; 7,55 (doublet, 1H) ; 8,08 (doublet, 1H) ; 9,55 (singulet, 1H) ; 13,35 (singulet, 1H).

EXEMPLE 4

5'-benzyloxy-N-déhydro-4-déoxy-2-imino-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine S : à partir de 1,54 g (0,002 mole) de 3-bromo-rifamycine S et de 1,6 g (0,008 mole) de 2-amino-3-benzyloxy-pyridine. Rendement : 0,840 g (46% de la théorie).
Point de fusion : 198-203°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
245	536
275	349
320	238
420	95

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3450 (large), 2980 (faible), 2970 (forte), 2930 (forte), 2920 (très faible), 1730 (forte), 1710 (forte), 1655 (forte), 1625 (très faible), 1595 (forte), 1545 (forte), 1505 (forte).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 0,08 (doublet, 3H) ; 0,53 (doublet, 3H) ; 0,94 (doublet, 3H) ; 1,1-1,6 (multiplet, 4H) ; 1,82 (singulet, 3H) ; 1,12 (singulet, 3H) ; 1,3 (singulet, 3H) ; 1,34 (singulet, 3H) ; 2,7-3,2 (multiplet, 2H) ; 3,15 (singulet, 3H) ; 3,3-3,8 (multiplet, 2H) ; 4,10 (doublet, 1H) ; 4,88 (doublet, 1H) ; 5,42 (quartet, 1H) ; 5,9 (singulet, 2H) ; 6,42 (doublet, 1H) ; 6,5-6,8 (multiplet, 3H) ; 6,9-7,2 (multiplet, 2H) ; 7,3-7,8 (multiplet, 5H) ; 9,14 (quartet, 1H) ; 13,39 (singulet, 1H).

EXEMPLE 5

N-déhydro-4-déoxy-2-imino-isoquinoléino[2',1':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine S : à partir de 0,820 g (0,001 mole) de 3-iodo-rifamycine S et de 0,288 g (0,002 mole) de 1-amino-isoquinoléine. Rendement : 0,510 g (62% de la théorie). Point de fusion : 198-203°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
256	765
322	264
338	260
413	107

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3460 ; 3120 (faible) ; 3060 (faible) ; 2980 (forte) ; 2930 (forte) ; 2880 ; 2820 ; 1735 (forte) ; 1715 (forte) ; 1660 ; 1625 (très faible) ; 1600 ; 1525.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 0,06 (doublet, 3H) ; 0,22 (doublet, 3H) ; 0,5 (doublet, 3H) ; 0,83 (doublet, 3H) ; 1,79 (singulet, 3H) ; 2,00 (singulet, 3H) ; 2,26 (singulet, 3H) ; 2,3 (singulet, 3H) ; 2,5-3,00 (multiplet, 2H) ; 3,10 (singulet, 3H) ; 3,45 (singulet, 1H) ; 3,6 (doublet, 1H) ; 4,00 (singulet, 1H) ; 4,76 (doublet, 1H) ; 5,39 (quartet, 1H) ; 6,8 (multiplet, 4H) ; 7,38 (doublet, 1H) ; 7,6-7,9 (multiplet, 3H) ; 9,00 (multiplet, 1H) ; 9,20 (doublet, 1H).

EXEMPLE 6

4-déoxy-4'-méthyl-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine SV

On dissout 1 g (0,00127 mole) du composé de l'exemple 1 dans 50 ml d'éthanol absolu et, à la solution ainsi obtenue, on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse à 5% d'acide L(-)ascorbique. On maintient le mélange à la température ambiante pendant environ 1 heure jusqu'à ce que le composé de l'exemple 1 disparaisse [contrôle par chromatographie sur couche mince ; système d'élu-tion : $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 23/2$ (volume/volume)], puis on l'extrait avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Après lavage avec de l'eau jusqu'à un pH de 7 et après séchage sur du sulfate de sodium, on sépare le solvant par évaporation et on fixe le résidu obtenu avec un mélange 70/30 (volume/volume) d'éther monométhy-lique de glycol et d'eau. Le composé sous rubrique se sépare et on le récupère par filtration. Rendement : 0,840 g (85% de la théorie). Point de fusion : 200-205°C (avec décomposition).



Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
232	489
260	339
292	295
320	216
370	119
450	159

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3440 (large), 2960 (forte), 2920 (forte), 2860 (faible), 2820 (très faible), 1705 (forte), 1640 (forte), 1580 (forte), 1500 (forte).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : -0,56 (doublet, 3H) ; 0,14 (doublet, 3H) ; 0,74 (doublet, 3H) ; 0,94 (doublet, 3H) ; 1,94 (singulet, 3H) ; 1,98 (singulet, 3H) ; 2,02 (singulet, 3H) ; 2,26 (singulet, 3H) ; 2,63 (singulet, 3H) ; 3,00 (singulet, 3H) ; 3,2-3,9 (multiplet, 3H) ; 4,15-5,20 (multiplet, 2H) ; 5,9-6,9 (multiplet, 4H) ; 7,06 (doublet double, 1H) ; 7,38 (singulet, 1H) ; 8,39 (singulet, 1H) ; 8,43 (doublet, 1H) ; 11,0 (singulet, 1H) ; 13,12 (singulet, 1H).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^{13}C : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 6,98 ; 8,06 ; 8,21 ; 10,76 ; 17,56 ; 20,43 ; 20,78 ; 21,44 ; 22,35 ; 32,91 ; 36,93 ; 37,78 ; 38,59 ; 56,99 ; 72,65 ; 73,91 ; 76,75 ; 77,86 ; 97,83, 103,86 ; 104,09 ; 108,97 ; 109,99 ; 112,03 ; 114,96 ; 115,52 ; 117,61 ; 119,26 ; 122,99 ; 125,35 ; 128,44 ; 128,96 ; 136,21 ; 138,87 ; 141,75 ; 142,10 ; 147,74 ; 155,10 ; 170,63 ; 171,89 ; 182,19 ;

EXEMPLES 7-10

On prépare les composés ci-après pratiquement comme décrit à l'exemple 6.

EXEMPLE 7

4-déoxy-5'-méthyl-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine SV :

à partir de 1 g (0,00127 mole) du composé de l'exemple 2.

Rendement : 0,940 g (95% de la théorie). Point de fusion : 185-190°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
217	470
235	544
262	333
273	303
292	295
320	205
356	99
373	122
440	164
454	166

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3440 (large), 3300 (large), 3200 (large), 2960 (forte), 2920 (faible), 2850 (très faible), 1730 (forte), 1710 (faible), 1640 (forte), 1595 (forte), 1580 (large), 1555 (faible).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : -0,64 (doublet, 3H) ; 0,02 (doublet, 3H) ; 0,45 (doublet, 3H) ; 0,90 (doublet, 3H)

1,75 (singulet, 3H) ; 1,94 (singulet, 3H) ; 1,97 (singulet, 3H) ;
2,23 (singulet, 3H) ; 2,45 (singulet, 3H) ; 2,95 (singulet, 3H) ;
2,6-5,8 (multiplet, 5H) ; 4,5-5,25 (multiplet, 2H) ; 5,5-7,0
(multiplet, 4H) ; 7,25-7,75 (multiplet, 2H) ; 8,27 (singulet,
1H) ; 8,47 (singulet, 1H) ; 14,86 (singulet, 1H) ; 16,77 (singulet,
1H).

EXEMPLE 8

4-déoxy-3'-méthyl-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine SV :

à partir de 1,5 g (0,00191 mole) du composé de l'exemple 3.

Rendement : 1,46 g (96,3% de la théorie). Point de fusion :
193-198°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
218	493
244	433
258	338
274	301
294	315
304	207
360	104
373	123
448	166

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé
des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences sui-
vantes (en cm⁻¹) : 3340 (large), 3300 (large), 2960 (forte),
2925 (forte), 2870 (très faible), 2850 (forte), 1730 (forte),
1710 (très faible), 1650 (très faible), 1640 (forte), 1600
(très faible), 1585 (forte), 1565 (faible), 1525 (très faible),
1505 (forte).



Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : -0,7 (doublet, 3H) ; 0,05 (doublet, 3H) ; 0,68 (doublet, 3H) ; 0,87 (doublet 3H) ; 1,73 (singulet, 3H) ; 1,92 (singulet, 3H) ; 1,97 (singulet, 3H) ; 2,23 (singulet, 3H) ; 2,63 (singulet, 3H) ; 2,92 (singulet, 3H) ; 3,25-4,00 (multiplet, 5H) ; 4,6-5,10 (multiplet, 2H) ; 5,9-6,8 (multiplet, 4H) ; 7,13 (quartet, 1H) ; 7,6 (quartet, 1H) ; 8,48 (quartet, 1H) ; 14,14 (singulet, 1H) ; 16,65 (singulet, 1H)

EXEMPLE 9

5'-benzyloxy-4-déoxy-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine S

à partir de 1,5 g (0,00167 mole) du composé de l'exemple 4.

