

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 11192

(54) Procédé de préparation de dérivés de l'acide pénème-3-carboxylique.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 499/00 // A 61 K 31/43.

(22) Date de dépôt..... 5 juin 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 6 juin 1980, n° 76129/80.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 50 du 11-12-1981.

(71) Déposant : Société dite : SANKYO COMPANY LIMITED, résidant au Japon.

(72) Invention de : Tetsuo Miyadera, Yukio Sugimura, Teruo Tanaka, Toshihiko Hashimoto, Kimio Iino et Shinichi Sugawara.

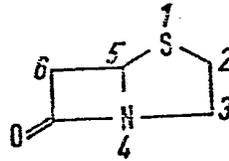
(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

La présente invention concerne un procédé de préparation de certains dérivés de l'acide pénème-3-carboxylique qui présentent une série intéressante activité anti-bactérienne et une toxicité relativement faible.

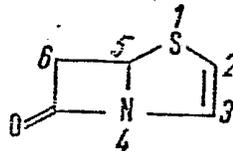
5 Les pénicillines forment une classe bien connue d'antibiotiques qui, depuis de nombreuses années, sont utilisés à très grande échelle dans la thérapie humaine et animale. En vérité, la benzyl-pénicilline, qui a été le premier des antibiotiques devenu d'utilisation thérapeutique générale, est encore largement utilisée aujourd'hui. Du point de vue chimique, les pénicillines ont en commun une structure du type β -lactame, communément appelée "pénème", qui répond à la formule suivante :

15



Cependant, quoique les pénicillines constituent encore une arme intéressante dans l'arsenal pharmaceutique, le développement de souches nouvelles de bactéries pathogènes, souvent résistantes à la pénicilline, a rendu de plus en plus nécessaire la recherche de nouveaux types d'antibiotiques. Récemment, on s'est intéressé à des composés ayant une structure pénème, c'est-à-dire des composés présentant une double liaison entre les atomes de carbone des positions 2- et 3- de la structure pénème de base. La structure pénème est la suivante :

30



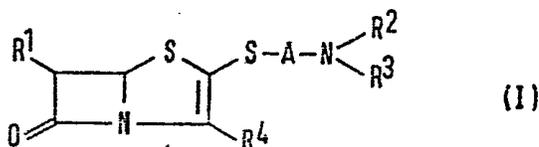
Ces structures pénème et pénème forment la base d'une nomenclature semi-systématique des dérivés de la pénicilline, et cette nomenclature est généralement acceptée par l'homme de l'art, dans le monde entier, et est

utilisée dans le présent mémoire, le système de numérotation étant celui illustré sur les structures précitées.

On a décrit divers dérivés pénème ces dernières années, par exemple dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.168.314 (cédé à Merck & Co.), le brevet britannique N° 2.013.674 (Ciba Geigy) et le brevet britannique N° 2.048.261 (Sankyo).

Dans une demande de brevet français déposée le même jour que la présente demande, au nom de la présente demanderesse, et ayant pour titre "Dérivés d'acide pénème-3-carboxylique, leurs procédés de préparation et leur application en thérapeutique" on a décrit une série de nouveaux dérivés pénème présentant une excellente activité anti-bactérienne et une toxicité aiguë relativement faible.

La présente invention concerne un procédé de préparation de composés de formule (I) :



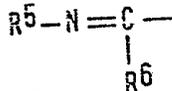
20

dans laquelle :

R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe hydroxyalkyle, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle;

R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

R³ représente un atome d'hydrogène, un groupe protecteur d'un groupe amino ou un groupe de formule :



(dans laquelle R⁵ et R⁶ identiques ou différents représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle),

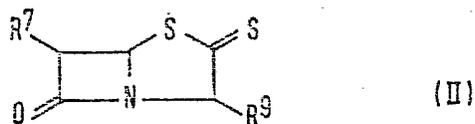
A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée, et

R⁴ représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy

35

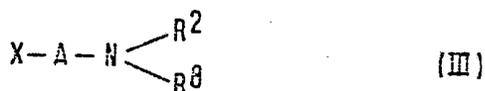
protégé,
ainsi que de leurs sels pharmaceutiquement acceptables,
ce procédé étant caractérisé en ce qu'il consiste à faire
réagir un composé de formule (II) :

5



10 dans laquelle :

R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe al-
kyle, un groupe alcoxy, un groupe acyloxyalkyle, un groupe
alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle
ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle ; et

15 R^9 représente un groupe carboxy protégé,
avec un composé de formule (III) :

20

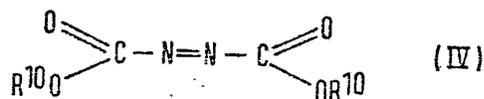
dans laquelle :

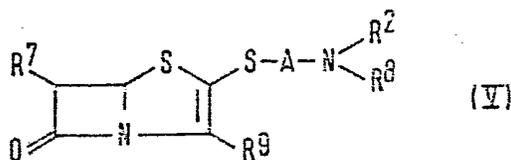
R^2 et A ont les significations précitées ;

R^8 représente un groupe protecteur d'un groupe
amino ; et

25 X représente un atome d'halogène, un groupe alkyl-
sulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy ou un groupe hy-
droxy), avec la condition que, lorsque X représente un
groupe hydroxy, la réaction est effectuée en présence d'un
diester de l'acide azodicarboxylique de formule (IV) :

30

35 dans laquelle R^{10} représente un groupe alkyle,
et en présence de triphénylphosphine, pour obtenir un
composé de formule (V) :



5

dans laquelle R^2 , R^7 , R^8 , R^9 et A ont les significations précitées,

et si nécessaire, à soumettre le composé de formule (V) à une ou plusieurs des étapes suivantes, dans tout ordre

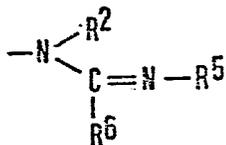
10 convenable et selon toute combinaison appropriée :

(a) enlèvement du groupe protecteur de groupe carboxy sur le groupe R^9 pour régénérer un groupe carboxy libre ;

(b) enlèvement d'un groupe protecteur sur le groupe R^7 et/ou R^8 pour régénérer un groupe hydroxy, un groupe

15 amino ou un groupe alkylamino ;

(c) lorsque le produit obtenu contient le groupe R^2-NH- , conversion de ce dernier en un groupe de formule :



20

dans laquelle R^5 , R^6 et R^7 ont les significations précitées,

25 et

(d) salification du composé pour produire un sel pharmaceutiquement acceptable du composé désiré de formule (I).

Dans les composés de formule (I), et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, lorsque R^1 représente un

30 groupe alkyle, il s'agit de préférence d'un groupe alkyle inférieur, qui peut être à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle. Lorsque R^1 représente un groupe alcoxy, celui-ci est de préférence un groupe

35 alcoxy inférieur, qui peut être à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy ou isobutoxy. Lorsque R^1 re-

présente un groupe hydroxyalkyle, celui-ci est de préférence un groupe hydroxyalkyle inférieur, par exemple un groupe hydroxyméthyle, 1-hydroxyéthyle, 1-hydroxypropyle, 1-hydroxy-1-méthyléthyle ou 1-hydroxybutyle.

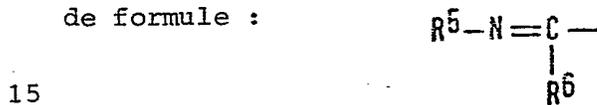
5 Lorsque R^1 représente un groupe acyloxyalkyle, le groupe alkyle est de préférence un groupe alkyle inférieur, qui peut être à chaîne droite ou ramifiée, par exemple un des groupes alkyle donnés plus haut à titre d'exemple, tandis que le groupe acyle est de préférence un groupe
10 acyle aliphatique inférieur ou un groupe aralkyloxy-carbonyloxy. Des exemples de tels groupes acyloxyalkyle comprennent les groupes acétoxyméthyle, 1-acétoxyéthyle, 1-propionoxyéthyle, 1-butyryloxyéthyle, 1-isobutyryloxyéthyle, 1-acétoxypropyle, 1-acétoxy-1-méthyléthyle, 1-acétoxybutyle, benzyloxy-carbonyloxyméthyle, 1-benzyloxy-carbonyloxyéthyle, 1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy)éthyle, 1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy)propyle, 1-méthyl-1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy)éthyle ou 1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy)butyle.

 Lorsque R^1 représente un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, le groupe alkyle cité en dernier est de préférence
20 un groupe alkyle inférieur et des exemples de tels groupes alkylsulfonyloxyalkyle comprennent les groupes méthanesulfonyloxyméthyle, 1-méthanesulfonyloxyéthyle, 1-propanesulfonyloxyéthyle, 1-méthanesulfonyloxypropyle, 1-éthanesulfonyloxypropyle, 1-méthanesulfonyloxy-1-méthyléthyle et 1-méthanesulfonyloxybutyle. Lorsque R^1 représente un groupe arylsulfonyloxyalkyle, le groupe alkyle est de préférence un groupe alkyle inférieur et des exemples de tels groupes arylsulfonyloxyalkyle comprennent les groupes benzènesulfonyloxyméthyle, 1-benzènesulfonyloxyéthyle, 1-(p-toluènesulfonyloxy)éthyle, 1-benzènesulfonyloxypropyle, 1-benzènesulfonyloxy-1-méthyléthyle et 1-benzènesulfonyloxybutyle. Lorsque R^1 représente un groupe trialkylsilyloxyalkyle, le groupe alkyle cité en dernier est de préférence
35 un groupe alkyle inférieur, des exemples de tels groupes trialkylsilyloxyalkyle comprennent les groupes triméthylsilyloxyméthyle, 1-triméthylsilyloxyéthyle, 1-t-butyl-di-

méthylsilyloxyéthyle, 1-t-butyldiméthylsilyloxypropyle, 1-t-butyldiméthylsilyloxy-1-méthyléthyle et 1-t-butyldiméthylsilyloxybutyle.

5 R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, qui peut être un groupe à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, de préférence un groupe alkyle inférieur, par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle.

