

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 82 20490**

---

⑮ Procédé pour la préparation de dérivés pénem optiquement actifs.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 499/06, 499/44 // A 61 K 31/43.

⑰ Date de dépôt..... 7 décembre 1982.

⑱ ⑳ ㉑ Priorité revendiquée : GB, 11 décembre 1981, n° 81 37513.

㉒ Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 24 du 17-6-1983.

---

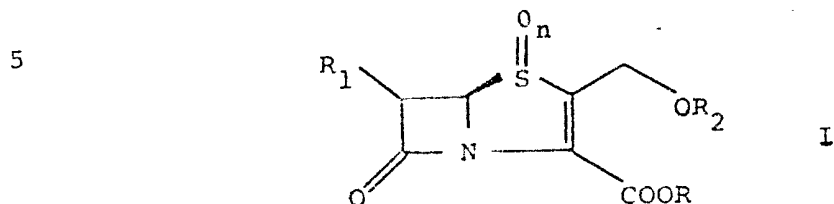
㉓ Déposant : Société dite : FARMITALIA CARLO ERBA SPA. — IT.

㉔ Invention de : Marco Alpegiani, Carlo Battistini, Angelo Bedeschi, Giovanni Franceschi, Maurizio Foglio et Franco Zarini.

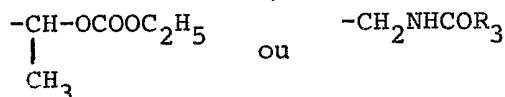
㉕ Titulaire : *Idem* ㉓

㉖ Mandataire : Cabinet Boettcher,  
23, rue La Boétie, 75008 Paris.

L'invention a pour objet un procédé pour la  
préparation de composés répondant à la formule générale I  
suivante et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables :



dans laquelle  $n = 0$  ou  $1$ , R représente un atome d'hydrogène,  
10 un groupe alkyle inférieur, un groupe 2,2,2-trichloroéthyle,  
acétonyle, allyle, benzyle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle,  
phényle, o-nitrophényle, benzhydryle ou 1-phénoxyéthyle ou  
un résidu connu pour être hydrolysé in vivo et ayant des  
propriétés pharmacocinétiques favorables comme un groupe  
15 acétoxyméthyle, pivaloyloxyméthyle ou phtalidyle ou un  
groupe de formule



dans lesquelles :

20  $R_3$  représente un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de  
carbone ou un groupe aryle comme le phényle ou le p-nitro-  
phényle ,

$R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle  
inférieur, alcoxy inférieur, cycloalkyle ou hydroxyalkyle,  
25 de préférence un groupe alkyle inférieur substitué par hydroxy  
comme 1-hydroxyéthyle, la fonction alcoolique du groupe  
hydroxyalkyle étant libre ou protégée, le groupe protecteur  
(quand il est présent) étant de préférence un groupe  
p-nitrobenzyloxycarbonyle, diméthyl-t-butylsilyle, diphényl-  
30 -t-butylsilyle, un groupe 2,2,2 -trichloroéthoxycarbonyle,  
triméthylsilyle, benzyle, p-bromophénacyle, triphényl-méthyle  
ou pyranyle ,

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle  
ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un carbamoyle ou carba-  
35 moyle N-substitué par un groupe  $C_1C_4$  alkyle, un groupe  
alcanoyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un groupe  
cycloalkylcarbonyle  $C_4-C_7$  ou un groupe arylcarbonyle.

Le substituant en 6 peut avoir une orientation  $\alpha$  ou  $\beta$ , l'orientation  $\alpha$  étant préférable. Quand  $R_1$  est un hydroxyalkyle inférieur, le carbone portant la fonction hydroxy peut être R ou S, de préférence R.

5 L'atome de carbone en position 5 a seulement la configuration R.

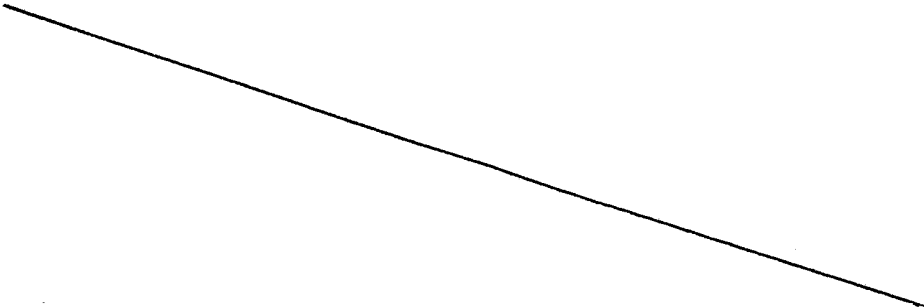
Quand  $R_1$  est un groupe cycloalkyle, il est de préférence un groupe monocycloalkyle  $C_4-C_7$ , en particulier cyclopentyle ou cyclohexyle.

10 Quand  $R_2$  est un groupe alcanoyle, il est de préférence un groupe acétyle soit non substitué soit substitué à son tour par un groupe  $C_2-C_6$  alcanoyle, en particulier acétyle.

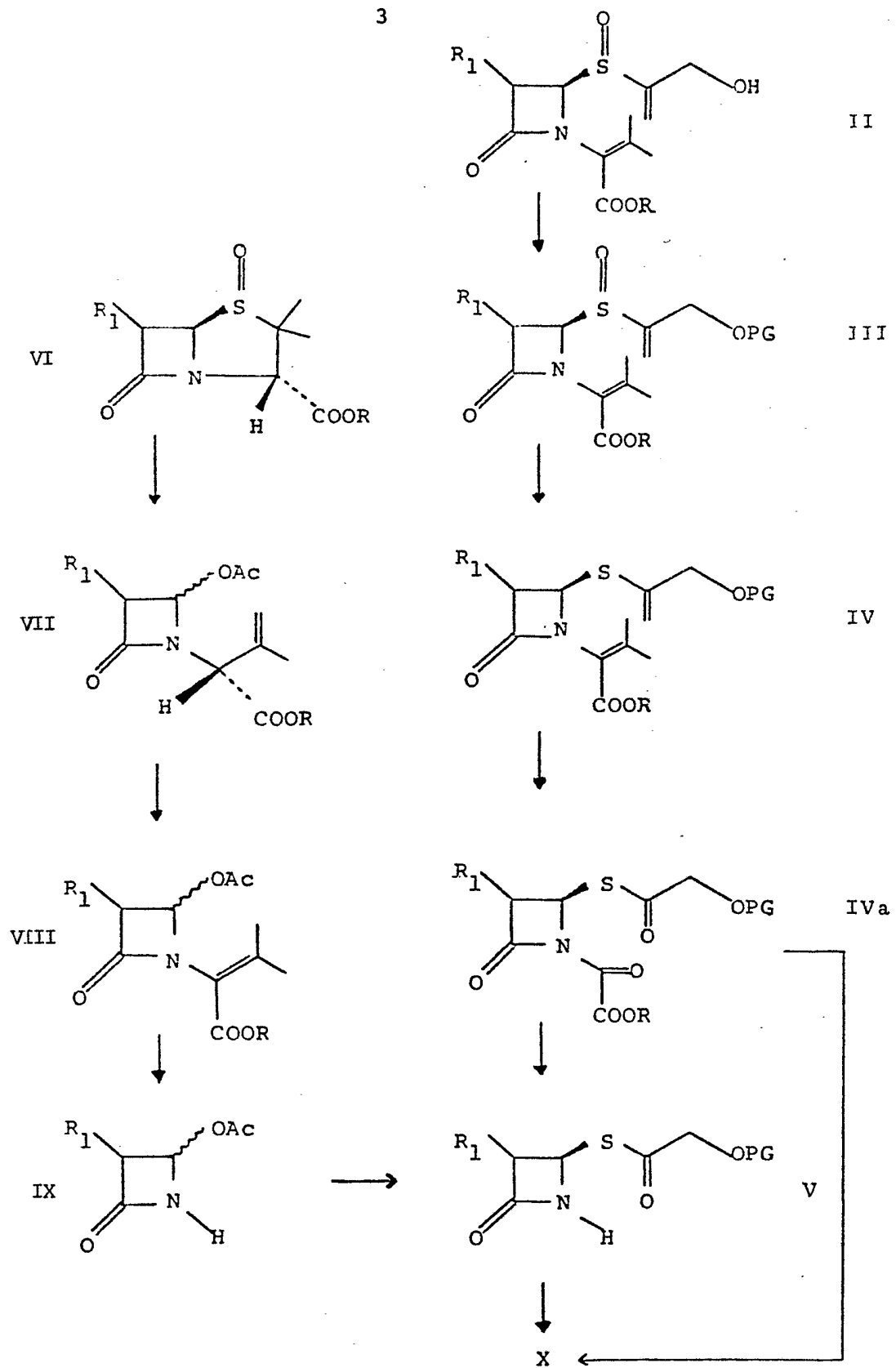
15 Quand  $R_2$  est un groupe alkyle  $C_1-C_5$ , il est de préférence un groupe méthyle ou éthyle.