Rendement : 1,6 g (96,4% de la théorie). Point de fusion : 175-180°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
238	561
260	339
282	311
324	194
355	100
370	129
432	153
452	167

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3520 (faible), 3410 (faible), 3310 (faible), 3210 (faible), 3140 (faible), 3060 (très faible), 2960 (forte), 2920 (forte), 1750 (très faible), 1730 (très faible), 1710 (faible), 1650 (forte), 1600 (faible), 1575 (forte), 1505 (fort

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million ; le spectre a été enregistré dans $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) : -0,65 (doublet, 3H) ; -0,25 (doublet, 3H) ; 0,73 (doublet, 3H) ; 0,90 (doublet, 3H) ; 1,92 (singulet, 3H) ; 1,97 (singulet, 3H) ; 2,02 (singulet, 3H) ; 2,28 (singulet, 3H) ; 2,83 (doublet, 1H) ; 2,97 (singulet, 3H) ; 3,1-4,0 (multiplet, 1H) ; 4,5-5,2 (multiplet, 2H) ; 5,4 (singulet, 2H) ; 5,8-6,95 (multiplet, 4H) ; 7,0-7,75 (multiplet, 7H) ; 8,21 (doublet, 1H).

EXEMPLE 10

4-déoxy-isoquinoléino[2',1':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine SV : à partir de 0,410 g (0,0005 mole) du composé de l'exemple 5. Rendement : 0,4 g (97,5% de la théorie). Point de fusion : 181-186°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
253	532
288	363
300	346
320	290
382	120
430	120

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3440 (large), 3140 (large), 2910 (forte), 2850 (faible), 1700 (forte), 1630 (large), 1610 (large), 1580 (faible), 1555 (très faible), 1535 (très faible).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : -0,65 (doublet, 3H) ;

0,04 (doublet, 3H) ; 0,7 (doublet, 3H) ; 0,88 (doublet, 3H) ;
1,55 (singulet, 3H) ; 1,92 (singulet, 3H) ; 2,02 (singulet, 3H) ;
2,27 (singulet, 3H) ; 2,77 (doublet, 1H) ; 2,94 (singulet, 3H) ;
3,00-3,90 (multiplet, 4H) ; 4,78 (doublet, 1H) ; 4,93 (quartet,
1H) ; 5,75-7,00 (multiplet, 4H) ; 7,34 (doublet, 1H) ;
7,6-8,0 (multiplet, 6H) ; 16,6 (multiplet, 1H).

EXEMPLE 11

4-déoxy-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine SV

Tout en agitant à la température ambiante, à une solution de 2,32 g (0,003 mole) de 3-bromo-rifamycine S dans 50 ml d'éthanol, on ajoute 1,41 g (0,015 mole) de 2-amino-pyridine. On maintient le mélange obtenu à la même température pendant 4 heures jusqu'à disparition complète de la 3-bromo-rifamycine S (contrôle par chromatographie sur couche mince ; système d'élution : acétate d'éthyle), puis on y ajoute 300 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir lavé la phase organique avec une solution aqueuse à 5% d'acide citrique, puis avec de l'eau jusqu'à un pH de 7 et également après séchage sur du sulfate de sodium, on sépare le solvant par évaporation, on dissout le résidu obtenu dans de l'éthanol et, à la solution obtenue, on ajoute 20 ml d'une solution aqueuse à 5% d'acide L(-)ascorbique. On maintient le mélange réactionnel à la température ambiante pendant 15 minutes, on y ajoute 50 ml de CHCl_3 , puis on le lave avec de l'eau jusqu'à un pH de 7. Après séchage sur du sulfate de sodium et élimination du solvant par évaporation, on fixe le résidu obtenu avec de l'acétate d'éthyle. Le produit sous rubrique se sépare et on le récupère par filtration. Rendement : 1,8 g (77,7% de la théorie). Point de fusion : 170-175°C (avec décomposition).



Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
234	521
258	329
293	301
373	122
450	160

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3440 (large), 3300 (large), 3200 (large), 2970 (forte), 2930 (forte), 2880 (faible), 2820 (faible), 1635 (forte), 1605 (faible), 1585 (faible), 1575 (faible), 1605 (forte).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : -0,54 (doublet, 3H) ; 0,18 (doublet, 3H) ; 0,76 (doublet, 3H) ; 0,96 (doublet, 3H) ; 1,92 (singulet, 3H) ; 1,96 (singulet, 3H) ; 1,98 (singulet, 3H) ; 2,27 (singulet, 3H) ; 2,88 (doublet, 1H) ; 3,00 (singulet, 3H) ; 3,34 (doublet, 1H) ; 3,66 (doublet, 1H) ; 4,92 (doublet, 1H) ; 5,06 (multiplet, 1H) ; 5,5-5,9 (multiplet, 3H) ; 6,6-7,0 (multiplet, 1H) ; 7,1-7,4 (multiplet, 1H) ; 7,6-8,0 (multiplet, 2H) ; 8,39 (singulet, 1H) ; 8,66 (doublet, 1H) ; 13,8 (singulet, 1H) ; 15,4 (singulet, 1H).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^{13}C : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 6,98 ; 8,37 ; 10,84 ; 17,53 ; 20,41 ; 20,79 ; 21,29 ; 32,96 ; 36,93 ; 37,86 ; 38,56 ; 57,08 ; 72,82 ; 74,00 ; 76,88 ; 77,87 ; 97,93 ; 104,23 ; 104,35 ; 108,94 ; 111,49 ; 112,28 ; 114,96 ; 115,02 ; 115,31 ;

119,69 ; 123,33 ; 125,42 ; 128,31 ; 129,77 ; 134,31 ; 137,06 ;
138,54 ; 141,97 ; 142,27 ; 155,14 ; 170,61 ; 171,86 ; 171,98 ;
182,32 ; 188,79.

ajouté 1 chiffre
et 1 mot

EXEMPLE 12

N-déhydro-4-déoxy-^{2-imino-}pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine S

On ajoute 1 g de dioxyde de manganèse à une solution de 1,5 g (0,00194 mole) du composé de l'exemple 11 dans 30 ml de CHCl_3 . On maintient le mélange réactionnel à la température ambiante jusqu'à disparition du composé de départ (contrôle par chromatographie sur couche mince ; système d'élution : acétate d'éthyle). Ensuite, on élimine l'agent oxydant par filtration, on lave le précipité avec du méthanol, on réunit la phase méthanolique et la phase de chloroforme, puis on les lave avec une solution aqueuse à 5% d'acide citrique et ensuite, avec de l'eau, jusqu'à neutralité. Après séchage sur du sulfate de sodium, on sépare le solvant par évaporation et on obtient un résidu que l'on fixe avec du chloroforme et du n-hexane. Le composé sous rubrique se sépare et on le récupère par filtration. Rendement : 1,45 g (97% de la théorie). Point de fusion : 207-212°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
233	429
272	381
315	255
342	175
410	116

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3460 (large), 3340 (large), 2960 (forte), 2930 (forte), 2880 (faible), 2850 (faible), 1735 (forte), 1710 (très faible), 1655 (forte), 1625 (faible), 1600 (forte), 1505 (forte).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 0,02 (doublet, 3H) ; 0,5 (doublet, 3H) ; 0,9 (doublet, 3H) ; 1,77 (singulet, 3H) ; 2,04 (singulet, 3H) ; 2,26 (singulet, 3H) ; 2,29 (singulet, 3H) ; 2,75-3,05 (multiplet, 2H) ; 3,10 (singulet, 3H) ; 3,42 (singulet 1H) ; 3,58 (doublet, 1H) ; 4,01 (doublet, 1H) ; 4,82 (doublet, 1H) ; 5,37 (quartet, 1H) ; 6,34 (doublet double, 1H) ; 6,45-6,8 (multiplet, 3H) ; 7,18 (multiplet, 1H) ; 7,58 (multiplet, 1H) ; 8,04 (doublet, 1H) ; 9,50 (doublet, 1H) ; 13,28 (singulet, 1H).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^{13}C : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 7,36 ; 8,22 ; 9,58 ; 10,71 ; 14,14 ; 20,70 ; 21,43 ; 22,25 ; 34,24 ; 36,45 ; 37,01 ; 39,75 ; 57,31 ; 73,94 ; 76,2 ; 76,91 ; 78,38 ; 108,19 ; 109,99 ; 110,36 ; 111,40 ; 116,52 ; 117,79 ; 119,55 ; 120,75 ; 125,01 ; 128,01 ; 128,32 ; 130,09 ; 132,67 ; 138,67 ; 139,99 ; 142,40 ; 146,31 ; 146,64 ; 149,48 ; 171,22 ; 172,46 ; 172,60 ; 180,26 ; 181,82 ; 192,98.