10 Lorsque R^3 représente un groupe protecteur d'un groupe amino, il s'agit de préférence d'un groupe aralkyloxy-carbonyle, par exemple un groupe benzyloxycarbonyle ou p-nitrobenzyloxycarbonyle. Lorsque R^3 représente un groupe de formule :



R^5 et R^6 peuvent représenter chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, de préférence un groupe alkyle inférieur, tel qu'un groupe méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle.

20 A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée, qui est de préférence un groupe alcoylène inférieur, des exemples de tels groupes comprenant les groupes 1-méthyléthylène, 1-éthyléthylène, 1-propyléthylène, 1-isopropyléthylène, 1-butyléthylène, 2-méthyléthylène, 2-éthyléthylène, 2-propyléthylène, 2-isopropyléthylène, 2-butyléthylène, 1-méthyltriméthylène, 1-éthyltriméthylène, 1-propyltriméthylène, 1-isopropyltriméthylène, 1-butyltriméthylène, 2-méthyltriméthylène, 2-éthyltriméthylène, 2-propyltriméthylène, 2-isopropyltriméthylène, 2-butyltriméthylène, 30 3-méthyltriméthylène, 3-éthyltriméthylène, 3-propyltriméthylène, 3-isopropyltriméthylène, 3-butyltriméthylène, 1-méthyltétraméthylène, 1-éthyltétraméthylène, 2-méthyltétraméthylène, 2-éthyltétraméthylène, 3-méthyltétraméthylène, 3-éthyltétraméthylène, 4-méthyltétraméthylène, 4-éthyltétraméthylène, 1,1-diméthyléthylène, 1,1-diéthyléthylène, 2,2-diméthyléthylène, 2,2-diéthyléthylène, 1,1-diméthyltriméthylène, 1,1-diéthyltriméthylène, 2,2-diméthyltriméthylène, 2,2-diéthyltriméthylène.

thylène, 2,2-diéthyltriméthylène, 3,3-diméthyltriméthylène, 3,3-diéthyltriméthylène, 1,2-diméthyltriméthylène, 1,3-diméthyltriméthylène, 2,3-diméthyltriméthylène, 1,1-diméthyltétraméthylène, 1,1-diéthyltétraméthylène, 2,2-diméthyltétraméthylène, 2,2-diéthyltétraméthylène, 3,3-diméthyltétraméthylène, 3,3-diéthyltétraméthylène, 4,4-diméthyltétraméthylène, 4,4-diéthyltétraméthylène, 1,2-diméthyltétraméthylène, 1,2-diéthyltétraméthylène, 1,3-diméthyltétraméthylène, 1,3-diéthyltétraméthylène, 2,3-diméthyltétraméthylène, 1,4-diméthyltétraméthylène, 2,4-diméthyltétraméthylène, 3,4-diméthyltétraméthylène et 1,4-diéthyltétraméthylène.

R^4 , qui représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé est de préférence un groupe de formule :

15



dans laquelle $R^{4'}$ représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur d'un groupe carboxy. Des exemples convenables de groupes protecteurs de groupes carboxy comprennent : des groupes alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, par exemples des groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou t-butyle ; les groupes haloalkyle inférieur, comme les groupes 2-iodoéthyle, 2,2-dibromoéthyle ou 2,2,2-trichloroéthyle ; un groupe alcoxyméthyle inférieur, tel qu'un groupe méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, propoxyméthyle, isopropoxyméthyle, butoxyméthyle ou isobutoxyméthyle ; un groupe acyloxyméthyle aliphatique inférieur, tel qu'un groupe acétoxyméthyle, propionyloxyméthyle, butyryloxyméthyle, isobutyryloxyméthyle ou pivaloyloxyméthyle ; un groupe 1-alcoxycarbonyloxyéthyle inférieur, tel qu'un groupe 1-méthoxycarbonyloxyéthyle, 1-éthoxycarbonyloxyéthyle, 1-propoxycarbonyloxyéthyle, 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle, 1-butoxycarbonyloxyéthyle ou 1-isobutoxycarbonyloxyéthyle ; un groupe aralkyle, tel qu'un groupe benzyle, *p*-méthoxybenzyle, *o*-nitrobenzyle ou *p*-nitrobenzyle ; un groupe benzhydryle ; ou un groupe phtalidyle.

Des composés particulièrement préférés de formule (I) sont les composés, et leurs sels, dans lesquels :

R^1 représente un groupe méthoxy ou un groupe 1-hydroxyéthyle ;

5 R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_2 ;

R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyle ou un groupe acétimidoyle ;

A représente un groupe éthylène, triméthylène ou
10 tétraméthylène dont la chaîne carbonée comporte un ou deux substituants méthyle et/ou éthyle (par exemple les groupes 1-méthyléthylène, 2-méthyléthylène, 1-éthyléthylène, 2-éthyléthylène, 1,1-diméthyléthylène, 2,2-diméthyléthylène, 1,2-diméthyléthylène, 1-méthyltriméthylène, 2-
15 méthyltriméthylène, 3-méthyltriméthylène, 1-éthyltriméthylène, 2-éthyltriméthylène, 3-éthyltriméthylène, 1,1-diméthyltriméthylène, 2,2-diméthyltriméthylène, 3,3-diméthyltriméthylène, 1,3-diméthyltriméthylène, 2,3-diméthyltriméthylène, 1-méthyltétraméthylène, 2-méthyltétraméthylène,
20 3-méthyltétraméthylène, 4-méthyltétraméthylène, 1-éthyltétraméthylène, 2-éthyltétraméthylène, 3-éthyltétraméthylène, 4-éthyltétraméthylène, 1,1-diméthyltétraméthylène, 1,2-diméthyltétraméthylène, 1,3-diméthyltétraméthylène, 2,3-diméthyltétraméthylène, 1,4-diméthyltétraméthylène, 2,4-
25 diméthyltétraméthylène ou 3,4-diméthyltétraméthylène, et

R^4 représente un groupe carboxy ou un groupe pivoyloxyméthoxycarbonyle.

Les composés les plus appréciés de l'invention sont les composés de formule (I), et leurs sels, dans lesquels :

30 R^1 représente un groupe hydroxyéthyle ;

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_2 et mieux encore un atome d'hydrogène ;

R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyle ou un groupe acétimidoyle, et mieux encore un atome
35 d'hydrogène ;

R^4 représente le groupe $-COOR^{4''}$
dans lequel $R^{4''}$ représente un atome d'hydrogène, un groupe

pivaloyloxyméthyle, un atome de sodium ou un atome de potassium, de préférence un atome d'hydrogène ou un atome de sodium ; et

A représente un groupe éthylène ou triméthylène, de préférence un groupe éthylène, dont la chaîne carbonée comporte un ou deux, de préférence un, substituants méthyle dans les positions α ou β , de préférence la position α .

On donne ci-après une liste de composés préférés selon la présente invention :

- 10 (1) Acide 2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-pénème-3-carboxylique.
- (2) Acide 2-(2-aminopropylthio)pénème-3-carboxylique.
- (3) Acide 2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- 15 (4) Acide 2-(2-aminopropylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- (5) Acide 2-(2-amino-1-éthyléthylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- (6) Acide 2-(3-amino-1-méthylpropylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- 20 (7) Acide 2-(4-amino-1-méthylbutylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- (8) Acide 2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
- 25 (9) 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2- γ -(1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio)épénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- (10) Acide 2-(2-aminopropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- 30 (11) 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2- γ -(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)propylthioépénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- (12) Acide 2-(2-amino-1-éthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
- 35 (13) Acide 2-(2-aminobutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- (14) Acide 2-(2-amino-1,1-diméthyléthylthio)-6-(1-hydroxy-

- éthyl) pénème-3-carboxylique.
- (15) Acide 2-(2-amino-2-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- (16) Acide 2-(2-amino-1-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- 5 (17) Acide 2-(3-amino-1-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- (18) Acide 2-(3-amino-2-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- 10 (19) Acide 2-(3-aminobutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- (20) Acide 2-(3-amino-1,1-diméthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- (21) Acide 2-(3-amino-2,2-diméthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- 15 (22) Acide 2-(3-amino-3-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
- (23) Acide 2-(3-amino-1-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
- 20 (24) Acide 2-(4-amino-1-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
- (25) Acide 2-(4-amino-2-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
- (26) Acide 2-(4-amino-1-méthylpentylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
- 25 (27) Acide 2-(2-formimidoylamino-1-méthyléthylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- (28) Acide 2-(2-formimidoylaminopropylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- 30 (29) Acide 2-(3-formimidoylamino-1-méthylpropylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- (30) Acide 2-(4-formimidoylamino-1-méthylbutylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- (31) Acide 2-(2-formimidoylamino-1-méthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- 35 (32) Acide 2-(2-acétimidoylamino-1-méthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.