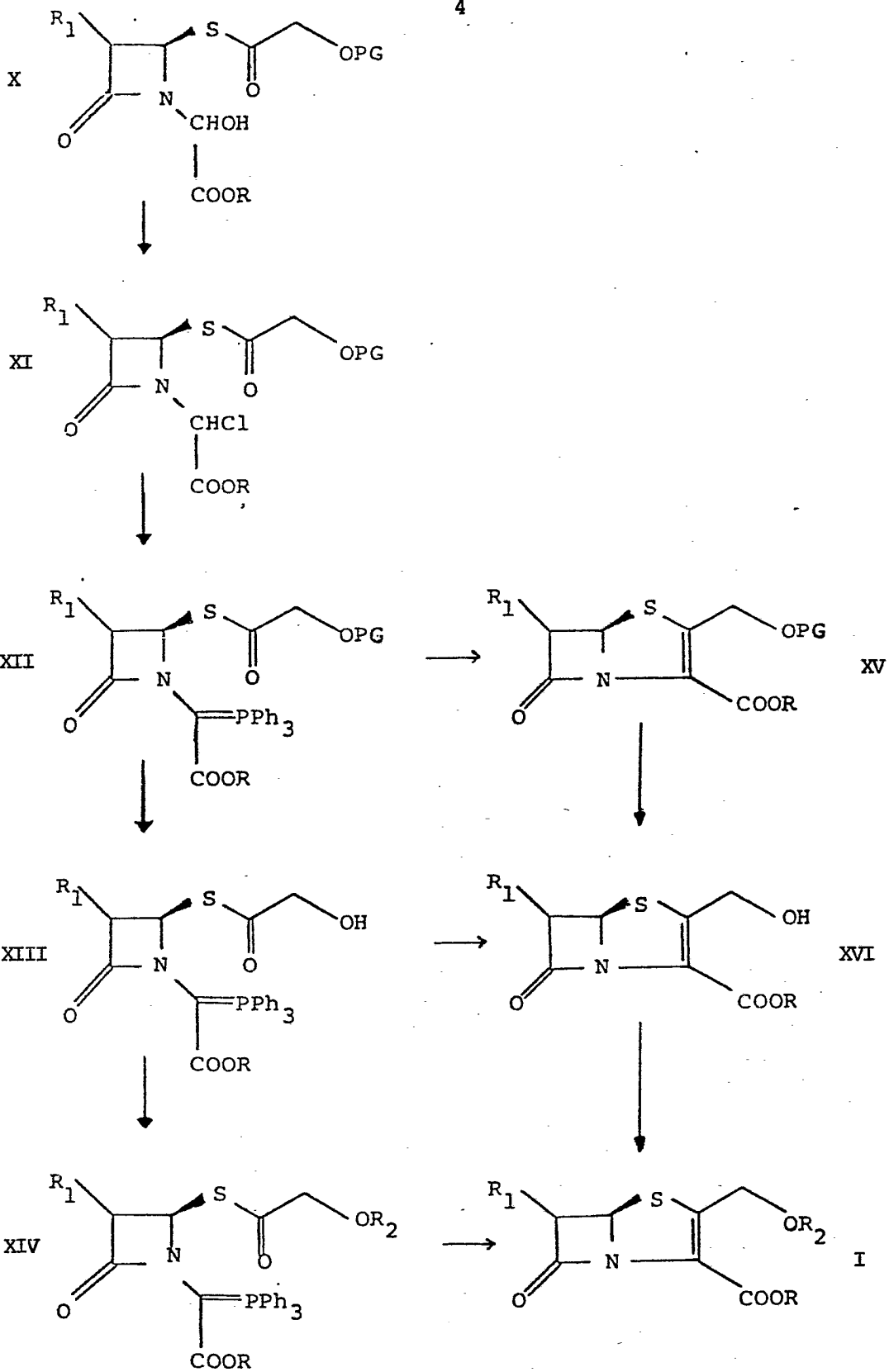
20 Quand  $R_2$  est un groupe carbonyle-aryle, il est de préférence un groupe carbonyle-phényle substitué ou non substitué, le substituant étant un halogène, un groupe hydroxy, amino, cyano, nitro, alkyle inférieur ou alcoxy inférieur.

Les composés de formule I se préparent selon l'invention conformément au schéma de réaction qui suit, dans lequel Ac représente un groupe acétyle, Ph représente un groupe phényle et PG représente un groupe protecteur, 25 de préférence un groupe p-nitrobenzyloxycarbonyle, diméthyl-t-butyl-silyle, diphényl-t-butyl-silyle, un groupe 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle, triméthylsilyle, benzyle, p-bromophénacyle, triphénylméthyle et un groupe pyranyle.



3





L'invention propose trois voies pour arriver au composé X et trois voies à partir du composé XII pour arriver au composé I. Toutes ces voies passent par une séquence commune de réactions relatives à la conversion du  
5 composé X en composé XII.

La première voie pour arriver au composé X comprend la protection du groupe hydroxy libre du composé II (préparé comme décrit dans le brevet britannique 2 043 639) à l'aide d'un groupe protecteur, la réduction de la fonction sulfoxyde dans le composé résultant III, l'ozonolyse  
10 des deux doubles liaisons carbone-carbone dans le composé résultant IV, la méthanolyse du substituant N dans le composé résultant IVa et la condensation du composé résultant V avec un éther glyoxylique de formule générale  
15  $\text{CHOCOOR}$  dans laquelle R est tel que défini plus haut.

La réduction peut s'effectuer à l'aide de tribromure de phosphore à une température de  $-40^{\circ}\text{C}$  à  $-20^{\circ}\text{C}$  dans un solvant comme le diméthylformamide anhydre. La réaction d'ozonolyse peut être effectuée à une température  
20 de  $-80^{\circ}\text{C}$  à  $-50^{\circ}\text{C}$  dans un solvant comme l'éther diéthylique, le méthanol ou de préférence le dichlorométhane. La méthanolyse est conduite de préférence en présence de gel de silice ou d'une quantité catalytique d'une base forte comme le méthoxyde de sodium. La condensation du composé V avec  
25 l'ester glyoxylique s'effectue avantageusement à température élevée de  $70$  à  $100^{\circ}\text{C}$  dans un solvant organique comme le benzène ou le toluène.

La seconde voie vers le composé X suit la première voie du composé II au composé IVa mais elle  
30 court-circuite le composé V par une réduction directe de la fonction oxamide en une fonction carbinolamide. Ceci peut être exécuté à l'aide de zinc et d'acide acétique.

La troisième voie, grandement préférable, pour arriver au composé X commence à partir du composé VI  
35 préparé comme décrit dans le brevet britannique 2 043 639. Ce composé peut être converti en composé VII par traitement à l'aide d'acide acétique et de triméthylphosphite dans un solvant inerte comme le toluène, sous reflux. Cette réaction

a été décrite par A. Suarato et al (Tet. Lett., 1978, 42, 4059-62). La réaction d'isomérisation du substituant isopropényle du composé VII à l'aide d'une base, de préférence la triéthylamine, dans un solvant organique inerte  
5 comme le dichlorométhane à une température de 0 à 20°C, conduit au composé VIII et ce dernier peut être converti en composé IX par des réactions d'oxonolyse et de méthanolyse analogues à celles décrites pour la conversion du composé IV en composé V. Une variante de conversion du composé VIII  
10 en composé IX est le processus décrit par E.G. Brain et al (J.C.S. Chem. Comm., 1972, 229). Le composé IX est mis à réagir avec de l'acide hydroxythiol-acétique avec O-protégé de formule générale  $\text{HSCOCH}_2\text{OPG}$ , dans laquelle PG est tel que défini plus haut, pour donner le composé V. Cette réaction  
15 est effectuée de préférence dans un mélange acétone : eau et dans des conditions basiques à une température de 0 à 20°C. La conversion du composé V en composé X est la même que celle décrite pour la première voie.

La séquence commune des réactions pour la  
20 conversion du composé X en composé XII comprend une chloration du composé X et une réaction du composé résultant XI avec la triphénylphosphine. La chloration peut être effectuée avantageusement à l'aide de chlorure de thionyle à une température de -20 à 0°C dans un solvant inerte comme le  
25 tétrahydrofuranne. La réaction avec la triphénylphosphine peut être conduite à une température de 30 à 60°C, de préférence à 40°C dans un solvant organique comme le tétrahydrofuranne en présence d'une base comme la pyridine ou la lutidine. En variante, cette réaction peut être  
30 conduite en présence d'un gel de silice à la température ambiante pendant plusieurs heures.

Chacune des trois voies du composé XI au  
composé I comprend trois étapes : la cyclisation, l'élimination du groupe protecteur PG et l'introduction du groupe  
35 désiré  $\text{R}_2$ . Naturellement l'introduction du groupe  $\text{R}_2$  suit l'élimination du groupe protecteur et les trois voies diffèrent seulement sur le point de savoir si la cyclisation

s'effectue à la première, à la seconde ou à la troisième des trois étapes. La cyclisation peut être effectuée par chauffage sous une atmosphère d'azote à une température de 80 à 150°C dans un solvant inerte comme le benzène, le toluène  
5 ou le xylène. Les conditions d'élimination du groupe protecteur PG dépendent de la nature de ce dernier. Le groupe  $R_2$  tel que défini ci-dessus peut être introduit par une réaction à l'aide d'un anhydride ou d'un chlorure d'acyle de formule générale  $(R_2CO)_2O$  ou  $R_2COCl$  dans lesquelles  $R_2$  représente un  
10 groupe alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle ou aryle, ou par réaction avec un isocyanate tel que le trichloroacétylisocyanate ou le chlorosulphonylisocyanate (conduisant aux composés I dans lesquels  $R_2$  représente un groupe carbamoyle ou un groupe carbamoyle  
15 substitué), ou avec un diazoalcane ayant de 1 à 5 atomes de carbone.

Si le composé désiré I est l'un de ceux dans lesquels  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, la cyclisation s'effectue alors comme première ou seconde étape des trois  
20 voies à partir du composé XII et l'étape d'introduction du groupe  $R_2$  est omise. Ceci est dû à ce que le composé XVI est le composé I ( $R_2=H$ ,  $n=0$ ). Quand le composé I désiré est l'un de ceux dans lesquels  $n$  est 1, alors l'atome de soufre du composé I obtenu par l'un des procédés décrits peut être  
25 oxydé de manière classique.

Deux caractéristiques de l'invention méritent des explications supplémentaires. L'atome de carbone en position 5, la configuration R qui est "l'unique exigence stéréochimique essentielle pour une activité antibiotique"  
30 (H.R. Pfaendler, J. Gosteli and R.B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 101, 1979, 6306), retient sa configuration du composé II jusqu'au composé I. La liaison carbone-soufre n'est dérangée dans aucune étape. Dans le cas d'une préparation à partir du composé VI, la réaction du composé IX avec l'acide  
35 hydroxythiolacétique avec O-protégé a lieu de manière stéréospécifique pour donner seulement la 3S,4R azétidinone V. Deuxièmement, le groupe  $R_2$  est introduit à un stade très tardif dans la synthèse, ce qui permet de préparer un grand



nombre de composés I.

Les composés de formule I ont un large spectre d'activité antibactérienne aussi bien qu'une activité inhibitrice de  $\beta$  lactamase ; ils font l'objet du brevet britannique n° 2 043 639 où ils sont décrits.

La présente invention est illustrée par les exemples que l'on donnera maintenant, sans intention limitative, au cours desquels on utilisera les abréviations PNB pour p-nitrobenzyle, TBDPS pour t-butyl-diphénylsilyle et TBDMS pour t-butyl-diméthylsilyle.