EXEMPLE 13

25-désacétyl-4-déoxy-4'-méthyl-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]
rifamycine SV

On maintient une solution de 1,57 g (0,002 mole) du

jusqu'à disparition du composé de départ [contrôle par chromatographie sur couche mince ; système d'élution : $\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH} = 23/2$ (volume/volume)]. Ensuite, on extrait le mélange réactionnel avec 300 ml de CHCl_3 et on lave l'extrait organique tout d'abord avec une solution aqueuse à 10% d'acide citrique, puis avec de l'eau, jusqu'à neutralité. Après séchage sur du sulfate de sodium et élimination du solvant par évaporation, on fixe le résidu obtenu avec de l'acétate d'éthyle. Le composé sous rubrique se sépare et on le récupère par filtration. Rendement : 1,07 g (72% de la théorie). Point de fusion : 199-200°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
234	465
260	305
232	274
310	232
372	93
436	138

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3420 (large), 3330 (large), 2960 (forte), 2920 (forte), 2850 (forte), 1735 (très faible), 1725 (forte), 1655 (faible), 1650 (faible), 1630 (très faible), 1595 (forte), 1585 (très faible), 1505 (faible).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance (enregistrement dans $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : -0,68 (doublet, 3H) ; -0,20 (doublet, 3H) ; 0,74 (doublet, 3H) ; 0,92 (doublet, 3H) ; 1,88 (singulet, 3H) ; 2,03 (singulet, 3H) ; 2,20 (singulet, 3H) ; 2,58 (singulet, 3H) ;

3,05 (singulet, 3H) ; 2,75-3,95 (multiplet, 4H) ; 4,75-5,14 (multiplet, 1H) ; 6,00-6,5 (multiplet, 4H) ; 7,05 (doublet, 1H) ; 7,48 (doublet, 1H) ; 8,40 (doublet, 1H).

EXEMPLE 14

25-désacétyl-N-déhydro-4-déoxy-2-imino-4'-méthyl-pyrido[1',2':1,2-imidazo[5,4-c]rifamycine S

On prépare ce composé pratiquement comme décrit à l'exemple 12 à partir de 0,74 g (0,001 mole) du composé de l'exemple 13. Rendement : 0,720 g (97% de la théorie). Point de fusion : 200-205°C (avec décomposition).

Spectre d'absorption des rayons ultraviolets :

λ max (m μ)	$E_{1\text{cm}}^{1\%}$
234	465
260	305
292	274
310	232
372	93
436	138

Spectre d'absorption des rayons infrarouges : On a observé des bandes caractéristiques d'absorption aux fréquences suivantes (en cm^{-1}) : 3400 (large), 2960 (forte), 2920 (forte), 2870 (forte), 1725 (forte), 1655 (faible), 1645 (faible), 1630 (très faible), 1595 (forte), 1585 (très faible), 1505 (forte).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H : On a observé des pics caractéristiques de résonance aux valeurs δ ci-après (exprimées en parties par million) : 0,25 (doublet, 3H) ; 0,42 (doublet, 3H) ; 0,65 (doublet, 3H) ; 0,90 (doublet, 3H) ; 1,76 (singulet, 3H) ; 2,20 (singulet, 6H) ; 2,48 (singulet, 3H) ; 3,15 (singulet, 3H) ; 2,8-4,1 (multiplet, 7H) ; 5,24 (quartet, 1H) ; 5,8-6,75 (multiplet, 4H) ; 6,94 (doublet, 1H) ;

7,12 (doublet, 1H) ; 9,25 (doublet, 1H) ; 13,25 (singulet, 1H).