- (33) Acide 2-(2-formimidoylamino-propylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- (34) Acide 2-(2-acétimidoylamino-propylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- 5 (35) Acide 2-(2-formimidoylamino-1-éthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- (36) Acide 2-(3-formimidoylamino-1-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- (37) Acide 2-(4-formimidoylamino-1-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- 10 (38) 2-(2-Amino-1-méthyléthylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.
- (39) 2-(2-Amino-1-méthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.
- 15 (40) 2-(2-Aminopropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.
- (41) 2-(3-Amino-1-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.
- (42) 2-(4-Amino-1-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.
- 20 (43) Acide 6-(1-hydroxyéthyl)-2-(2-méthylamino-1-méthyléthylthio) pénème-3-carboxylique.
- (44) Acide 2-(2-éthylamino-1-méthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- 25 (45) Acide 6-(1-hydroxyéthyl)-2-(1-méthyl-3-méthylamino-propylthio) pénème-3-carboxylique.
- (46) Acide 2-(3-éthylamino-1-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- (47) 6-(1-Hydroxyéthyl)-2-[1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)éthylthio] pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 30 (48) 6-(1-Hydroxyéthyl)-2-[2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)propylthio] pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Dans le cas de ceux des composés, énumérés ci-dessus, qui sont des acides, c'est-à-dire les composés N° 1 à 8, 10, 12 à 37 et 43 à 46, les sels de sodium et de potassium sont également préférés. Le composé N° 8 et ses sels sont les plus appréciés, en particulier dans la con-

35

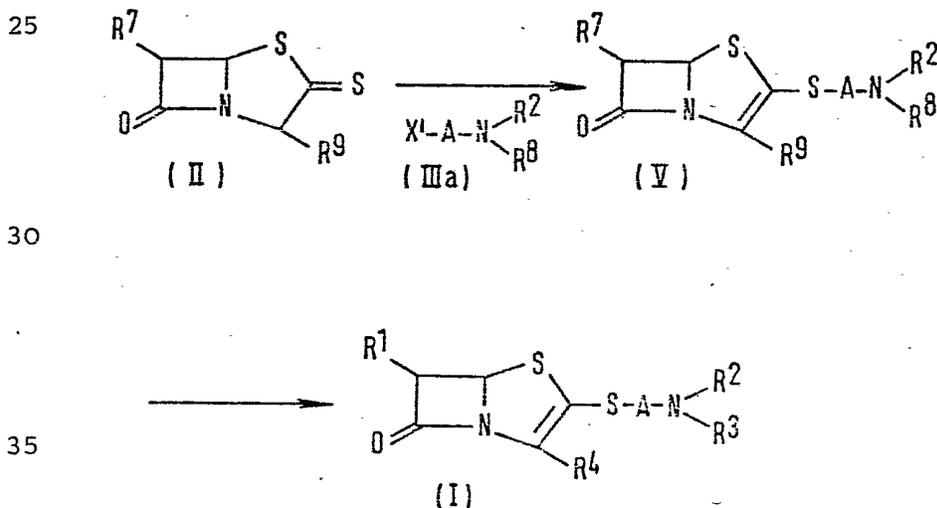
figuration (5R,6S)-1'-(R).

En raison de la présence d'atomes de carbone asymétriques dans les composés de l'invention, ceux-ci peuvent exister sous la forme de divers stéréoisomères, tant d'isomères optiques que d'isomères géométriques. Tous ces isomères sont représentés ici par une formule unique, mais il est bien évident que la présente invention concerne à la fois les isomères individuels de même que les mélanges de ceux-ci. Les composés préférés sont ceux dans lesquels l'atome de carbone en position 5 est dans la même configuration que l'atome correspondant des pénicillines naturelles, c'est-à-dire la configuration R et, par conséquent, les isomères (5R,6S) et (5R,6R) sont tout particulièrement préférés. Lorsque le groupe R¹ (en position 6 du système pénème) est un groupe alkyle substitué en position 1 (par exemple un groupe 1-hydroxyéthyle ou 1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyle), la configuration préférée du substituant est à nouveau la configuration R.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par les procédés suivants :

PROCEDE A.

Un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention est illustré par le schéma réactionnel suivant :



Dans les formules ci-dessus, R^1 , R^2 , R^4 , R^7 , R^9 et A ont les significations précitées et X' représente un atome d'halogène (par exemple un atome de chlore, de brome ou d'iode), un groupe alkylsulfonyloxy (par exemple un

5 groupe méthanesulfonyloxy, éthanesulfonyloxy ou propane-sulfonyloxy) ou un groupe arylsulfonyloxy (par exemple un groupe benzènesulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy. Comme

10 exemples de groupes représentés par R^8 , le groupe protecteur d'un groupe amino, on peut citer des groupes aralkyl-oxycarbone tels que les groupes benzyloxycarbone et p-nitrobenzyloxycarbone, ou des groupes acétyle halogénés comme les groupes trifluoroacétyle ou trichloroacétyle. Des exemples de groupes représentés par R^7 et R^9 comprennent ceux illustrés pour R^1 et R^2 , autres que les groupes

15 comprenant des groupes hydroxy libre ou des groupes carboxy libre, respectivement.

Dans ce mode de réalisation du procédé de l'invention, le composé thioxopéname de formule (II) est mis à réagir avec le composé de formule (IIIa) pour préparer le

20 composé protégé de formule (V). Cette réaction est de préférence effectuée en présence d'une base et d'un solvant inerte. La nature du solvant utilisé dans cette réaction n'est pas déterminante pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des exemples de solvants

25 convenables comprennent : des hydrocarbures halogénés (tels que le chloroforme, le chlorure de méthylène et le dichlorure d'éthylène) ; des cétones (telles que l'acétone ou la méthyléthylcétone) ; des éthers (tels que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane ou le dioxane) ; des hydro-

30 carbures aromatiques (comme le benzène ou le toluène) ; des nitriles (comme l'acétonitrile) ; des esters (tels que le formiate ou l'acétate d'éthyle) ; des alcools (comme le méthanol ou l'éthanol) ; des amides (comme le N,N-diméthylformamide ou le N,N-diméthylacétamide) ; le sulfoxyde

35 de diméthyle ; le nitrométhane ; un mélange de deux ou plusieurs de ces solvants organiques ; ou un mélange d'un quelconque de ces solvants organiques avec de l'eau. La

nature de la base à utiliser dans cette réaction n'est pas non plus particulièrement déterminante, pourvu que la base n'altère pas d'autres parties du composé, en particulier le noyau β -lactame. Des bases préférées comprennent :

5 des bases organiques comme la triéthylamine, la pyridine, la 2,6-lutidine et la diméthylaniline ; des bicarbonates de métaux alcalins comme le bicarbonate de sodium ; des carbonates de métaux alcalins comme le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium ; des carbonates de métaux alcalino-terreux tels que le carbonate de calcium ; et des hydrures de métaux alcalins comme l'hydrure de sodium ou l'hydrure de potassium. La température réactionnelle n'est pas non plus déterminante, mais la demanderesse préfère effectuer la réaction à une température

10 relativement basse afin d'empêcher des réactions secondaires, et, par conséquent, on travaille normalement à des températures allant de -10°C à $+100^{\circ}\text{C}$. La durée requise pour la réaction varie en fonction de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle,

15 mais, en général, la réaction est normalement complète au bout de plusieurs minutes à cent heures.

Le composé résultant de la formule (V) peut être extrait du mélange réactionnel par des moyens usuels, par exemple comme il suit : addition d'un solvant non miscible

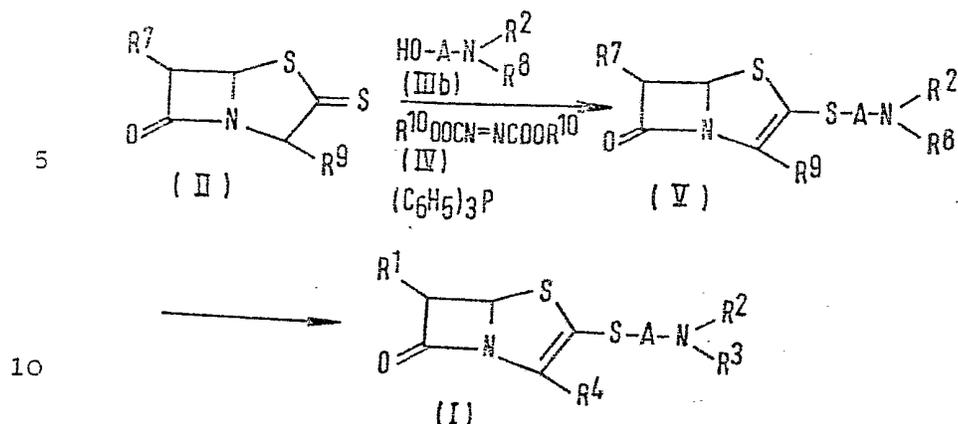
25 à l'eau dans le mélange réactionnel ; séparation de la couche organique ; lavage de la couche organique avec de l'eau et ensuite déshydratation de celle-ci avec un agent déshydratant ; et, finalement, élimination du solvant de la couche organique, par distillation, pour obtenir le

30 composé désiré. Le composé résultant, peut, si nécessaire, être encore purifié par des moyens usuels, par exemple par recristallisation, réprécipitation ou chromatographie.

PROCEDE B.

Un autre mode de réalisation du procédé de l'invention est illustré par le schéma réactionnel suivant :

35



Dans les formules ci-dessus, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} et A ont les significations précitées ; des exemples préférés des groupes représentés par R^1 - R^4 , R^7 - R^9 et A sont aussi donnés ci-dessus. R^{10} représente un groupe alkyle, celui-ci étant de préférence un groupe méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle.

Le procédé de l'invention comprend la réaction du composé de formule (II) avec le composé hydroxy de formule (IIIb) en présence du diester de l'acide azodicarboxylique (IV) et de triphénylphosphine.

Cette réaction est de préférence effectuée en présence d'un solvant inerte dont la nature n'est pas déterminante pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants convenables comprennent : des éthers tels que l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane, ou le dioxanne ; des hydrocarbures aromatiques comme le benzène ou le toluène ; des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, le chloroforme ou le dichlorure d'éthylène ; des amides comme le triamide, hexaméthylphosphorique, le *N,N*-diméthylformamide ou le *N,N*-diméthylacétamide ; la pyridine ; et des mélanges de deux ou plusieurs de ces solvants organiques. La température à laquelle la réaction est effectuée n'est pas non plus particulièrement déterminante, mais la demanderesse préfère effectuer cette réaction à une température relativement basse afin d'empêcher des réactions secondaires ; en conséquence, on

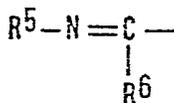
préfère une température allant de -20°C jusqu'au voisinage de la température ambiante. La durée requise pour la réaction varie principalement en fonction de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais, en général, la réaction est complète au bout d'une durée de quelques minutes à 100 heures.

Lorsque la réaction est terminée, le composé désiré de formule (V) peut être extrait du mélange réactionnel par des moyens usuels, par exemple comme il suit : addition d'un solvant organique non miscible à l'eau dans le mélange réactionnel ; séparation de la couche organique ; lavage de la couche organique avec de l'eau ; et séparation du solvant par distillation, pour obtenir le composé désiré. Ce composé peut, si nécessaire, être encore purifié par des moyens usuels, par exemple par recristallisation, réprécipitation ou chromatographie.