Exemple 1

4-acétoxy-3R-(1R-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy-éthyl)-azétidine-2-one

IX:  $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OCOOPNB})$

Une solution de 9,1 g (0,02 mole) de 1-oxyde 6 $\alpha$ -(1R-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy-éthyl) pénicillate de méthyle (VI :  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OCOOPNB})$ ) dans 100 ml de toluène a été traitée avec 4 ml (0,07 mole) d'acide acétique et 13,4 ml de triméthylphosphite. Le mélange résultant a été tenu sous reflux pendant 3 heures, refroidi à la température de la pièce, lavé avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (3 x 50 ml), de l'eau (50 ml), séché sur du sulfate de sodium anhydre et soumis à évaporation sous vide. Le résidu huileux obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne (cyclohexane:acétate d'éthyle) pour donner la 4-acétoxy-3R-(1R-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy-éthyl)-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthyl-2-propényl)-azétidine-2-one (VII:  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OCOOPNB})$ ) sous forme d'une huile légèrement jaune (7,9 g, rendement 85%). La moitié isopropényle de ce composé a été isomérisée par traitement avec de la triéthylamine dans du dichlorométhane à 5°C pour donner la 4-acétoxy-3R-(1R-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy-éthyl)-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthyl-1-propényl)-azétidine-2-one (VIII:  $R = \text{CH}_3$ ,  $R_1 = \text{CH}_3\text{CH}(\text{OCOOPNB})$  - rendement 92%). Le composé indiqué en titre a été préparé sous forme d'un mélange d'acétate cis et trans à partir de cette matière et conformément aux procédés de synthèse qui suivent :

Procédé A

A une solution de 2,46 g (5,29 mmoles) du composé VIII préparé comme décrit ci-dessus dans 200 ml d'acétone on a ajouté une solution de 4,51 g (21,08 mmoles) de métapériodate de sodium dans 140 ml d'eau. On a ajouté 5 80 ml d'une solution de tampon phosphaté 0,1M pH 7 en maintenant la température entre 10 et 15°C. On a ajouté 65 mg (0,41 mmole) de permanganate de potassium. Le mélange résultant a été agité à la température de la pièce pendant 10 cinq heures. Le précipité a été éliminé par filtration. Le filtrat a été concentré à 200 ml environ. La phase aqueuse a été soumise à extraction à l'aide d'acétate d'éthyle. La couche organique a été recueillie, lavée avec une saumure, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée sous 15 vide. Le résidu a été soumis à chromatographie sur gel de silice avec le mélange cyclohexane:acétate d'éthyle comme éluant et on a obtenu le composé indiqué en titre sous forme d'une mousse (1,48 g; 79%).

Procédé B

20 A une solution agitée de 1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthyl-1-propényl)-3 (R)-[1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl]-4(R,S) acétoxy acétidine-2-one (7,9 g : 17 mmoles) dans de l'acétone (180 ml), de l'eau (25 ml) et d'une solution tampon phosphaté 1M pH 7 (5 ml), on a ajouté du 25 permanganate de potassium (5,37 g; 34 mmoles) par parties successives à une température maintenue entre +15 et +20°C. Le mélange a été agité sous une atmosphère d'azote à la température de la pièce pendant 40 minutes. Le solvant organique a été éliminé par évaporation sous vide.

30 La phase aqueuse a été couverte d'acétate d'éthyle. Le mélange résultant a été agité et traité avec du thiosulfate de sodium froid aqueux afin d'éliminer l'excès de permanganate de potassium.

La couche organique a été lavée avec de la 35 saumure, séchée sur du sulfate de sodium et concentrée sous une pression réduite.

Le résidu obtenu a été purifié par chromatographie sur colonne et a donné le composé indiqué en titre (4,96 g ; 83%).

Procédé C

La 4-acétoxy-3(R)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl]-7-  
-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthyl-1-propényl)azétidine-2-one  
a été transformée en composé indiqué en titre par ozonolyse  
5 et méthanolyse subséquente (rendement général 75%).

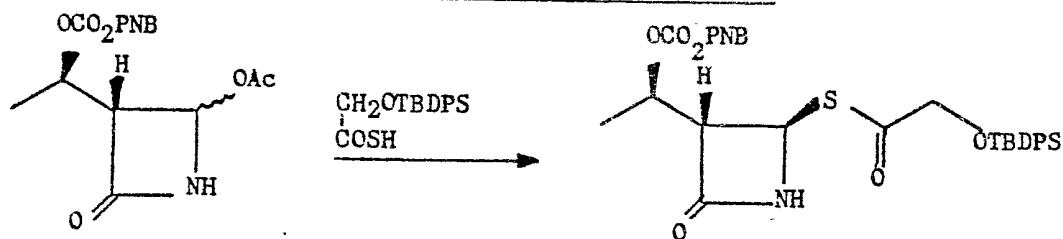
IR (pur); 1770-1740  $\text{cm}^{-1}$

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,5 et 1,53 (3H, d,  $J=7$  Hz); 1,98 et 2,1

(2H, s); 5,3 (1H, m); 5,88 et 5,95 (1H, d,  $J=1,5$  et 4,0 Hz);  
6,8 (1H, bs); 7,57 (2H, d,  $J=8$  Hz); 8,25 (2H, d,  $J=8$  Hz).

10 Exemple 2

4(R)-t-butyl-diphénylsilyloxyacétylthio-3(S)-[1(R)-p-nitro-  
benzyloxy-carbonyloxyéthyl]-7-azétidine-2-one.



TBDPS signifie t-butyl-diphénylsilyle.

On a fait dissoudre le thioacide (4,2 g) dans  
20 une solution d'hydroxyde de sodium (0,56 g) dans de l'eau  
(60 ml) à 5°C; après 10 minutes on a ajouté de la 4-acétoxy-  
-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl]-7-azétidine-2-  
-one (4,24 g) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ .

Le mélange en réaction a été agité vigoureuse-  
25 ment pendant 1 heure; une solution d'acide citrique dilué  
(70 ml) a été ajoutée et la phase organique a été séparée.

La phase aqueuse a été soumise à une extraction  
supplémentaire à l'aide d'acétate d'éthyle (3x50 ml). Les  
extraits organiques combinés ont été séchés ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), soumis  
30 à évaporation et à chromatographie sur gel de silice avec le  
mélange cyclohexane/acétate d'éthyle comme éluant et a donné  
le composé indiqué en titre (4,42 g) sous forme d'une mousse  
blanche.

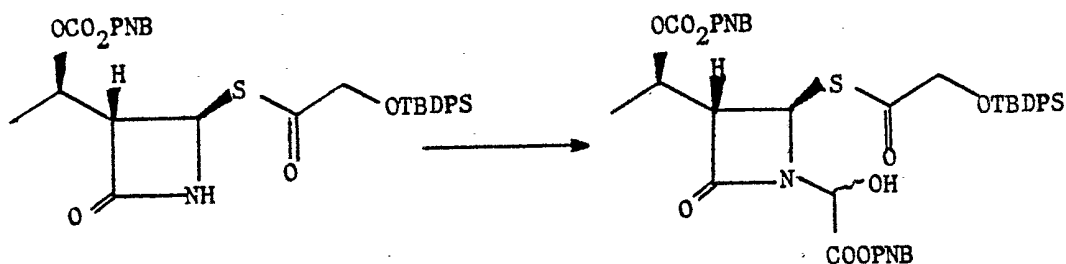
IR (pur):  $\nu$  max 1770-1740, 1690  $\text{cm}^{-1}$

35 RMP ( $\text{CDCl}_3$ ): 1,13 (9H, s); 1,48 (3H, d,  $J=7$  Hz); 3,48  
(1, dd,  $J=2, 6,5$  Hz); 4,25 (2H, s); 5,2 (1H, m);

5,25 (2H, s); 5,31 (1H, d, J = 2 Hz); 6,4 (1H, bs) ;  
7,5 - 7,7 (12 H, m); 8,22 (2H, d, J = 8 Hz).

Exemple 3

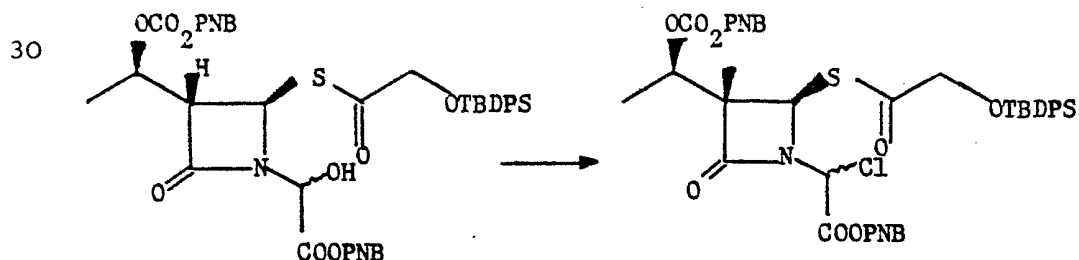
4(R)-t-butyl-diphénylsilyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitro-  
benzyloxycarbonyloxyéthyl-7-1-(1-p nitrobenzyloxycarbonyl-1-  
-hydroxyméthyl)-azétidine-2-one.



15 Une solution de 4(R)-t-butyl-diphénylsilyloxy-  
acétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl-7-  
-azétidine-2-one (3,11 g, 5 mmoles) et de glyoxylate de  
20 p-nitrobenzyle (3,20 g, 12,5 mmoles) dans du benzène  
(100 ml) a été tenue sous reflux pour élimination de l'eau  
par distillation azéotropique jusqu'à arriver presque à la  
siccité (5 ml). Après reflux pendant 2 heures, on a soumis  
le mélange en réaction à chromatographie sur du gel de  
silice (acétate d'éthyle/cyclohexane), ce qui a donné un  
mélange d'épimères de carbinolamides.

25 Exemple 4

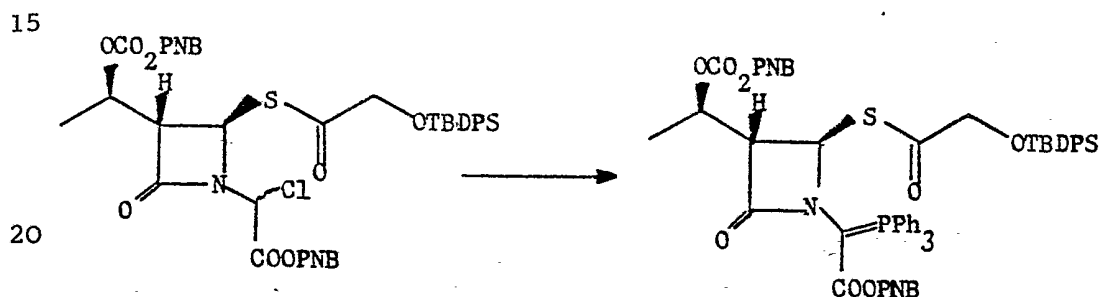
4(R)-t-butyl-diphénylsilyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p nitro-  
benzyloxycarbonyloxyéthyl-7-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-  
-1-chlorométhyl)-azétidine-2-one.