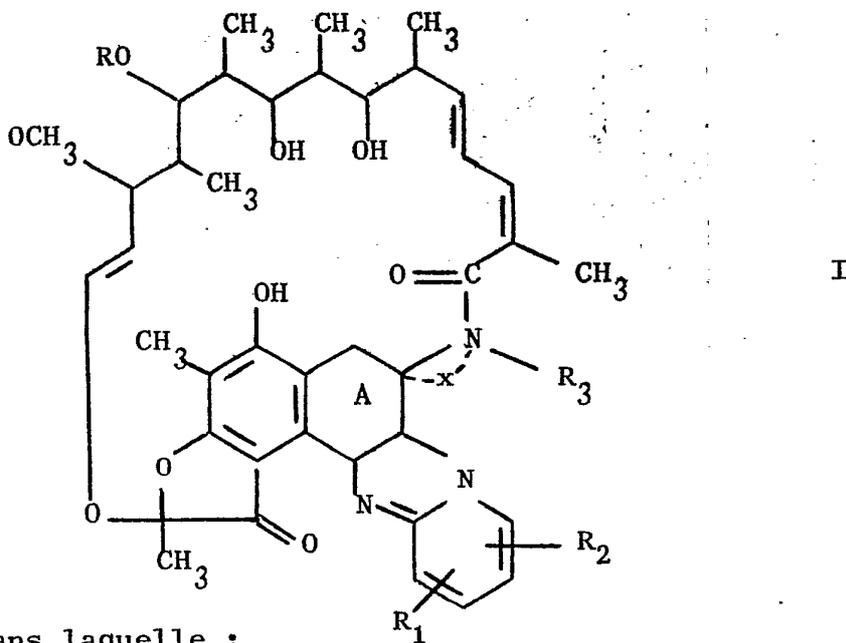
En travaillant pratiquement conformément aux procédés illustrés dans les exemples ci-dessus, on peut préparer les composés ci-après rentrant dans le cadre de la formule générale I :

A	-x-	R	R ₁	R ₂	R ₃
A ₁	néant	CH ₃ CO	H	-4'-CH ₂ -CH ₂ -OH	H
A ₁	néant	CH ₃ CO	H	-4'-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ OH	H
A ₁	néant	CH ₃ CO	H	-4'-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H
A ₁	néant	CH ₃ CO	H	-4'-CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H
A ₁	néant	CH ₃ CO	H	-4'-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H
A ₁	néant	CH ₃ CO	-3'-CH ₃	-4'-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H
A ₁	néant	CH ₃ CO	-4'-C ₂ H ₅	-5'-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -OH	H
A ₁	néant	CH ₃ CO	-5'-CH ₃	-3'-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H
A ₁	néant	H	H	-5'-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H
A ₁	néant	H	-4'-CH ₃	-3'-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	H
A ₂	liaison	CH ₃ CO	H	-4'-CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	néant
A ₂	liaison	CH ₃ CO	H	-4'-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N(CH ₃) ₂	néant
A ₁	néant	CH ₃ CO	H	-4'-NO ₂	H
A ₂	liaison	CH ₃ CO	H	-4'-NO ₂	néant

On prépare les composés de formule II conformément au procédé décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique n° 4.179.438. Les substances de formule III sont des produits disponibles dans le commerce.

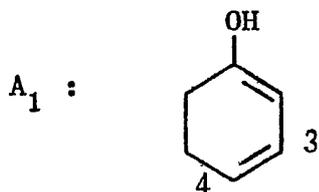
REVENDICATIONS

1. Nouveaux dérivés de rifamycine de formule :

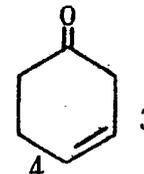


dans laquelle :

A peut être la structure



ou la structure A₂ :



-x- est une liaison chimique ou ne représente rien ;

R est un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle ;

R₁ et R₂ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe benzyloxy, un groupe mono-alkyl (contenant 1 à 3 atomes de carbone) amino-alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe di-alkyl (contenant 1 à 3 atomes de carbone) amino-alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe alcoxy (contenant 1 à 3 atomes de carbone)-alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe hydroxyméthyle, un groupe hydroxyalkyle (contenant 2 à 4 atomes de carbone) ou un groupe nitro, ou encore R₁ et R₂, pris ensemble avec deux atomes de carbone consécutifs du noyau pyridine, forment un noyau benzène éventuellement

substitué par un ou deux groupes méthyle ou éthyle ; R_3 est un atome d'hydrogène ou ne représente rien, à condition que, si A est la structure A_1 , -x- ne représente rien et que R_3 soit un atome d'hydrogène et également à condition que, si A est la structure A_2 , -x- soit une liaison chimique et que R_3 ne représente rien.

2. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que A peut être la structure A_1 ou la structure A_2 comme indiqué ci-dessus, -x- est une liaison chimique ou ne représente rien, R représente un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle, R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe benzyloxy, un groupe hydroxyalkyle (contenant 2 à 4 atomes de carbone), un groupe di-alkyl (contenant 1 à 3 atomes de carbone)-aminoalkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone) ou un groupe nitro, ou encore R_1 et R_2 , pris ensemble avec deux atomes de carbone consécutifs du noyau pyridine, forment un noyau benzène et R_3 est un atome d'hydrogène ou ne représente rien, à condition que, si A est la structure A_1 , -x- ne représente rien et que R_3 soit un atome d'hydrogène, et également à condition que, si A est la structure A_2 , -x- soit une liaison chimique et que R_3 ne représente rien.

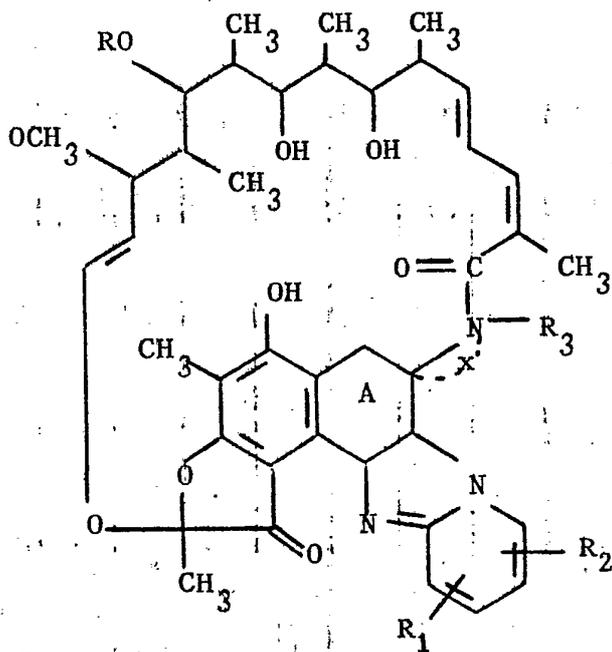
3. Composé suivant la revendication 1, caractérisé en ce que A peut être la structure A_1 ou la structure A_2 comme indiqué ci-dessus, -x- est une liaison chimique ou ne représente rien, R est un groupe acétyle, tandis que R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou encore R_1 et R_2 , pris ensemble avec deux atomes de carbone consécutifs du noyau pyridine, forment un

noyau benzène et R_3 est un atome d'hydrogène ou ne représente rien, à condition que, si A est la structure A_1 , -x- ne représente rien et que R_3 soit un atome d'hydrogène, et également à condition que, si A est la structure A_2 , -x- soit une liaison chimique et que R_3 ne représente rien.

4. Composé suivant la revendication 1, à savoir la 4-déoxy-4'-méthyl-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine SV.

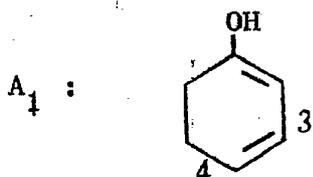
5. Composé suivant la revendication 1, à savoir la 4-déoxy-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine SV.

6. Procédé de préparation de nouveaux dérivés d'imidazo-rifamycine de formule :

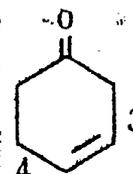


dans laquelle

A peut être la structure



ou la structure A_2 :

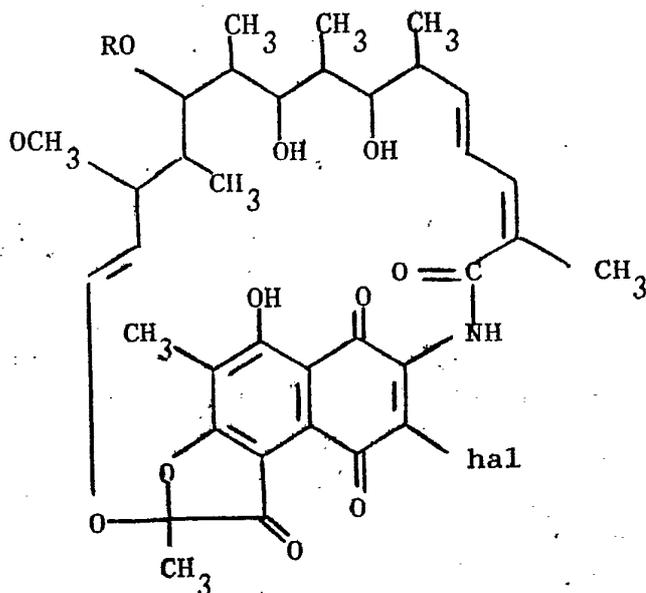


-x- est une liaison chimique ou ne représente rien ;