Lorsque le composé résultant de formule (V) est sous la forme d'un isomère présentant la configuration 5S, il peut être facilement converti en l'isomère correspondant de configuration 5R, par chauffage dans un solvant organique, tel que le toluène, le xylène, le diméthylformamide ou le diméthylacétamide.

Les composés préparés comme décrit par les Procédés A et B peuvent être ensuite soumis à l'une quelconque ou à plusieurs des réactions suivantes : enlèvement de groupes protecteurs de groupes hydroxy, enlèvement de groupes protecteurs de groupes amino, enlèvement de groupes protecteurs de groupes carboxy, remplacement du groupe représenté par R^8 par un groupe de formule :

30



et salification.

Enlèvement de groupes protecteurs de groupes carboxy.

Le groupe carboxy protégé représenté par R^9 dans le composé obtenu par le Procédé A ou B peut être converti en un groupe carboxy libre par des moyens usuels. La réac-

35

tion nécessaire pour enlever le groupe protecteur varie en fonction de la nature de ce groupe protecteur, mais tout processus connu dans la technique peut être utilisé.

Par exemple, lorsque le groupe protecteur est un groupe alkyle halogéné, aralkyle ou benzhydryle, il peut être enlevé en mettant le composé obtenu par le Procédé A ou B en contact avec un agent réducteur. Dans le cas de groupes alkyle halogénés, (par exemple les groupes 2,2-dibromoéthyle ou 2,2,2-trichloroéthyle), un agent réducteur préféré est une combinaison de zinc avec l'acide acétique. Dans le cas de groupes aralkyle (par exemple de groupes benzyle ou p-nitrobenzyle) ou du groupe benzhydryle, un agent réducteur préféré est un agent réducteur catalytique (par exemple le palladium sur du charbon) en présence d'hydrogène, ou un sulfure de métal alcalin (par exemple le sulfure de sodium ou le sulfure de potassium). La réaction s'effectue normalement en présence d'un solvant dont la nature n'est pas déterminante pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants préférés sont des alcools (tels que le méthanol ou l'éthanol), des éthers (tels que le tétrahydrofurane ou le dioxane), des acides gras (tels que l'acide acétique) ou un mélange d'un ou plusieurs de ces solvants organiques avec l'eau. La température réactionnelle est normalement de 0°C jusqu'au voisinage de la température ambiante. La durée nécessaire pour la réaction dépend des réactifs et de la température réactionnelle, mais la réaction est normalement complète en 5 minutes à 12 heures.

Lorsque la réaction est terminée, le produit peut être extrait du mélange réactionnel par des moyens usuels, par exemple par séparation des insolubles par filtration, lavage à l'eau de la phase constituée par le solvant organique et déshydratation de celle-ci, puis séparation du solvant par distillation. Si nécessaire, le produit peut être encore purifié par des moyens usuels comme la recristallisation, la chromatographie en couche mince, ou la chromatographie en colonne.

Enlèvement de groupes protecteurs de groupes hydroxy et amino.

Lorsque R^7 , dans le composé préparé par le Procédé A ou B, représente un groupe acyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle et/ou le groupe R^8 représente un groupe protecteur d'un groupe amino, les groupes protecteurs peuvent, si nécessaire, être enlevés par des moyens usuels pour régénérer un groupe hydroxy libre, un groupe amino libre ou, (lorsque R^2 représente un groupe alkyle) un groupe alkylamino libre. Ces réactions peuvent avoir lieu avant, après ou en même temps que l'enlèvement, sur R^9 , du groupe protecteur d'un groupe carboxy.

Les composés dans lesquels R^1 représente un groupe hydroxyalkyle peuvent être préparés en enlevant, sur le composé de formule (III), le groupe protecteur d'un groupe hydroxy (par exemple un groupe acyle ou un groupe trialkylsilyle. Lorsque le groupe hydroxy protégé est un groupe acyloxy aliphatique inférieur (par exemple un groupe acétoxy), le groupe protecteur peut être enlevé en traitant le composé correspondant avec une base, en présence d'un solvant aqueux. Il n'y a pas de condition limitative particulière quant à la nature de ce solvant et tout solvant communément utilisé pour une hydrolyse peut être utilisé. Cependant, la demanderesse préfère tout particulièrement l'eau ou un mélange d'eau et d'un solvant organique tel qu'un alcool (par exemple le méthanol, l'éthanol ou le propanol) ou un éther (par exemple le tétrahydrofurane ou le dioxanne). La base utilisée n'est aussi pas particulièrement déterminante, pourvu qu'elle n'altère pas d'autres parties du composé, en particulier le noyau β -lactame. Des bases préférées sont les carbonates de métaux alcalins comme le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium. La température réactionnelle n'est pas non plus déterminante, mais la demanderesse préfère une température de 0°C jusqu'au voisinage de la température ambiante, afin d'empêcher des réactions secondaires. La durée requise pour la réaction varie en fonc-

tion de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais la réaction est normalement complète au bout de 1 à 6 heures.

Lorsque le groupe représenté par R^7 est un groupe aralkyloxy-carbonyloxyalkyle [par exemple un groupe 1-benzyloxy-carbonyloxyéthyle ou un groupe 1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy)éthyle], le groupe protecteur peut être enlevé en mettant le composé correspondant en contact avec un agent réducteur. L'agent réducteur et les conditions de réaction qui peuvent être mis en oeuvre sont les mêmes que ceux qui peuvent être utilisés pour l'enlèvement de groupes aralkyle sur les groupes carboxy protégés R^9 . En conséquence, en choisissant des groupes protecteurs convenables, il est possible d'enlever simultanément les groupes protecteurs sur R^7 et R^9 .

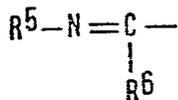
Lorsque le groupe représenté par R^7 est un groupe trialkylsilyloxyalkyle (par exemple un groupe 1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyle), le groupe protecteur peut être enlevé en traitant le composé correspondant par le fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant convenable dont la nature n'est pas déterminante, pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants convenables sont des éthers comme le tétrahydrofurane ou le dioxanne. La réaction est normalement effectuée au voisinage de la température ambiante et exige normalement de 10 à 18 heures.

Les composés de formule (I) dans lesquels R^3 représente un atome d'hydrogène, c'est-à-dire les composés amino et alkylamino, peuvent être préparés par enlèvement du groupe aralkyloxy-carbonyloxy (par exemple le groupe benzyloxy-carbonyloxy ou p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy) représenté par R^8 dans le composé de formule (III). Cet enlèvement est de préférence effectué par réduction. Les agents réducteurs et les conditions réactionnelles qui sont utilisés peuvent être les mêmes que ceux qui peuvent être utilisés pour l'enlèvement de groupes aralkyle sur le groupe carboxy protégé représenté par R^9 . En conséquence, en choisissant

des groupes protecteurs convenables, il est possible d'enlever simultanément des groupes protecteurs sur R⁸ et R⁹.

Conversion du groupe amino en un groupe imidovle.

Un composé de formule (I) dans laquelle R³ représente un groupe de formule :



(dans laquelle R⁵ et R⁶ ont les significations précitées), peut être préparé en mettant le composé correspondant dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène, c'est-à-dire un composé amino ou alkylamino, en contact avec un imide-ester de formule (VI) :



(dans laquelle R⁵ et R⁶ ont les significations précitées et R¹¹ représente un groupe alkyle, par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle).

La réaction est de préférence effectuée en présence d'un solvant dont la nature n'est pas déterminante ; cependant, lorsque la substance de départ est un composé dans lequel R³ représente un atome d'hydrogène et R⁴ représente un groupe carboxylique libre, la demanderesse préfère utiliser, en tant que solvant, une solution tampon de phosphate qui maintient le pH du mélange réactionnel à une valeur d'environ 8. La réaction est de préférence effectuée à une température relativement basse, par exemple de 0°C jusqu'au voisinage de la température ambiante, et la durée requise pour cette réaction est normalement de 10 minutes à 2 heures.

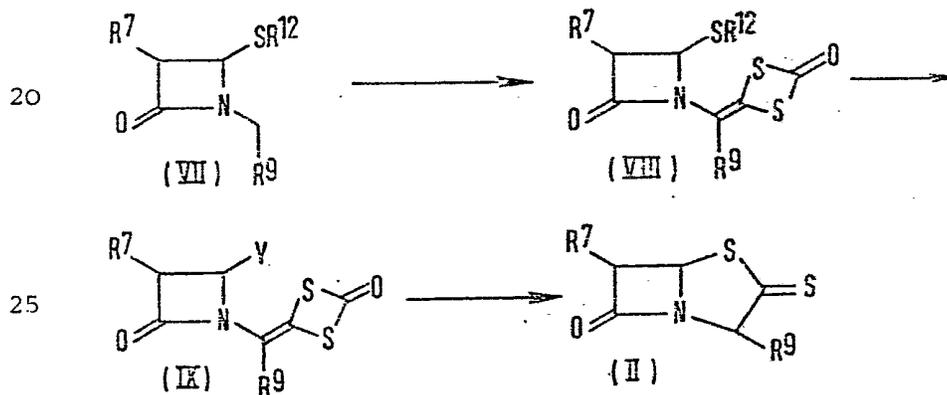
Salification.

Les acides carboxyliques de formule (I), c'est-à-dire les composés dans lesquels R⁴ représente un groupe carboxy libre, peuvent être transformés en leurs sels pharmaceutiquement acceptables correspondants. Des exemples de tels sels comprennent des sels de métaux (en particulier les sels de lithium, de sodium, de potassium, de calcium ou

de magnésium), des sels d'ammonium et des sels d'amines organiques (en particulier les sels de cyclohexylammonium, diisopropylammonium ou triéthylammonium), de préférence les sels de sodium ou de potassium. La réaction de salification peut être effectuée par des processus bien connus dans la technique, soit avant, soit après séparation de l'acide carboxylique correspondant au sein du mélange réactionnel.