Une solution agitée de 4(R)-t-butyl-diphényl-silyloxyacétylthio-3-(S)-/1-(R)-p nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl/1-(1-p nitrobenzyloxycarbonyl-1-hydroxyméthyl)-azétidine-2-one (3,5 g, 4,2 mmoles) dans THF sec à 0°C, -5°C a été traitée à l'aide de pyridine (0,48 ml, 6 mmoles) et de chlorure de thionyle (0,43 ml, 6 mmoles). Après une demie heure, le mélange en réaction a été soumis à filtration et le filtrat a été soumis à évaporation sous vide et a donné les chloroesters sous forme d'une gomme jaune.

10 Exemple 5

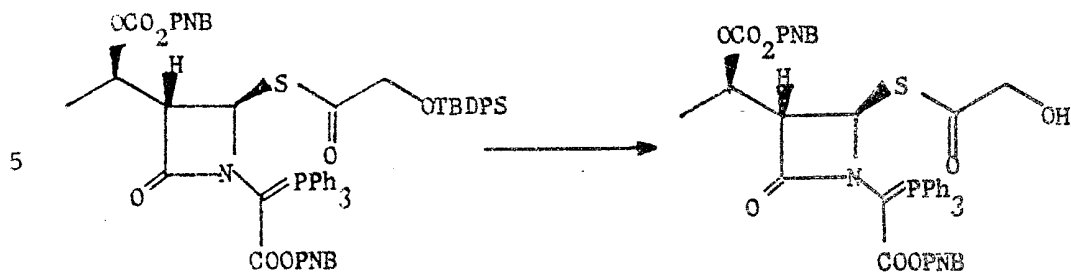
4-(R)-t-butyl-diphényl-silyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl/1-(1-p nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one.



Une solution dans THF de 4(R)-t-butyl-diphényl-silyloxyacétylthio-3-(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl/1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-chlorométhyl)-azétidine-2-one, obtenue de l'exemple précédent, a été traitée avec Ph<sub>3</sub>P (2,2 g, 8,5 mmoles) et du gel de silice (20 g). Le mélange a été soumis à évaporation sous vide jusqu'à siccité et la poudre résultante a été laissée pendant deux heures à la température de la pièce. Cette poudre a été chargée ensuite au sommet d'une colonne et le phosphorane a été élué avec un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle et on a obtenu le produit indiqué en titre (3,2 g) sous forme d'une mousse jaune clair.

35 Exemple 6

4(R)-hydroxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl/1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one.



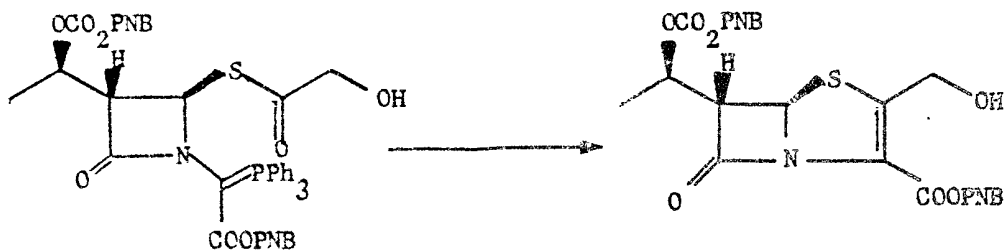
De l'acide trifluoroacétique (4 ml) a été  
 10 ajouté à une solution en agitation de 4(R)-t-butyl-diphényl-  
 silyloxyacétylthio-3-(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-  
 oxyéthyl/1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-triphénylphospho-  
 ranylidène-méthyl)-azétidine-2-one (1,07 g, 1 mmole) dans  
 15 de l'acétate d'éthyle (50 ml). Après quinze minutes on a  
 éliminé le solvant, on a ajouté du toluène (50 ml) et on a  
 fait évaporer le solvant à nouveau pour obtenir le sel de  
 phosphonium (1,3 g) que l'on a fait dissoudre dans THF  
 (50 ml) et que l'on a traité avec 4 eq de fluorure de  
 tétrabutylammonium (TBAF).

20 Après une heure on a soumis le mélange à  
 évaporation, on l'a fait dissoudre dans de l'acétate  
 d'éthyle (50 ml) et on l'a lavé avec une solution saturée  
 de carbonate acide de sodium (3 x 25 ml) et de l'eau (25 ml).

On a séparé la phase organique, on l'a fait  
 25 sécher sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre et on l'a soumise à évaporation  
 sous vide. Le résidu huileux a été soumis à chromatographie  
 sur gel de silice (cyclohexane/acétate d'éthyle) et a donné  
 le composé indiqué en titre (0,75 g) sous forme d'une mousse.

#### Exemple 7

30 (5R)-2-hydroxyméthyl-6(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-  
 oxyéthyl/2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.



Une solution de 4(R)-hydroxyacétylthio-3(S)-  
 -/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitro-  
 benzyloxy-carbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-  
 -azétidine-2-one (0,6 g) dans du toluène (200 ml), avec une  
 5 quantité catalytique d'hydroquinone, a été tenue sous  
 reflux pendant 2 heures. Le solvant a été évaporé ensuite  
 sous vide et le résidu a été purifié par chromatographie  
 sur colonne de gel de silice avec le mélange toluène /  
 /acétate d'éthyle comme éluant et on a obtenu le composé  
 10 indiqué en titre (0,42 g).

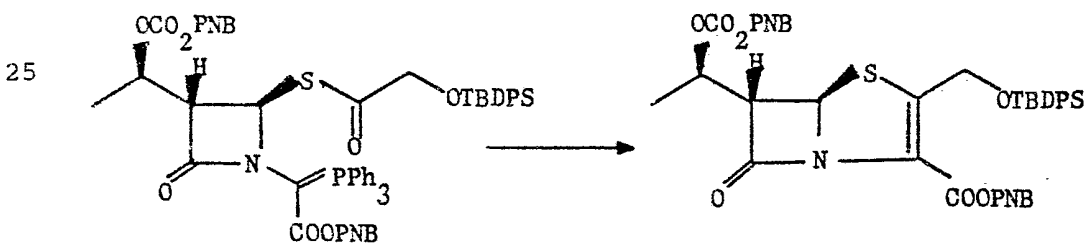
UV :  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH 95%) 260 nm ( $\epsilon$  19100); 319 nm ( $\epsilon$  8400)

IR :  $\nu_{\text{max}}$  (CHCl<sub>3</sub>) 3600-3200, 1790, 1745, 1710, 1605,  
 1580 cm<sup>-1</sup>

RMP (CDCl<sub>3</sub>) : 1,51 (3H, d, J = 7 Hz); 3,99 (1H, dd; J=2,  
 15 7,5 Hz); 4,69 (2H, bs); 5,15 (1H, m); 5,23 et 5,46  
 (2H, centres de ABq, J = 14 Hz); 5,26 (2H, s); 5,64  
 (1H, d, J = 2 Hz); 7,51 (2H, d, J = 8 Hz); 7,61 (2H, d,  
 J = 8 Hz); 8,20 (4H, d, J = 8 Hz).

#### Exemple 8

20 (5R)-2-t-butyl-diphénylsilyloxy-méthyl-6(S)-/1(R)-p-nitro-  
 benzyloxy-carbonyloxyéthyl-2-pénem-3-carboxylate de  
 p-nitrobenzyle.

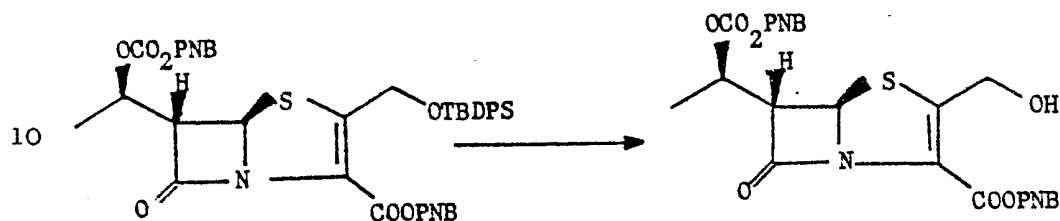


30 Une solution de 4(R)-t-butyl-diphénylsilyloxy-  
 acétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-  
 -1-(1-p nitrobenzyloxy-carbonyl-1-triphénylphosphoranylidène  
 méthyl)-azétidine-2-one (0,3 g) dans du toluène sec a été  
 tenue sous reflux pendant 3 heures. Le solvant a été éliminé  
 35 et le mélange a été soumis à chromatographie sur gel de

silice avec le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle comme éluant, ce qui a permis d'obtenir le composé indiqué en titre (0,12 g).

Exemple 9

- 5 (5R)-2-hydroxyméthyl-6(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl/2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.



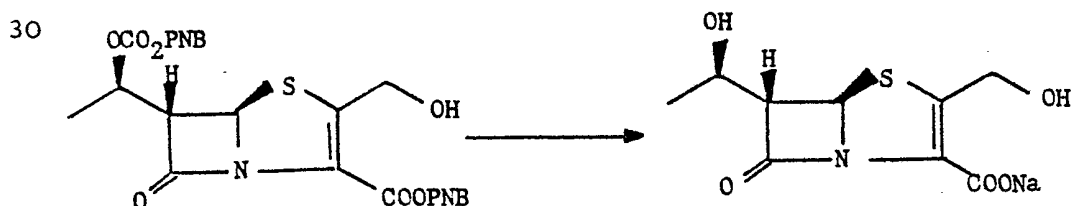
15 Une solution de (5R)-2-t-butyl-diphénylsilyloxy-méthyl-6(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl/2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,1 g) dans THF a été traitée avec 3 eq de TBAF à -15°C avec agitation. Le mélange en réaction a été versé dans de l'acétate d'éthyle (50 ml) et lavé avec de l'eau (3x30 ml). La phase

20 organique séchée a été soumise à évaporation et chromatographiée sur du gel de silice avec le mélange acétate d'éthyle/cyclohexane comme éluant et on a obtenu le composé indiqué en titre (20 mg).

25 Cette matière s'est révélée être identique à celle obtenue à l'exemple 7.

Exemple 10

- (5R)-2-hydroxyméthyl-6(S)-/1(R)-hydroxyéthyl/2-pénem-3-carboxylate de sodium.