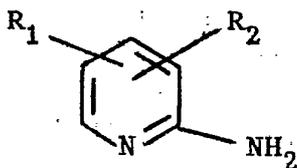
R est un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle ;

R_1 et R_2 représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un groupe alkyle contenant 1 à 4 atomes

de carbone, un groupe benzyloxy, un groupe mono-alkyl (contenant 1 à 3 atomes de carbone)-aminoalkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe di-alkyl (contenant 1 à 3 atomes de carbone)-aminoalkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe alcoxy (contenant 1 à 3 atomes de carbone)-alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), un groupe hydroxyméthyle, un groupe hydroxyalkyle (contenant 2 à 4 atomes de carbone) ou un groupe nitro, ou encore R_1 et R_2 , pris ensemble avec deux atomes de carbone consécutifs du noyau pyridine, forment un noyau benzène éventuellement substitué par un ou deux groupes méthyle ou éthyle ; R_3 est un atome d'hydrogène ou ne représente rien, à condition que, si A est la structure A_1 , -x- ne représente rien et que R_3 soit un atome d'hydrogène, et également à condition que, si A est la structure A_2 , -x- soit une liaison chimique et que R_3 ne représente rien, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir une quantité molaire d'une 3-halo-rifamycine S de formule :



dans laquelle hal représente un atome d'halogène et R représente un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle, avec un excès molaire d'un composé de formule :



III

dans laquelle R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus,

en présence d'un solvant organique inerte, à la température ambiante, pendant une période comprise entre environ 1 et environ 4 heures, pour obtenir des composés de formule I dans laquelle A est la structure A₂, R, R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus, -x- est une liaison chimique et R₃ ne représente rien, ces composés pouvant être transformés en composés correspondants de formule I dans laquelle A est la structure A₁, R, R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus, -x- ne représente rien et R₃ représente un atome d'hydrogène, par traitement avec un agent réducteur approprié, dans un solvant organique inerte, ce procédé étant également caractérisé en ce que :

a) le composé de formule I dans laquelle A est la structure A₁, R, R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus, -x- ne représente rien et R₃ représente un atome d'hydrogène, peut, à son tour, être transformé en un composé correspondant de formule I dans laquelle A est la structure A₂, R, R₁ et R₂ ont les significations définies ci-dessus, -x- est une liaison chimique et R₃ ne représente rien, par traitement avec un agent oxydant approprié choisi parmi le dioxyde de manganèse, le tétracétate de plomb, la dichlorodicyano-benzoquinone, la 2,3,4,5-tétrachloro-benzoquinone, la 2,3,5,6-tétrachloro-benzoquinone et analogues;

b) on peut transformer les composés de formule I dans laquelle R est un groupe acétyle, en composés correspondants de formule I dans laquelle R représente un atome d'hydro-

gène, par hydrolyse alcaline modérée.

7. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que, pour chaque équivalent molaire du dérivé de rifamycine de formule II, on utilise environ 1 à environ 8 équivalents molaires du composé de formule III.

8. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que hal représente un atome de brome ou un atome d'iode.

9. Procédé suivant la revendication 6, caractérisé en ce que le solvant organique est choisi parmi un alcool aliphatique contenant 1 à 4 atomes de carbone et un hydrocarbure halogéné contenant 1 ou 2 atomes de carbone.

10. Composition pharmaceutique antibactérienne contenant, comme ingrédient actif, un composé suivant la revendication 1 en mélange avec un ou plusieurs supports solides ou liquides et pharmaceutiquement acceptables.

11. Composition pharmaceutique antibactérienne suivant la revendication 10, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est la 4-déoxy-4'-méthyl-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine SV.

12. Composition pharmaceutique antibactérienne suivant la revendication 10, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est la 4-déoxy-pyrido[1',2':1,2]imidazo[5,4-c]rifamycine SV.

13. Procédé de traitement de maladies bactériennes, caractérisé en ce qu'il consiste à administrer, à des mammifères souffrant de ces maladies, un composé suivant la revendication 1 en une quantité efficace du point de vue antibactérien.

14. Utilisation des composés suivant la revendication 1 comme agents antibactériens.