Le composé désiré, préparé comme décrit ci-dessus, peut être extrait de son mélange réactionnel par des moyens usuels et, si nécessaire, encore purifié par recristallisation, chromatographie en couche mince ou chromatographie en colonne.

Les substances de départ utilisées dans le procédé de la présente invention, c'est-à-dire les composés de formule (II), peuvent être préparés par exemple comme illustré par le schéma réactionnel suivant :



Dans les formules ci-dessus, R^7 et R^9 ont la signification précitée, R^{12} représente un groupe alkyle inférieur, par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle et Y représente un atome d'halogène, par exemple un atome de chlore ou de brome.

Dans ce schéma réactionnel, le composé de formule (VII) est mis à réagir avec le disulfure de carbone en présence d'une base (par exemple le lithium-hexaméthyl-disilazane) et ensuite avec le phosgène, pour donner le composé de formule (VIII). Ce dernier est ensuite mis à

réagir avec un agent d'halogénéation (par exemple le chlore ou le chlorure de sulfuryle) pour donner le composé de formule (IX) qui est ensuite soumis à une réaction de fermeture de cycle ou cyclisation en présence d'une base (tel-
 5 le que la méthylamine ou l'éthylamine), ce qui donne la substance de départ désirée de formule (II).

Les composés de l'invention se sont révélés présenter d'excellentes activités anti-bactériennes vis-à-vis d'une gamme étendue de microorganismes pathogènes. La
 10 méthode de dilution avec plaque d'agar montre une excellente activité anti-bactérienne à la fois vis-à-vis de microorganismes Gram positifs (comme Staphylococcus aureus et Bacillus subtilis) et de micro-organismes Gram négatifs (tels que Escherichia coli, Shigella flexneri, Klebsiella
 15 pneumoniae, Proteus vulgaris et Pseudomonas aeruginosa). Les concentrations minimales d'inhibition pour l'un des composés de l'invention, à savoir l'acide (5R,6S)-2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]pénème-3-carboxylique (composé N° 8) et d'un composé antérieurement
 20 décrit, l'acide (5R,6S)-2-(2-aminoéthylthio)-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]pénème-3-carboxylique, sont données (en µg/ml) sur le tableau suivant, vis-à-vis de divers micro-organismes.

Tableau

25	Microorganisme	Composé	
		A	B
30	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	0,1	0,4
	<u>Escherichia coli</u> 609	0,1	0,8
	<u>Shigella flexneri</u> 2A	0,05	0,8
	<u>Klebsiella pneumonias</u> 806	0,1	0,8
	<u>Klebsiella pneumonias</u> 846	0,2	0,8
35	<u>Salmonella enteritidis</u> G	0,1	0,8

Le Composé A est le composé de l'invention et le Composé B est le composé connu. On peut voir que le composé de l'invention présente, par rapport au composé connu, une activité beaucoup plus grande, même si l'activité du composé connu est en elle-même extrêmement bonne. Cependant, lorsque les Composés A et B sont injectés par voie intraveineuse à des souris, le Composé B tue celles-ci pour une dose de 500 à 1000 mg/kg, tandis que le Composé A ne produit pas d'effet nuisible à une dose de 1000 mg/kg, ce qui montre que sa toxicité aiguë est beaucoup plus faible.

En conséquence, les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement de maladies provoquées par de nombreux microorganismes pathogènes. Dans ce but, les composés de l'invention peuvent être administrés oralement (par exemple sous la forme de comprimés, capsules, granulés, poudres ou sirops) ou parentéralement (par exemple par injection intraveineuse ou injection intramusculaire). La dose varie en fonction de l'âge, du poids du corps et de l'état du patient, ainsi que de la voie et du type d'administration, mais, en général, les composés de l'invention peuvent être administrés à une dose journalière de 250 à 3000 mg dans le cas d'adultes, soit sous la forme d'une dose unique, soit sous la forme d'une dose fragmentée en une pluralité de doses élémentaires.

La préparation des composés de l'invention est en outre illustrée par les exemples suivants, tandis que la préparation des substances de départ utilisées dans ces exemples est illustrée par les préparations suivantes.

30 EXEMPLE 1.

(5S, 6S)-6-/(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl/-2-(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

A une solution de 472 mg de triphénylphosphine dans 30 ml de tétrahydrofurane, on ajoute 283 µl d'azodicarboxylate de diéthyle, sous un courant d'azote, en refroidissant avec de la glace, et on agite ensuite le mélange pen-

dant 10 minutes. Au mélange résultant, on ajoute goutte à goutte, en refroidissant avec de la glace, une solution de 305 mg de 1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxycarbonylamino-2-propanol et 596 mg de (5S,6S)-6-[(R)-1-t-butyl diméthylsilyloxyéthyl]-2-thioxopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 5 ml de tétrahydrofuranne. Le mélange est agité sous refroidissement à la glace et ensuite à la température ambiante pendant 1 heures, puis soumis à une extraction avec de l'acétate d'éthyle. L'extrait est lavé avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et déshydraté sur du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant par distillation, le résidu résultant est soumis à une chromatographie en colonne à travers un gel de silice, l'élution s'effectuant avec un mélange 20:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle. Le produit ainsi obtenu est encore purifié par chromatographie à travers une colonne Lobar, l'élution s'effectuant avec un mélange 15:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 185 mg de l'isomère A qui présente la plus faible polarité et 103 mg d'isomère B ayant la plus grande polarité.

Isomère A.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :

- 0,12 (6H, singulet),
- 0,90 (9H, singulet),
- 1,45 (3H, doublet $J = 6,0$ Hz),
- 1,2-1,6 (3H, multiplet),
- 3,1-3,7 (3H, multiplet),
- 3,90 (1H, doublet doublé, $J = 4,0$ et $10,0$ Hz),
- 4,1-4,6 (1H, multiplet),
- 5,19 (2H, singulet),
- 5,22; 5,45 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz),
- 5,72 (1H, doublet, $J = 4,0$ Hz),
- 7,48 ; 8,18 (4H, A_2B_2 , $J = 8,4$ Hz),
- 7,62 ; 8,18 (4H, A_2B_2 , $J = 8,4$ Hz).

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3450, 1790, 1730, 1710.

Isomère B.Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :

0,13 (6H, singulet),

0,90 (9H, singulet),

5 1,1-1,6 (3H, multiplet),

1,46 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz),

3,3-3,7 (3H, multiplet),

3,91 (1H, doublet doublé, $J = 4,0$ et $10,0$ Hz),

4,1-4,6 (1H, multiplet),

10 5,20 (2H, singulet),

5,22 ; 5,45 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz),7,50 ; 8,18 (4H, A_2B_2 , $J = 8,4$ Hz),7,62 ; 8,18 (4H, A_2B_2 , $J = 8,4$ Hz),5,68 (1H, doublet, $J = 4,0$ Hz).15 Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3450, 1790, 1730, 1710.

EXEMPLE 2.

On répète le processus de l'exemple 1, mais en utilisant 254 mg de (R)-1-p-nitrobenzyloxy-carbonylamino-2-propanol et 497 mg de (5S,6S)-6-[(R)-1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-thioxopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, ce qui donne 246 mg de l'isomère A du produit de l'exemple 1.

20

EXEMPLE 3.

(5R,6S)-6-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-(1-méthyl-1-o-nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

25

Isomère A.

A une solution de 185 mg de l'isomère A du (5S,6S)-6-[(R)-1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans du xylène, on ajoute 15 mg d'hydroquinone et on chauffe ensuite le mélange sur un bain d'huile, à 150°C , sous un courant d'azote, pendant 1 heure. Après élimination du solvant par distillation, le résidu résultant est purifié par chromatographie à travers une colonne Lobar, l'élution s'effectuant avec un mélange 6:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle, ce qui donne

30

35

le produit désiré et la substance de départ. La substance de départ récupérée est chauffée de la même manière que ci-dessus, ce qui donne davantage du produit désiré. Le rendement total est de 138 mg (75 %).

- 5 Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :
- 0,03 (3H, singulet),
 - 0,06 (3H, singulet),
 - 0,83 (9H, singulet),
 - 1,23 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz),
- 10 1,1-1,5 (3H, multiplet),
- 3,0-3,6 (3H, multiplet),
 - 3,71 (1H, doublet doublé, $J = 2,0$ et $4,0$ Hz),
 - 3,9-4,4 (1H, multiplet),
 - 5,17 (2H, singulet),
- 15 5,18 ; 5,38 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz),
- 5,61 (1H, doublet, $J = 2,0$ Hz),
 - 7,48 ; 8,16 (4H, A_2B_2 , $J = 8,8$ Hz),
 - 7,60 ; 8,16 (4H, A_2B_2 , $J = 8,8$ Hz).

Isomère B.

- 20 En suivant le même processus que pour la préparation de l'isomère A, on obtient 59 mg du composé désiré à partir de 90 mg de l'isomère B du (5S,6S)-6- λ (R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-2-(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitroben-
- 25 zyle.

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :
- 0,03 (3H, singulet),
 - 0,06 (3H, singulet),
 - 0,83 (9H, singulet),
- 30 1,26 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz),
- 1,2-1,6 (3H, multiplet),
 - 3,3-3,7 (3H, multiplet),
 - 3,73 (1H, doublet doublé, $J = 2,0$ et $4,0$ Hz),
 - 4,0-4,5 (1H, multiplet),
- 35 5,20 (2H, singulet),
- 5,25 ; 5,43 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz),
 - 5,65 (1H, doublet, $J = 2,0$ Hz),

7,50 ; 8,22 (4H, A_2B_2 , $J = 8,8$ Hz),

7,62 ; 8,22 (4H, A_2B_2 , $J = 8,8$ Hz).

EXEMPLE 4.

5 (5R, 6S)-6-/(R)-1-Hydroxyéthyl/-2-(1-méthyl-2-p-nitrobenzyl-
oxy-carbonylaminoéthylthio) pénéme-3-carboxylate de p-nitro-
benzyle.

Isomère A.