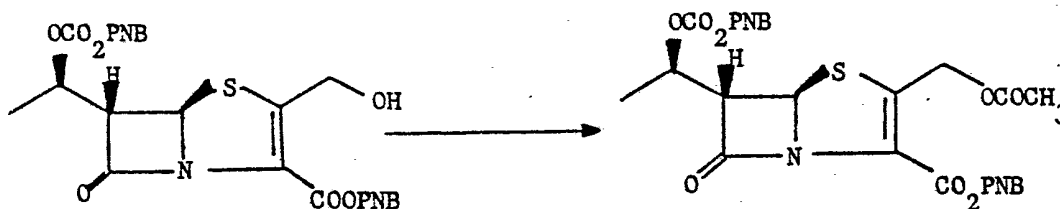




- A une solution de 54 mg de (5R)-2-hydroxyméthyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl]-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau contenant NaHCO<sub>3</sub> (6 mg), on a ajouté Pd/C à 5% (40 mg). Le mélange a été soumis à hydrogénéation à la pression atmosphérique pendant 1 heure. Une autre partie de Pd/C à 5% (20 mg) a été ajoutée alors et on a maintenu en agitation pendant une demie heure. On a filtré le mélange, on a séparé la phase aqueuse et on l'a lavée à l'aide d'acétate d'éthyle. Après évaporation de la phase aqueuse, on a purifié le résidu sur colonne en phase inverse en éluant avec de l'eau. On a obtenu le composé indiqué en titre (12 mg) sous forme d'un solide amorphe.
- U.V.:  $\lambda_{\max}$  (EtOH 95%) 263 nm, 304 nm.

Exemple 11

(5R)-2-acétoxyméthyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl]-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.



- Une solution de (5R)-2-hydroxyméthyl-6(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl]-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (350 mg, 0,58 mmole) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec (5 ml) a été traitée séquentiellement avec de la pyridine (140 mg) et de l'anhydride acétique (80 mg) puis agitée à la température de la pièce pendant six heures. Le mélange a été lavé avec une solution de carbonate acide de sodium (3 x 5 ml) et de l'eau. La phase organique séchée a été soumise à évaporation et le résidu huileux a été soumis à chromatographie sur gel de silice avec le mélange cyclohexane/acétate d'éthyle comme éluant ; on a obtenu le composé indiqué en titre (200 mg).

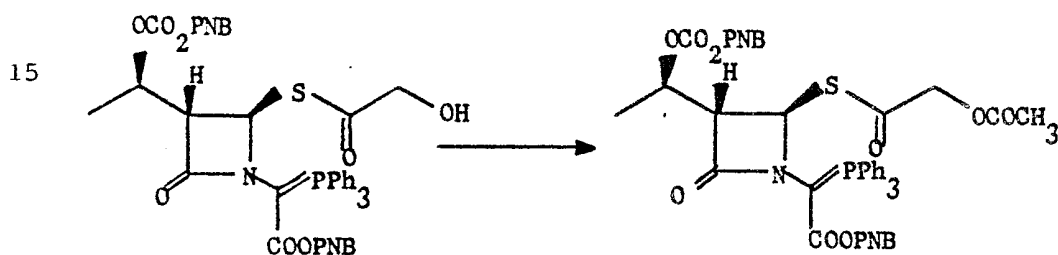
UV :  $\lambda_{\text{max}}$  (EtOH) 95%) 265, 321 nm

IR : ( $\text{CHCl}_3$ ),  $\nu_{\text{max}}$  1795, 1750, 1715, 1610, 1585  $\text{cm}^{-1}$

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ); 1,50 (3H, d,  $J = 7$  Hz); 2,11 (3H, s), 4,01 (1H, dd,  $J = 1,8, 7,5$  Hz); 5,11 et 5,50 (2H, centres de ABq,  $J = 14$  Hz); 5,15 (1H, m); 5,24 et 5,38 (2H, centres de ABq,  $J = 12$  Hz); 5,28 (2H, s); 5,70 (1H, d,  $J = 1,8$  Hz) 7,55 (2H, d,  $J = 8$  Hz); 7,64 (2H, d,  $J = 8$  Hz); 8,22 (4H, d,  $J = 8$  Hz).

Exemple 12

10 4(R)-acétoxyacétylthio-3(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyl-oxyéthyl-1-1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl-azétidine-2-one.

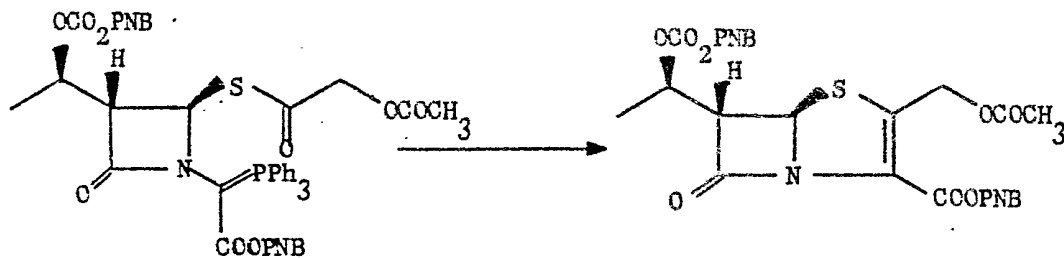


25 Une solution agitée de 4(R)-hydroxyacétylthio-3(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one (418 mg, 0,5 mmole) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) a été traitée séquentiellement avec de la pyridine (162 mg) et de l'anhydride acétique (90 mg) puis agitée à la température de la pièce pendant six heures. La solution a été lavée avec une solution de carbonate acide de sodium (3 x 5 ml) et de l'eau. La phase organique séchée a été soumise à évaporation

30 sous vide et a laissé une gomme qui a été purifiée par chromatographie sur colonne et a donné le phosphorane indiqué en titre (300 mg).

Exemple 13

35 (5R)-2-acétoxyméthyl-6(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

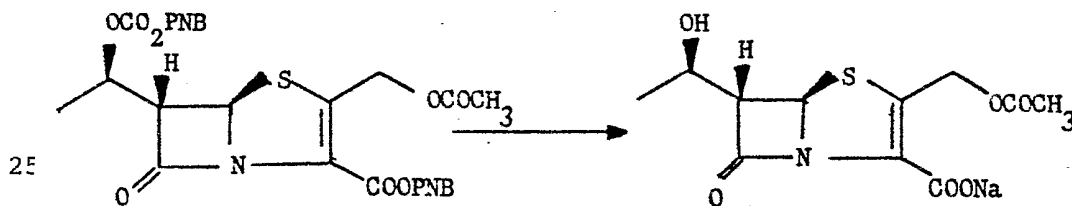


On a fait dissoudre dans du toluène 300 mg de  
 4(R)-acétoxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyl-  
 oxyéthyl/1-p-nitrobenzyl-1-triphénylphospho-  
 10 ranylidèneméthyl/azétidine-2-one et on a tenu la solution  
 résultante sous reflux pendant 3 heures. On a éliminé le  
 solvant et on a soumis le mélange à chromatographie sur gel  
 de silice en éluant avec le mélange acétate d'éthyle /  
 /cyclohexane, ce qui a permis d'obtenir le composé pénem  
 15 indiqué en titre (140 mg).

Ce produit s'est révélé être identique à celui  
 obtenu à l'exemple 11.

#### Exemple 14

20 (5R)-2-acétoxyéthyl-6(S)-/1(R)-hydroxyéthyl/2-pénem-3-  
-carboxylate de sodium



A une solution de 200 mg de (5R)-2-acétoxy-  
 méthyl-6(S)-/1(R)-hydroxyéthyl/2-pénem-3-carboxylate de  
 sodium dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau contenant  
 30 NaHCO<sub>3</sub> (26 mg), on a ajouté Pd/C à 5% (200 mg) et on a sou-  
 mis à hydrogénation le mélange résultant à la pression  
 atmosphérique pendant 1 heure. Après cette durée on a  
 ajouté une autre partie de Pd/c à 5% (100 mg) jusqu'à  
 complète absorption de H<sub>2</sub>. Le mélange résultant a été soumis  
 35 à filtration et la phase aqueuse a été séparée puis lavée  
 avec de l'acétate d'éthyle. La phase organique a été écartée

et la phase aqueuse a été soumise à évaporation sous vide.  
Le résidu a été purifié sur une colonne à phase inverse  
avec de l'eau comme éluant. L'évaporation de la solution  
aqueuse a permis d'obtenir le produit indiqué en titre  
5 sous forme d'un solide amorphe (60 mg).

UV :  $\lambda_{\max}$  (ETOH 95%) 263 ( $\epsilon$  4630); 305 ( $\epsilon$  5500)

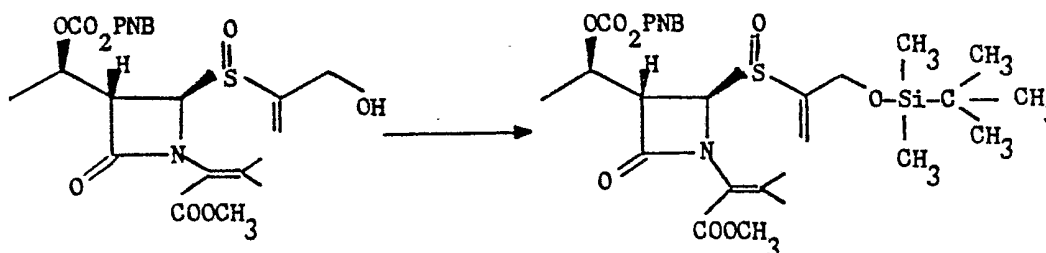
RMN :  $\delta$  ppm ( $D_2O$ ) : 1,31 (3H, d, J = 6,5 Hz); 2,19 (3H, s);  
3,92 (1H, dd, J = 1,5, 7,0 Hz); 4,21 (1H, m); 5,10 et  
5,44 (2H, centres de ABq, J, 14 Hz), 5,67 (1H, d, J = 1,5 Hz)

10  $[\alpha]_D^{20} = +116,9$  (c 0,1, ETOH 95%)

Analyse:  $C_{11}H_{12}NO_6SNa$ ,  $H_2O$  nécessite C 40,37; H 4,31; N 4,28  
trouvé: C 40,41; H 4,26; N 4,29

#### Exemple 15

S-oxyde de 4(R)-(1-t-butyl-diméthylsilyloxyméthylvinylthio)-  
15 3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl]-1-(1-méthoxy-  
carbonyl-2-méthyl-1-propényl)-azétidine-2-one.



On a fait dissoudre 1,9 g de S-oxyde de  
25 4(R)-(1-hydroxyméthylvinylthio)-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyl-  
oxycarbonyloxyéthyl]-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthyl-1-  
propényl)-azétidine-2-one dans 20 ml de dichlorométhane.  
On a ajouté sous atmosphère d'azote 0,7 ml de triéthylamine,  
640 mg de chlorure de t-butyl-diméthylsilyle et 20 mg de  
30 diméthylaminopyridine. Après agitation pendant une nuit à  
la température de la pièce on a lavé la solution avec de  
l'eau, une solution de chlorure d'ammonium et on a fait  
évaporer le solvant. On a soumis le résidu à chromatogra-  
35 phie sur gel de silice avec le mélange cyclohexane-acétate  
d'éthyle (1:1) comme éluant, ce qui a permis d'obtenir

0,83 g du composé indiqué en titre.

RMP ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) : 0,07 (s, 6H,  $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2$ )

0,88 (s, 9H,  $\text{SiC}(\underline{\text{CH}_3})_3$ )

1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H,  $\underline{\text{CH}_3}\text{CH}$ )

5 2,14 (s, 3H,  $\underline{\text{CH}_3}$ )

2,30 (s, 3H,  $\underline{\text{CH}_3}$ )

3,75 (s, 3H,  $\text{COO}\underline{\text{CH}_3}$ )

3,7-3,9 (m, 1H,  $\underline{\text{H-6}}$ )

4,48 (bs, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{OSi}$ )

10 5,25 (s, 2H,  $\underline{\text{CH}_2}\text{Ph}$ )

5,1-5,2 (m, 2H,  $\underline{\text{H-5}}$ ,  $\underline{\text{CH}_3}\text{CH}$ )

5,85 (bs, 1H,  $\underline{\text{H}}$ )

5,98 (bs, 1H,  $\underline{\text{H}}$ )

7,4-8,4 (m, 4H,  $\underline{\text{PhNO}_2}$ )

15 I.R. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) :

1730 C=O ester insaturé

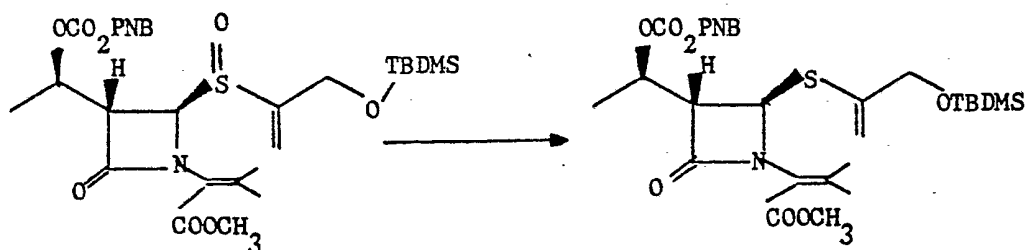
1755 C=O OCOO

1780 C=O  $\beta$ -lactame

Spectre de masse (FD) : m/e 624

20 Exemple 16

4(R)-(1-t-butyldiméthylsilyloxyméthylvinylthio)-3(S)-  
-/1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl/1-(1-méthoxy-  
carbonyl-2-méthyl-1-propényl)-azétidine-2-one.



TBDMS signifie t-butyldiméthylsilyle.

Une solution de 0,8 g de S-oxyde de 4(R)-  
 -(1-t-butylidiméthylsilyloxyéthylthio)-3(S)-  
 -[1(R)-p-nitrobenzyloxy-carboxyéthyl]-1-(1-méthoxy-  
 carbonyl-2-méthyl-1-propényl)-azétidine-2-one dans 30 ml  
 5 de diméthylformamide anhydre a été refroidie à -20°C et  
 on y a ajouté 0,25 ml de tribromure phosphoreux. Après  
 15 minutes d'attente, on a dilué le mélange avec de  
 l'acétate d'éthyle, on l'a lavé deux fois avec une solution  
 saturée de NaHCO<sub>3</sub>, puis avec de l'eau et on l'a séché  
 10 (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>). L'évaporation du solvant a permis d'obtenir  
 0,7 g du composé indiqué en titre.

RMP (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) :

0,05 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

0,90 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

15 1,48 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH)

2,01 (s, 3H, =CH<sub>3</sub>)

2,24 (s, 3H, =CH<sub>3</sub>)

3,35 (dd, J = 2,5, 7,0 Hz, 1H, H-6)

3,73 (s, 3H, COOCH<sub>3</sub>)

20 4,08 (t, J = 2,0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OSi)

5,26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph)

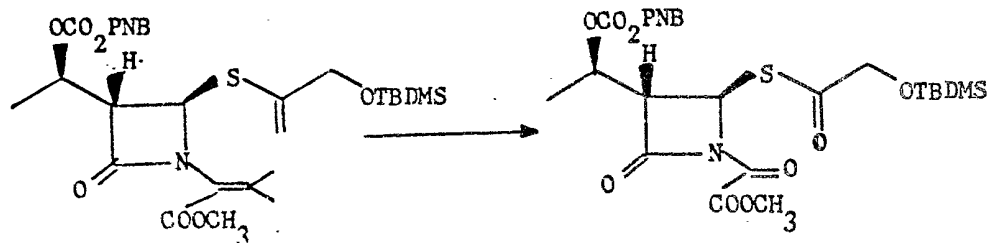
5,2-5,35 (m, 3H, CH<sub>3</sub>CH, H-5, =H)

5,56 (d, J = 2,0, 1H, =H)

7,4-8,4 (m, 4H, PhNO<sub>2</sub>)

25 Exemple 17

4(R)-t-butylidiméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-[1(R)-p-nitro-  
benzyloxy-carboxyéthyl]-1-méthoxy-oxaloyl-azétidine-2-one

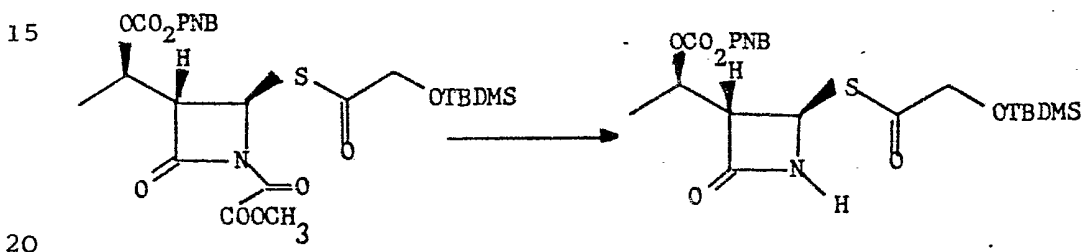


On a fait dissoudre dans 30 ml de dichlorométhane et 10 ml de méthanol 0,7 g de 4(R)-(1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthylthio)-3(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthyl-1-propényl)-azétidine-2-one.

5 On a refroidi la solution jusqu'à -78°C et on a fait barboter de l'ozone dans de l'oxygène à travers la solution jusqu'à l'apparition d'une couleur bleue. Après agitation avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> et séchage sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, l'évaporation du solvant a permis d'obtenir  
10 0,6 g du composé indiqué en titre.

Exemple 18

4(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl-azétidine-2-one.



On a fait dissoudre dans 30 ml de méthanol 0,6 g de 4(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl-1-méthoxyoxaloyl-azétidine-2-one et on a ajouté quelques grammes de gel de silice. Après agitation pendant 1 heure, on a filtré le mélange et on a fait évaporer le solvant du filtrat. Le résidu a été soumis à chromatographie sur gel de silice avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (3:2) comme éluant et on a obtenu 0,28 g du composé indiqué en titre.

30 RMP (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)

0,15 (s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

0,95 (s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

1,45 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH)

3,42 (dd, J = 3,0, 6,0 Hz, 1H, H-6)

35 4,25 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OSi)

5,26 (s, 2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ )

5,1-5,3 (m, 2H,  $\underline{\text{CHCH}_3}$ ,  $\underline{\text{H-5}}$ )

6,70 (bs, 1H,  $\underline{\text{NH}}$ )

7,4-8,4 (m, 4H,  $\underline{\text{Ph,NO}_2}$ )

5 I.R. ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) :

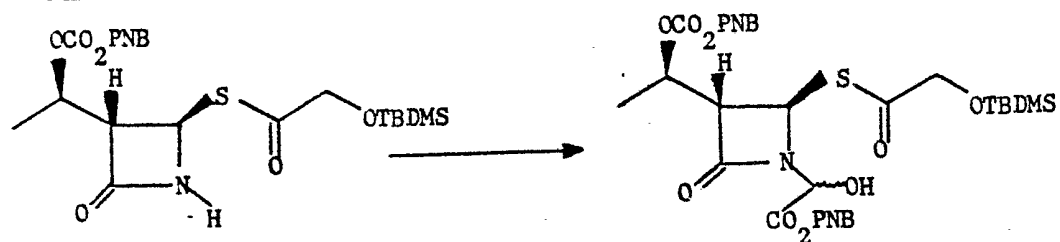
1695 C=O

1750 -OCOO-

1787  $\beta$ -lactame

Exemple 19

10 4(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitro-benzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-hydroxyméthyl)-azétidine-2-one.



20 On a tenu à la température de reflux pendant deux heures 0,34 g de 4(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-azétidine-2-one et 0,34 g de glyoxylate de p-nitrobenzyle dans 10 ml de benzène. Après évaporation du solvant, purification du

25 résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice, en éluant avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (3:2), on a obtenu 0,27 g du composé indiqué en titre.

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

0,13 (s, 6H,  $\text{Si}(\underline{\text{CH}_3})_2$ )

30 0,95 (s, 9H,  $\text{SiC}(\underline{\text{CH}_3})_3$ )

1,47 (d,  $J = 6,5 \text{ Hz}$ , 3H,  $\underline{\text{CH}_3\text{CH}}$ )

3,52 (m, 1H,  $\underline{\text{H-6}}$ )



4,27 (s, 2H,  $\underline{\text{CH}_2\text{OSi}}$ )

4,0-4,6 (m, 2H,  $\underline{\text{CHOH}}$ ,  $\underline{\text{CHOH}}$ )

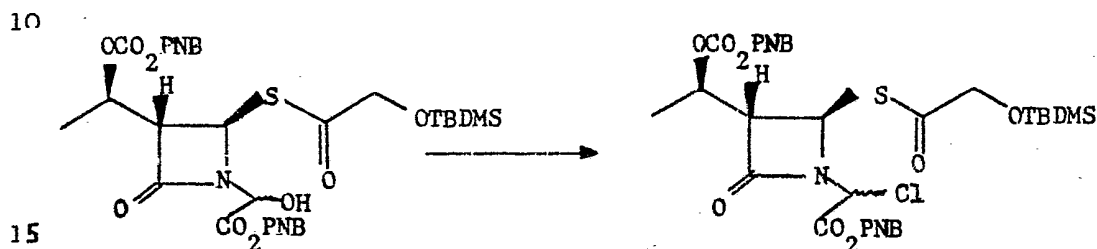
5,25 (s, 4H, deux  $\underline{\text{CH}_2\text{Ph}}$ )

5,1-5,6 (m, 2H,  $\underline{\text{CHCH}_3}$ ,  $\underline{\text{H-5}}$ )

5 7,3-8,3 (m, 8H, deux  $\underline{\text{Ph-NO}_2}$ )

#### Exemple 20

4(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitro-benzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-chlorométhyl)-azétidine-2-one.