A une solution de 158 mg de l'isomère A du (5R, 6S)-
6-/(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl/-2-(1-méthyl-2-p-
10 nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthylthio) pénéme-3-carboxylate
de p-nitrobenzyle dans 4,5 ml de tétrahydrofuranne, on
ajoute 177 μ l d'acide acétique et 462 mg de fluorure de
tétrabutylammonium, puis on laisse le mélange au repos,
à la température ambiante, pendant 24 heures. Le mélange
15 est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé successive-
ment avec une solution aqueuse saturée de chlorure de so-
dium, une solution aqueuse à 5 % en poids/volume de bicar-
bonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlo-
rure de sodium. Après distillation du solvant, le résidu
20 est purifié par chromatographie à travers une colonne
Lobar (produit de Merck & Co. Inc.), l'élution s'effec-
tuant avec un mélange 2:1 en volume de chlorure de méthyl-
ène et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 79 mg du produit
désiré.

25 Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformami-
de heptadeutééré) δ ppm :

1,32 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz),

1,2-1,6 (3H, multiplet),

3,1-3,8 (3H, multiplet),

30 3,8-4,4 (3H, multiplet),

5,28 (2H, singulet),

5,37 ; 5,65 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz),

5,85 (1H, doublet, $J = 1,5$ Hz),

7,69 ; 8,27 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz),

35 7,81 ; 8,27 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz),

7,7-7,9 (1H).

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) ν_{\max} cm^{-1} :

3450, 1775, 1700, 1690.

Isomère B.

En suivant le même processus que pour la préparation de l'isomère A, on obtient 59 mg du produit désiré à
 5 partir de 90 mg de l'isomère B du (5R,6S)-6- λ (R)-1-t-butyl-
 tyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxy-car-
 bonylaminoéthyl) pènème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
 Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃) δ ppm :
 1,36 (3H, doublet, J = 6,0 Hz),
 10 1,2-1,6 (3H, multiplet),
 2,62 (1H, large singulet),
 3,25-3,65 (3H, multiplet),
 3,68 (1H, doublet doublé, J = 1,4 et 6,5 Hz),
 4,0-4,4 (1H, multiplet),
 15 5,18 (2H, singulet),
 5,15 ; 5,37 (2H, AB-quartet, J = 14,0 Hz),
 5,2-5,6 (1H),
 5,60 (1H, doublet, J = 1,4 Hz),
 7,48 ; 8,19 (4H, A₂B₂, J = 8,8 Hz),
 20 7,59 ; 8,19 (4H, A₂B₂, J = 8,8 Hz).
 Spectre d'absorption infrarouge (CHCl₃) ν_{\max} cm⁻¹ :
 3450, 1795, 1730, 1700.
 Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol) λ_{\max} nm :
 265, 338.

25 EXEMPLE 5.

Acide (5R,6S)-2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6- λ (R)-1-hydroxyéthyl]pènème-3-carboxylique.

Isomère A.

Dans 10 ml de tétrahydrofurane, on dissout 75 mg
 30 de l'isomère A du (5R,6S)-6- λ (R)-1-hydroxyéthyl]-2-(1-méthyl-
 thyl-2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthylthio) pènème-3-
 carboxylate de p-nitrobenzyle. A la solution résultante,
 on ajoute 10 ml d'une solution tampon de phosphate (pH :
 7,1) et 160 mg de palladium sur charbon (à 10 % en poids/
 35 poids de palladium) et on agite ensuite le mélange dans
 un courant d'hydrogène, à la température ambiante, pendant
 4 heures. Après enlèvement du catalyseur par filtration,

le mélange réactionnel est lavé deux fois avec l'acétate d'éthyle et la couche aqueuse est concentrée jusqu'à environ 2 ml par évaporation sous pression réduite. Le résidu est soumis à une chromatographie en colonne à travers
 5 du Diaion HP-20AG (produit de Mitsubishi Chemical Industries Co.), l'élution s'effectuant avec de l'acétone aqueuse (à 10 % en volume/volume) ce qui donne 13 mg du produit désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

10 3400, 1770, 1580.

Spectre d'absorption ultraviolet (H_2O) $\lambda_{\max} \text{ nm} (\epsilon)$:

251 (5180), 320 (5950).

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) $\delta \text{ ppm}$:

1,31 (3H, doublet, $J = 6,0 \text{ Hz}$),

15 1,2-1,5 (3H, multiplet),

2,8-3,8 (3H, multiplet),

3,96 (1H, doublet doublé, $J = 1,5 \text{ et } 6,0 \text{ Hz}$),

4,1-4,5 (1H, multiplet),

5,69 (1H, doublet, $J = 1,5 \text{ Hz}$).

20 Isomère B.

En suivant le même processus que pour la préparation de l'isomère A, on obtient 9 mg du produit désiré à partir de 59 mg de l'isomère B du (5R,6S)-6- $\sqrt{\text{R}}$ -1-hydroxy-éthyl-2-(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoéthyl-
 25 thio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$:

3400, 1770, 1590.

Spectre d'absorption ultraviolette (H_2O) $\lambda_{\max} \text{ nm} (\epsilon)$:

251 (4820), 321 (5570).

30 Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) $\delta \text{ ppm}$:

1,31 (3H, doublet, $J = 6,0 \text{ Hz}$),

1,2-1,5 (3H, multiplet),

3,0-3,8 (3H, multiplet),

3,96 (1H, doublet doublé, $J = 1,8 \text{ et } 6,0 \text{ Hz}$),

35 4,1-4,4 (1H, multiplet),

5,72 (1H, doublet, $J = 1,8 \text{ Hz}$).

EXEMPLE 6.

(5S,6S)-6-/(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl-2-(2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminopropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

5 Procédé I.

On répète le processus de l'exemple 1, mais en utilisant 197 mg de triphénylphosphine, 118 µl d'azodicarboxylate de diéthyle, 127 mg de 2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminopropanol et 249 mg de (5S,6S)-6-/(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl-2-thioxopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle et on soumet le produit à une chromatographie en colonne, sur gel de silice, l'élution s'effectuant avec un mélange 8:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle. On obtient ainsi 138 mg du produit désiré, sous la forme

15 d'un mélange de deux isomères.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃) δ ppm :

0,12 (6H, singulet),

0,88 (9H, singulet),

1,31 (3H, doublet, J = 6,0 Hz),

20 1,42 (3H, doublet, J = 6,0 Hz),

3,18 (2H, doublet, J = 6,0 Hz),

3,87 (1H, doublet doublé, J = 4,0 et 10,0 Hz),

3,9-4,5 (2H, multiplet),

4,99 (1H, doublet, J = 8,0 Hz),

25 5,16 (2H, singulet),

5,22 ; 5,42 (2H, AB-quartet, J = 14,0 Hz),

5,68 (1H, doublet, J = 4,0 Hz),

7,47 ; 8,18 (4H, A₂B₂, J = 8,5 Hz),

7,61 ; 8,18 (4H, A₂B₂, J = 8,5 Hz).

30 Spectre d'absorption infrarouge (CHCl₃) ν_{max} cm⁻¹ :

3430, 1785, 1722, 1700.

Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol) λ_{max} nm :

336, 264.

Procédé II.

35 A une solution de 87 mg de (5S,6S)-6-/(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl-2-thioxopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 1 ml de chlorure de méthylène, on ajoute

18 mg de triéthylamine et 80 mg d'iodure de 2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminopropyle, puis on agite le mélange à la température ambiante pendant environ 8 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec de l'eau et déshydraté sur du sulfate de magnésium. Après distillation du solvant, le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne à travers un gel de silice, l'élution s'effectuant avec un mélange 8:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 38 mg du produit désiré, sous la forme d'un mélange de deux isomères.

EXEMPLE 7.

(5R, 6S)-6-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-2-(2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminopropylthio) pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

On répète le processus de l'exemple 3, sauf qu'on utilise 162 mg de (5S, 6S)-6-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-2-(2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminopropylthio) pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle et qu'on purifie le produit brut résultant par chromatographie en colonne, à travers un gel de silice, l'élution s'effectuant avec un mélange 10:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 114 mg du produit désiré, sous la forme d'un mélange de deux isomères.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :

0,04 (3H, singulet),
 0,07 (3H, singulet),
 0,79 (9H, singulet),
 1,16 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz),
 1,24 (3H, doublet, $J = 6,5$ Hz),
 3,19 (2H, doublet, $J = 6,5$ Hz),
 3,60-3,75 (1H, multiplet),
 3,85-4,45 (2H, multiplet),
 5,03 (1H, doublet, $J = 8,5$ Hz),
 5,19 (2H, singulet),
 5,23 ; 5,40 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz),
 5,65 (1H, doublet, $J = 1,8$ Hz),

7,50 ; 8,22 (4H, A_2B_2 , $J = 8,5$ Hz),

7,65 ; 8,22 (4H, A_2B_2 , $J = 8,5$ Hz).

Spectre d'absorption infrarouge ($CHCl_3$) $\nu_{max} cm^{-1}$:

3440, 1790, 1725, 1702.

5 EXEMPLE 8.

(5R,6S)-6-[(R)-1-Hydroxyéthyl]-2-(2-p-nitrobenzyloxy-carbo-
nylaminopropylthio) pénéme-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

On répète le processus de l'exemple 4, mais en utilisant 114 mg de (5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxy-éthyl]-2-(2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminopropylthio) pénéme-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, 308 mg de trihydrate de fluorure de tétrabutylammonium et 120 μ l d'acide acétique.

Le composé désiré (sous la forme d'un mélange de deux isomères) est obtenu quantitativement.

15 Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

1,29 (6H, doublet, $J = 6,5$ Hz),

3,25 (2H, doublet, $J = 6,0$ Hz),

3,70-4,50 (3H, multiplet),

20 5,30 (2H, singulet),

5,42 ; 5,60 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz),

5,91 (1H, doublet, $J = 1,5$ Hz),

7,53 (1H, doublet, $J = 9,0$ Hz),

7,73 ; 8,34 (4H, A_2B_2 , $J = 8,5$ Hz),

25 7,87 ; 8,34 (4H, A_2B_2 , $J = 8,5$ Hz).

Spectre d'absorption infrarouge ($CHCl_3$) $\nu_{max} cm^{-1}$:

3430, 1790, 1730, 1700.

Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol) $\lambda_{max} nm$:

264, 338.

30 EXEMPLE 9.

Acide (5R,6S)-2-(2-aminopropylthio)-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]-
pénéme-3-carboxylique.

On répète le processus de l'exemple 5, mais en utilisant 96 mg de (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]-2-(2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminopropylthio) pénéme-3-carboxylate de p-nitrobenzyle et 160 mg de palladium sur charbon (à 10 % en poids/poids). On obtient 23 mg du composé désiré

(mélange de deux isomères), sous forme de cristaux pulvérulents incolores.

Spectre d'absorption infrarouge (CBr) ν_{\max} cm^{-1} :
3400, 1770, 1570.

5 Spectre d'absorption ultraviolette (H_2O) λ_{\max} $\text{nm}(\xi)$:
252 (4630), 320 (5710).

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm :

1,31 (3H, doublet, $J = 6,5$ Hz),

1,41 (3H, doublet, $J = 6,5$ Hz),

10 2,8-3,3 (2H, multiplet),

3,3-3,8 (1H, multiplet),

3,95 (1H, doublet doublé, $J = 1,8$ et $6,0$ Hz),

4,1-4,5 (1H, multiplet),

5,72 (1/2 doublet, $J = 1,8$ Hz):

5,69 (1/2 H, doublet, $J = 1,8$ Hz).

15 EXEMPLE 10.

2-(1-Méthyl-2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthylthio) pénéme-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

On répète le processus de l'exemple 1, mais en utilisant 58 mg de triphénylphosphine, 35 μl d'azodicarboxylate de diéthyle, 52 mg de 1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthanol) et 68 mg de 2-thioxopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, et on soumet le produit à une chromatographie en couche mince, en développant avec un mélange 1:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle.

25 On obtient 32 mg de l'isomère A (ayant la plus faible polarité) et 18 mg de l'isomère B (ayant la polarité la plus élevée) du composé désiré.

Isomère A.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :

30 1,3-1,6 (3H, multiplet),

3,2-3,7 (3H, multiplet),

3,56 (1H, doublet doublé, $J = 2,0$ et $16,0$ Hz),

3,85 (1H, doublet doublé, $J = 3,5$ et $16,0$ Hz),

5,22 (2H, singulet),

35 5,25 ; 5,46 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz),

5,74 (1H, doublet doublé, $J = 2,0$ et $3,5$ Hz),

7,51 ; 8,21 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz),

7,62 ; 8,21 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

Spectre d'absorption infrarouge ($CHCl_3$) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$:
3430, 1798, 1730, 1700.

Isomère B.

- 5 Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :
- 1,2-1,6 (3H, multiplet),
3,2-3,7 (3H, multiplet),
3,66 (1H, doublet doublé, $J = 2,0$ et $16,0$ Hz),
10 3,97 (1H, doublet doublé, $J = 3,8$ et $16,0$ Hz),
5,26 (2H, singulet),
5,33 ; 5,53 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz),
5,87 (1H, doublet doublé, $J = 2,0$ et $3,8$ Hz),
7,68 ; 8,25 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz),
15 7,78 ; 8,25 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).
- Spectre d'absorption infrarouge ($CHCl_3$) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$:
3430, 1798, 1730, 1700.

EXEMPLE 11.

Acide 2-(2-amino-1-méthyléthylthio)pénème-3-carboxylique.

- 20 On répète le processus de l'exemple 5, mais en utilisant 32 mg de l'isomère A du 2-(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle et 50 mg de palladium sur charbon. On obtient ainsi 5 mg de l'isomère A du composé du titre.
- 25 Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{max}^{cm^{-1}}$:
3400, 1785, 1590.
- Spectre d'absorption ultraviolette (H_2O) $\lambda_{max}^{nm}(\epsilon)$:
249 (4460), 318 (5330).

PREPARATION 1.

- 30 2-(4-Méthylthio-2-oxoazétidinone-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiétan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.
- A une solution de 740 μ l d'hexaméthylidisilazane dans 12 ml de tétrahydrofurane, on ajoute une solution de butyllithium dans l'hexane (2,4 ml ; 163 millimoles/ml)
35 à la température ambiante et on agite ensuite le mélange pendant 30 minutes. On ajoute ensuite une solution de 620 mg de 2-(4-méthylthio-2-oxoazétidinone-1-yl)acétate de p-ni-

trobenzyle dans 8 ml de tétrahydrofurane, après refroidissement du mélange jusqu'à -78°C , après quoi on l'agite pendant 5 minutes. On ajoute à la solution résultante 181 μl de disulfure de carbone et on agite le mélange pendant 20 minutes. Une solution de 198 mg de phosgène dans 468 μl de benzène est ajoutée à la solution et l'agitation est poursuivie à -78°C pendant 1 heure. On ajoute 680 μl d'acide acétique au mélange réactionnel. Le mélange résultant est dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec de l'eau et une solution aqueuse de chlorure de sodium, puis déshydraté sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie en colonne (éluant : mélange 4:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 703 mg du composé désiré, sous la forme d'une substance formant une mousse. Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} : 1773, 1730, 1708.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :
 20 1,93 (3H, singulet),
 2,85 (1H, doublet doublé, $J = 15,9$ et $3,0$ Hz),
 3,19 (1H, doublet doublé, $J = 15,9$ et $5,0$ Hz),
 5,08 (1H, doublet doublé, $J = 5,0$ et $3,0$ Hz),
 5,23 (2H, singulet),
 25 7,44 ; 8,11 (4H, A_2B_2 , $J = 8,7$ Hz).

PREPARATION 2.

(a) 2-(4-Oxo-1,3-dithiétan-2-ylidène)-2- β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-oxoazétidinone-1-yl/acétate de p-nitrobenzyle.

30 En suivant le processus de la Préparation 1, on obtient 76 mg du produit désiré, à partir de 100 mg (0,213 millimole) de β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-oxoazétidinone-1-yl/acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :
 35 1758, 1730, 1700.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :
 0,04 (6H, singulet),

- 0,82 (9H, singulet),
 1,23 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz),
 2,07 (3H, singulet),
 3,22 (1H, doublet doublé, $J = 4,5$ et $2,0$ Hz),
 5 4,29 (1H, multiplet),
 5,36 (1H, doublet, $J = 2,0$ Hz),
 5,25 ; 5,53 (2H, AB-quadruplet, $J = 12,9$ Hz),
 7,66 ; 8,35 (4H, A_2B_2 , $J = 8,7$ Hz).

PREPARATION 3.

10 2-Thioxopéname-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

- A une solution de 300 mg (0,726 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-oxoazétidinone-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiétan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle dans du chlorure de méthylène, on ajoute une solution de chlore (0,726 millimole)
 15 dans le tétrachlorure de carbone, à la suite de quoi on agite tout en refroidissant dans de la glace. Le solvant est chassé par distillation à 0°C , ce qui donne un composé 4-chloroazétidinone brut.

- Ce produit est dissous dans 4,5 ml de chlorure de méthylène. A la solution résultante, on ajoute, en refroidissant avec de la glace, une solution méthanolique (à 30 % en volume/volume) de 206 μl (1,596 millimole) de monométhylamine et une solution de 221 μl (1,596 millimole) de triéthylamine dans 0,5 ml de chlorure de méthylène. Le mélange est agité à cette température pendant 1 heure. Après
 25 distillation du solvant sous pression réduite, le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne, l'élu- tion s'effectuant avec un mélange 97,5:2,5 en volume de chloroforme et de méthanol, ce qui donne 155 mg du composé
 30 désiré.

Spectre d'absorption infrarouge $(\text{CHCl}_3) \nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:
 1792, 1750.

- Spectre de résonance magnétique nucléaire $(\text{CDCl}_3) \delta \text{ ppm}$:
 3,49 (1H, doublet doublé, $J = 16,3$ et $2,0$ Hz),
 35 3,91 (1H, doublet doublé, $J = 1,63$ et $4,0$ Hz),
 5,31 (2H, singulet),
 5,40 (1H, singulet),

5,88 (1H, doublet doublé, $J = 4,0$ et $2,0$ Hz),
7,50 ; 8,19 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

PREPARATION 4.

5 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-thioxopénane-3-carbo-
xylate de p-nitrobenzyle.

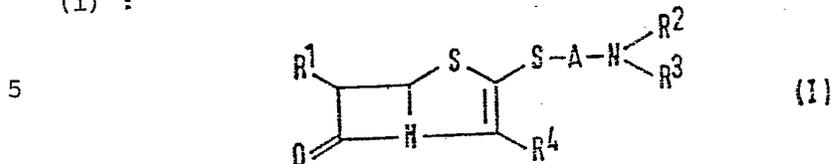
En suivant le processus de la Préparation 3, on ob-
tient 46 mg du composé désiré, à partir de 76 mg de 2-(4-
oxo-1,3-dithiétan-2-ylidène)-2-/3-(1-t-butyldiméthylsilyl-
oxyéthyl)-4-méthylthio-2-oxoazétidinone-1-yl-/acétate de p-
10 nitrobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$) δ ppm :
0,12 (6H, singulet),
0,85 (9H, singulet),
1,36 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz),
15 3,83 (1H, doublet doublé, $J = 10$ et 4 Hz),
environ 4,2 (1H, multiplet),
5,22 (3H, singulet),
5,91 (1H, doublet, $J = 4$ Hz),
7,40 ; 8,10 (4H, $A_2 B_2$, $J = 8,5$ Hz)

REVENDICATIONS

1. Procédé de préparation des composés de formule

(I) :



(dans laquelle :

10 R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe hydroxyalkyle, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle ;

15 R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe protecteur d'un groupe amino ou un groupe de formule :



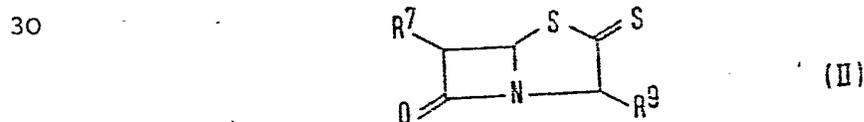
(dans laquelle R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée ;

et

25 R^4 représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé)

et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule (II) :