Une solution de 0,27 g de 4(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-hydroxyméthyl)-azétidine-2-one dans 3 ml de tétrahydrofurane

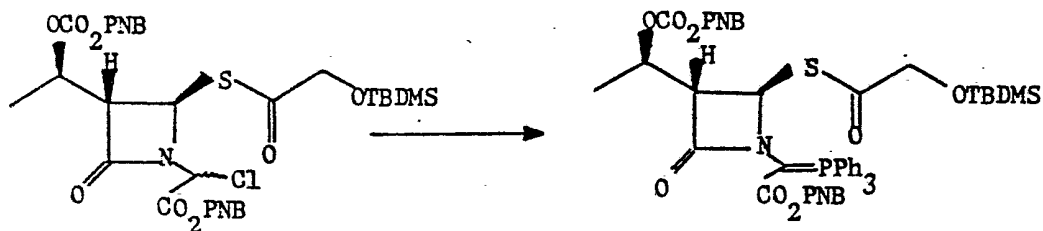
20 anhydre a été refroidie à 0°C. On a ajouté 0,045 ml de pyridine et 0,03 ml de chlorure de thionyle. Après 10 minutes on a filtré le mélange.

L'évaporation du solvant a donné 0,3 g du composé indiqué en titre, que l'on a utilisé tel quel

25 pour l'étape suivante.

#### Exemple 21

4(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitro-benzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one.



On a fait dissoudre dans 5 ml de dichlorométhane 0,3 g de 4(R)-t-butyldiméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl/1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-chlorométhyl)-azétidine-2-one  
 5 et 0,45 g de triphénylphosphine, puis on a ajouté 2 à 3 g de gel de silice. Après évaporation du solvant, le gel de silice ajouté a été séché, conservé à la température de la pièce pendant une nuit puis lavé avec du cyclohexane pour  
 10 sur la silice a été chromatographié sur gel de silice avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 3:2 comme éluant ; on a obtenu 0,26 g du composé indiqué en titre.

RMP (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm)

0,08, 0,15 (deux s, 6H, Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>)

15 0,89, 0,93 (deux s, 9H, SiC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)

1,35 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH)

4,1-4,2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OSi)

4,6-5,0 (m, 1H, CHCH<sub>3</sub>)

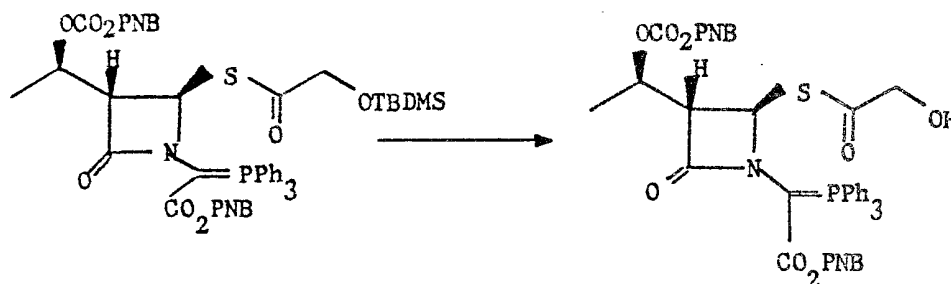
5,20 (bs, 4H, deux CH<sub>2</sub> -Ph-NO<sub>2</sub>)

20 7,56 (bs, 15H, P(Ph)<sub>3</sub>)

7,6-8,4 (m, 8H, deux Ph-NO<sub>2</sub>)

#### Exemple 22

4(R)-hydroxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl/1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one.



Une solution de 0,26 g de 4(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-triphényl-phosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one et de 0,07 ml  
 5 d'acide acétique dans 2 ml de tétrahydrofurane anhydre a été traitée avec une solution de 0,18 g de fluorure de tétrabutylammonium dans 2 ml de tétrahydrofurane. Après agitation à la température de la pièce pendant 1 heure, on a dilué le mélange avec de l'acétate d'éthyle, on l'a lavé  
 10 avec de l'eau, avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et avec de l'eau à nouveau.

Après séchage et évaporation du solvant, on a purifié le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice en éluant avec le mélange cyclohexane-acétate  
 15 d'éthyle (1:3), ce qui a donné 0,13 g du composé indiqué en titre.

RMP (CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm) :

1,37 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH)

4,2 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OH)

20 4,9 (m, 1H, CH<sub>3</sub>CH)

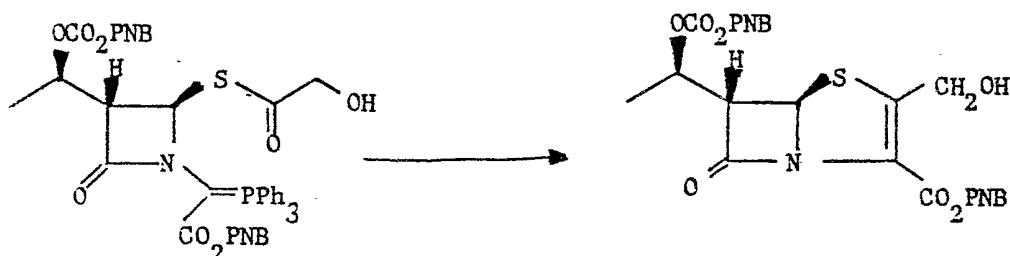
5,25 (m, 5H, deux CH<sub>2</sub>Ph, H-5)

7,55 (s, 15H, P(Ph)<sub>3</sub>)

7,6-8,4 (m, 8H, deux PhNO<sub>2</sub>)

#### Exemple 23

25 (5R)-2-hydroxyméthyl-6(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-oxyéthyl-2-pénem-3-carbonylate de p-nitrobenzyle



Une solution de 0,13 g de 4(R)-hydroxyacétyl-  
thio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarboxyéthyl]-1-  
-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidène-  
méthyl)-azétidine-2-one dans 10 ml de xylène a été tenue  
5 sous reflux sous atmosphère d'azote pendant 1 heure.  
L'évaporation du solvant et la purification par chromato-  
graphie préparative sur couche mince (gel de silice) ont  
permis d'obtenir 50 mg du composé indiqué en titre.

10  $[\alpha]_D^{20} + 66^\circ$  (c 1,3, CHCl<sub>3</sub>)

RMP (CDCl<sub>3</sub>),  $\delta$  (ppm) :

1,51 (d, J = 6,5, 3H, CH<sub>3</sub>CH)

3,55 (bs, 1H, OH)

3,97 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H, H-6)

4,68 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OH)

15 5,19 (dq, J = 6,5, 8,0 Hz, 1H, CHCH<sub>3</sub>)

5,25-5,45 (m, 4H, deux CH<sub>2</sub>Ph)

5,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H, H-5)

7,4-8,5 (m, 8H, deux PhNO<sub>2</sub>)

Spectre de masse (F.D.) m/1 559

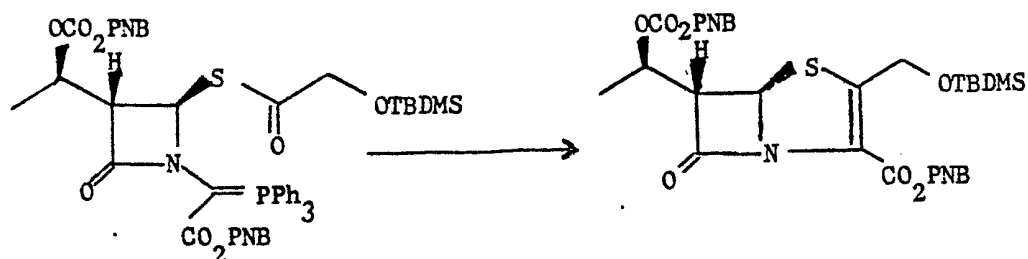
20 U.V. :  $\lambda_{\max}$  (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) : 269 nm ( $\epsilon$  17.000), 323 (6800)

I.R. (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>), 1795, 1755, 1710

#### Exemple 24

(5R)-2-t-butyl-diméthylsilyloxyméthyl-6(S)-[1(R)-p-nitro-  
benzyloxycarboxyéthyl]-2-pénem-3-carboxylate de

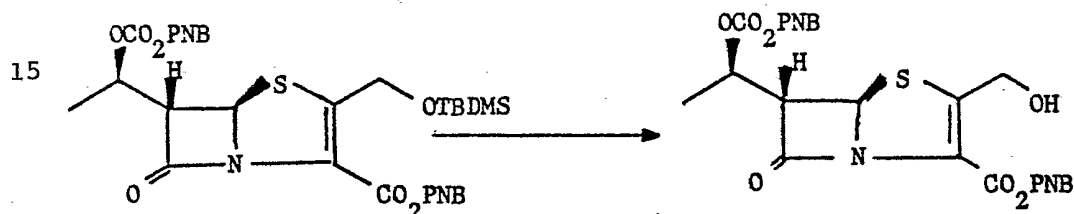
25 p-nitrobenzyle



Une solution de 0,15 g de 4(R)-t-butyldiméthylsilyloxyacétylthio-3(S)-l-1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxy-carbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one dans 15 ml de xylène a été agitée à la température de reflux sous une atmosphère d'azote pendant 1 heure. Le solvant a été évaporé et le résidu a été purifié par chromatographie préparative sur couche mince (gel de silice), ce qui a permis d'obtenir 70 mg du composé indiqué en titre.

10 Exemple 25

(5R)-2-hydroxyméthyl-6(S)-l-1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.