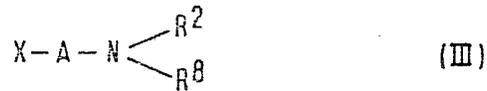
35 (dans laquelle :

R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkyl-

sulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle ; et

R^9 représente un groupe carboxy protégé) avec un composé de formule (III) :

5



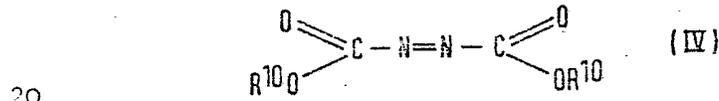
(dans laquelle :

R^2 et A ont les significations précitées ;

10 R^8 représente un groupe protecteur d'un groupe amino ; et

X représente un atome d'halogène, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy ou un groupe hydroxy),

15 avec la condition que, lorsque X représente un groupe hydroxy, la réaction est effectuée en présence d'un diester de l'acide azodicarboxylique de formule (IV) :

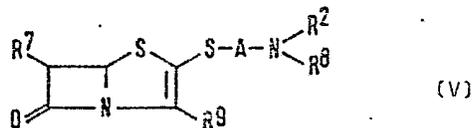


20

(dans laquelle R^{10} représente un groupe alkyle) et de triphénylphosphine,

pour obtenir un composé de formule (V) :

25



(dans laquelle R^2 , R^7 , R^8 , R^9 et A ont les significations précitées) et, si nécessaire, à soumettre ledit composé

30 de formule (V) à une réaction choisie parmi les suivantes:

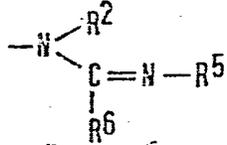
(a) enlèvement de groupes protecteurs de groupes hydroxy ;

(b) enlèvement de groupes protecteurs de groupes amino ;

(c) enlèvement de groupes protecteurs de groupes carboxy ;

(d) conversion d'un groupe amino ou d'un groupe alkylamino

35 représenté par $R^2\text{-NH-}$ en un groupe de formule :



(dans laquelle R², R⁵ et R⁶ ont les significations précitées),

(e) salification ; et

(f) une combinaison de deux, trois, quatre ou cinq desdites étapes (a) à (e), dans un ordre quelconque.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

R¹ représente un groupe méthoxy ou un groupe 1-hydroxyéthyle ;

R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₂ ;

R³ représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyle ou un groupe acétimidoyle ;

A représente un groupe éthylène, triméthylène ou tétraméthylène comportant, dans la chaîne carbonée, un ou deux substituants choisis parmi les groupes méthyle et éthyle ; et

R⁴ représente un groupe carboxy ou un groupe pivallyloxyméthoxycarbone ;

ce procédé s'appliquant aussi à la préparation des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

3. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que :

R¹ représente un groupe 1-hydroxyéthyle ;

R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C₁-C₂ ;

R³ représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyle ou un groupe acétimidoyle ;

A représente un groupe éthylène ou triméthylène comportant, dans sa chaîne carbonée, un ou deux substituants choisis parmi les groupes méthyle et éthyle ; et

R⁴ représente un groupe carboxy ou un groupe pivallyloxyméthoxycarbone ;

ce procédé s'appliquant aussi à la préparation des sels

pharmaceutiquement acceptables correspondants.

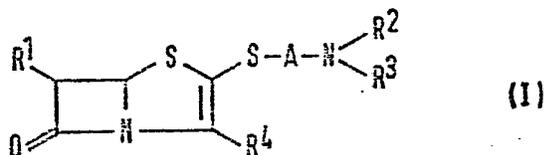
4. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium ou du sel de potassium.

5 5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium ou du sel de potassium.

6. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que la configuration est une configuration (5R,6S) 10 ou une configuration (5R,6R).

7. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^1 est un groupe alkyle α -substitué dont le substituant en position α est de configuration R.

8. Procédé de préparation des composés de formule 15 (I) :



20

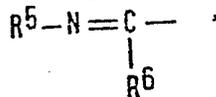
(dans laquelle :

R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe hydroxyalkyle, un groupe acyl-
oxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe aryl-
25 sulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle ;

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe protecteur d'un groupe amino ou un groupe de formule :

30



dans laquelle R^5 et R^6 , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

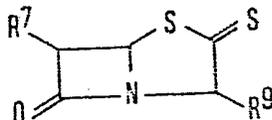
A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée ;

35 et

R^4 représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé)

et des sels pharmaceutiquement acceptables correspondants, ce procédé étant caractérisé en ce qu'il consiste à faire réagir un composé de formule (II) :

5



(dans laquelle :

10 R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkyl-sulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle ; et

R^9 représente un groupe carboxy protégé)

15 avec un composé de formule (IIIa) :



(dans laquelle :

20 R^2 et A ont les significations précitées ;

R^8 représente un groupe protecteur d'un groupe amino;

et

X^1 représente un atome d'halogène, un groupe alkyl-sulfonyloxy ou un groupe arylsulfonyloxy),

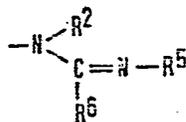
25 et, si nécessaire, à soumettre le produit résultant à une réaction choisie parmi les réactions suivantes :

(a) enlèvement de groupes protecteurs de groupes hydroxy ;

(b) enlèvement de groupes protecteurs de groupes amino ;

(c) enlèvement de groupes protecteurs de groupes carboxy ;

30 (d) conversion d'un groupe amino ou d'un groupe alkylamino représenté par R^2-NH- en un groupe de formule :



35

(dans laquelle R^2 , R^5 et R^6 ont les significations précitées) ;

(e) salification ; et

(f) combinaison de deux, trois, quatre ou cinq desdites étapes (a) à (e), dans un ordre quelconque.

5 9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que :

R^1 représente un groupe méthoxy ou un groupe 1-hydroxyéthyle ;

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_2 ;

10 R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyle ou un groupe acétimidoyle ;

A représente un groupe éthylène, triméthylène ou tétraméthylène comportant, dans la chaîne carbonée, un ou deux substituants choisis parmi les groupes méthyle et

15 éthyle ; et

R^4 représente un groupe carboxy ou un groupe piv-
loyloxyméthoxycarbonyle ;

ce procédé étant aussi appliqué aux sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

20 10. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que :

R^1 représente un groupe 1-hydroxyéthyle ;

R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_2 ;

25 R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyle ou un groupe acétimidoyle ;

A représente un groupe éthylène ou triméthylène comportant, dans sa chaîne carbonée, un ou deux substituants choisis parmi les groupes méthyle et éthyle ; et

30 R^4 représente un groupe carboxy ou un groupe piv-
loyloxyméthoxycarbonyle ;

ce procédé étant aussi appliqué aux sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

11. Procédé selon la revendication 8, caractérisé

35 en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium ou du sel de potassium.

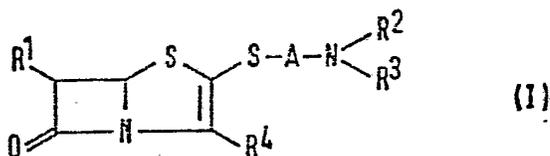
12. Procédé selon la revendication 10, caractérisé

en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium ou du sel de potassium.

13. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la configuration est une configuration (5R,6S) ou une configuration (5R, 6R).

14. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que R¹ représente un groupe alkyle α -substitué, dont le substituant en position α est de configuration R.

15. Procédé de préparation des composés de formule (I) :



15

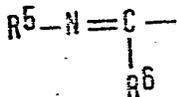
(dans laquelle :

R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe hydroxyalkyle, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle;

R² représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

R³ représente un atome d'hydrogène, un groupe protecteur d'un groupe amino ou un groupe de formule :

25



dans laquelle R⁵ et R⁶, identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle ;

30 A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée :

et

R⁴ représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé)

et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, ce procédé consistant à faire réagir un composé de formule (II) :

35

(dans laquelle R^2 , R^5 et R^6 ont les significations précitées) ;

(e) salification ; et

(f) combinaison de deux, trois, quatre ou cinq desdites
5 étapes (a) à (e), dans un ordre quelconque.

16. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que :

R^1 représente un groupe méthoxy ou un groupe 1-hydroxyéthyle ;

10 R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_2 ;

R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyl ou un groupe acétimidoyl ;

A représente un groupe éthylène, méthylène ou tétraméthylène comportant, dans la chaîne carbonée, un ou deux substituants choisis parmi les groupes méthyle et éthyle ;
15 et

R^4 représente un groupe carboxy, ou un groupe pivallyloxyméthoxycarbonyl ;

20 ce procédé étant aussi appliqué aux sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

17. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que :

R^1 représente un groupe 1-hydroxyéthyle ;

25 R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1-C_2 ;

R^3 représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyl ou un groupe acétimidoyl ;

A représente un groupe éthylène ou triméthylène comportant, dans sa chaîne carbonée, un ou deux substituants choisis parmi les groupes méthyle et éthyle ; et

R^4 représente un groupe carboxy ou un groupe pivallyloxyméthoxycarbonyl ;

35 ce procédé étant aussi appliqué aux sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

18. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium

ou du sel de potassium.

19. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium ou du sel de potassium.

5 20. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que la configuration est une configuration (5R,6S) ou une configuration (5R,6R).

21. Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que R¹ représente un groupe alkyle α -substitué, dont
10 le substituant en position α est de configuration R.

22. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que il est appliqué à la préparation d'un composé de formule I dans laquelle:

R¹ représente un groupe 1-hydroxyéthyle ;

15 R² et R³ représentent tous deux des atomes d'hydrogène;

A représente un groupe éthylène ou triméthylène comportant dans sa chaîne carbonée, un substituant méthyle en position Δ et R⁴ représente un groupe carboxy ;
ou à la préparation du sel de sodium de ce composé.

20 23. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la préparation de l'acide 2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique ou de son sel de sodium.

24. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en
25 ce qu'il est appliqué à la préparation de l'acide (5R,6S)-2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]pénème-3-carboxylique ou de son sel de sodium.