On a fait dissoudre 70 mg de (5R)-2-t-butyldiméthylsilyloxy-méthyl-6(S)-l-1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 1 ml de tétrahydrofurane anhydre. On a ajouté 0,025 ml d'acide acétique et une solution de 68 mg de fluorure de tétrabutylammonium dans 0,5 ml de tétrahydrofurane. On a agité le mélange à la température de la pièce pendant 1 heure, on l'a dilué avec de l'acétate d'éthyle, on l'a lavé avec de l'eau, avec une solution saturée de NaHCO<sub>3</sub> et avec de l'eau à nouveau. Après évaporation du solvant, on a purifié le résidu par chromatographie préparative sur couche mince (gel de silice) en éluant avec le mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 3:7. On a obtenu 30 mg du composé indiqué en titre. Cette matière est identique (d'après les spectres IR et RMN) à celle qui a été obtenue à l'exemple 23.

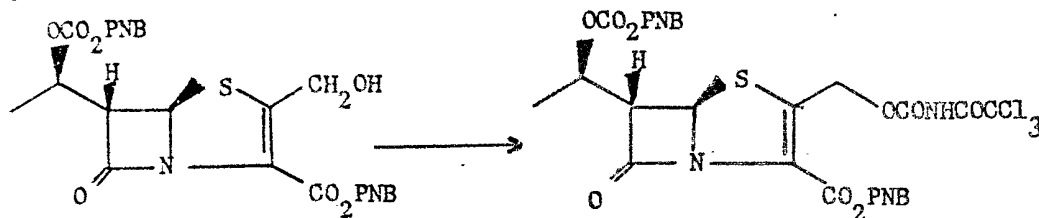
25

30

## Exemple 26

(5R)-2-(N-trichloroacétyloxyméthyl)-6(S)-  
-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl]-2-pénem-3-  
-carboxylate de p-nitrobenzyle

5



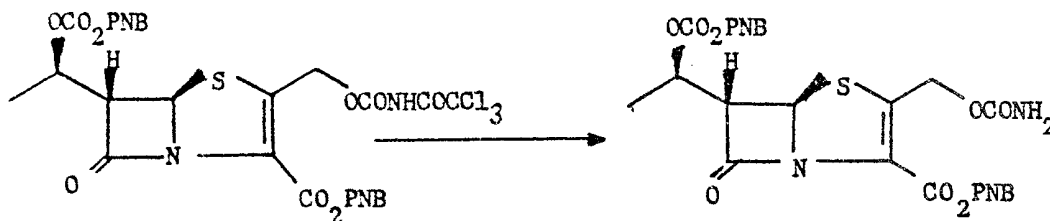
A une solution de 50 mg de (5R)-2-hydroxyméthyl-6(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl)-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 1 ml d'acétone purifiée, refroidie à 0°C, on a ajouté goutte à goutte une  
 15 solution de 0,06 ml d'isocyanate de trichloroacétyle dans 1 ml d'acétone purifiée. Après 20 minutes, l'évaporation du solvant a permis d'obtenir 100 mg du composé brut indiqué en titre.

RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) : 1,50 (d, J = 6,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH);

20 4,00 (dd, J = 2,0, 8,0 Hz, 1H, H-6); 5,1-5,9 (m, 8H, H-5, CHO, deux CH<sub>2</sub>Ph, CH<sub>2</sub>OCO); 7,5-8,4 (m, 8H, deux PhNO<sub>2</sub>); 8,90 (bs, 1H, NH).

## Exemple 27

(5R)-2-carbamoyloxyméthyl-6(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxy-  
 25 carbonyloxyéthyl]-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.



On a fait dissoudre dans 4 ml de méthanol 100 mg de (5R)-2-(N-trichloroacétyloxyméthyl)-6(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl]-2-pénem-3-  
 35 -carboxylate de p-nitrobenzyle à l'état brut. On a ajouté

du gel de silice (40-63  $\mu\text{m}$ ) et on a agité le mélange pendant 3 heures à la température de la pièce puis on l'a filtré. On a lavé avec de l'acétone. Après évaporation du solvant à partir du filtrat, on a purifié le résidu par chromatographie préparative sur couche mince (gel de silice) avec le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 3:7 comme éluant et on a obtenu 33 mg du composé indiqué en titre.

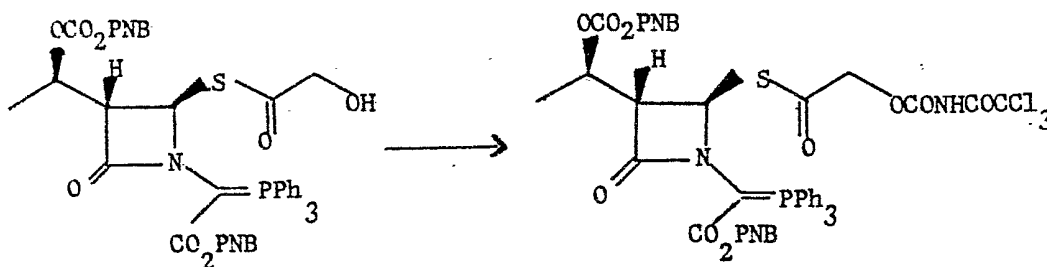
$$[\alpha]_D^{20} + 50^\circ \text{ (c 2,4, acétone)}$$

RMP ( $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  (ppm) :

- 10 1,48 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{CH}$ )  
 3,95 (dd,  $J = 2,0, 8,0$  Hz, 1H, H-6)  
 4,85 (bs, 2H,  $\text{NH}_2$ )  
 5,1-5,5 (m, 7H,  $\text{CHCH}_3$ , deux  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ )  
 5,64 (d,  $J = 2,0$  Hz, 1H, H-5)  
 15 7,4-8,5 (m, 8H, deux  $\text{PhNO}_2$ )  
 I.R. (KBr),  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 1795, 1750, 1710.

#### Exemple 28

- 4(R)-(N-trichloroacétylcarbamoxyloxyacétylthio)-3(S)-  
 -[1-(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl]-1-(1-p-nitro-  
 20 benzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-  
 -azétidine-2-one.



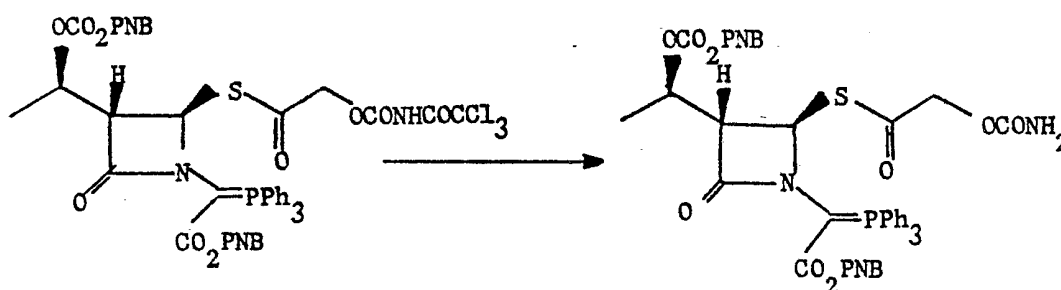
- On a fait dissoudre 120 mg de 4(R)-hydroxy-  
 30 acétylthio-3(S)-[1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl]-  
 -1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidène-  
 méthyl)-azétidine-2-one dans 2 ml d'acétone purifiée et on  
 a refroidi à 0°C. On a ajouté goutte à goutte une solution

de 0,1 ml d'isocyanate de trichloroacétyle dans 2 ml d'acétone purifiée et on a agité le mélange pendant une demie heure.

L'évaporation du solvant a permis d'obtenir 180 mg du composé brut indiqué en titre.

Exemple 29

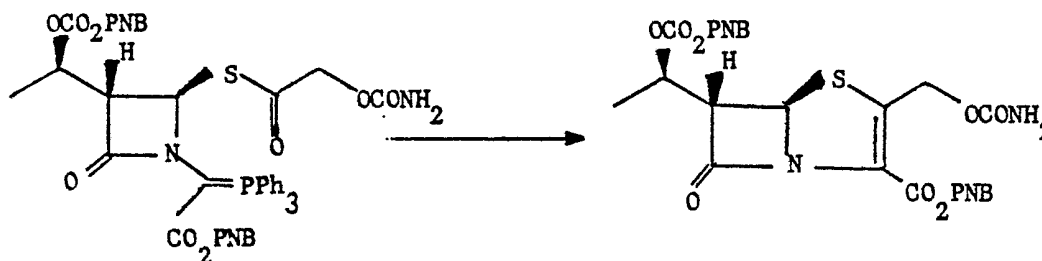
4(R)-carbamoyloxyacétylthio-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one.



Un mélange de 180 mg de 4(R)-(N-trichloroacétylcarbamoyloxyacétylthio)-3(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one brute dans 8 ml de méthanol et de gel de silice (40-63  $\mu$ m) a été agité pendant 4 heures à la température de la pièce. Le mélange a été filtré, avec de l'acétone, et le filtrat a été soumis à évaporation. La purification du résidu par chromatographie préparative sur couche mince (gel de silice) à l'aide du mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (1:4) comme éluant a permis d'obtenir 70 mg du composé indiqué en titre.

Exemple 30

30 (5R)-2-carbamoyloxyméthyl-6(S)-/1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

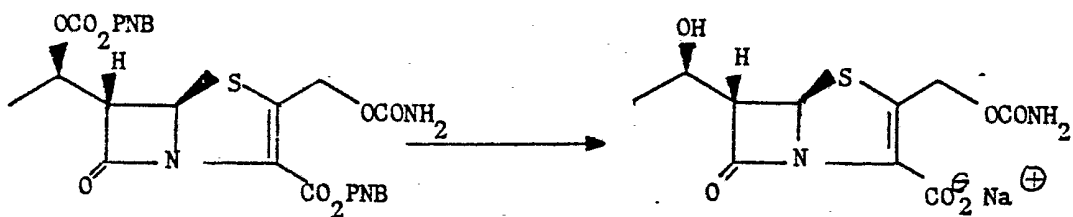




On a chauffé à la température de reflux pendant 1 heure sous une atmosphère d'azote 70 mg de 4(R)-carbamoyloxyacétylthio-3(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxy-carbonyloxyéthyl-1-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-triphénylphosphoranylidèneméthyl)-azétidine-2-one dans 8 ml de xylène. Après évaporation du solvant, la préparation du résidu par chromatographie préparative sur couche mince (gel de silice) a permis d'obtenir 30 mg du composé indiqué en titre, qui était identique (d'après les spectres IR et RMN) à celui obtenu à l'exemple 27.

Exemple 31

(5R)-2-carbamoyloxyméthyl-6(S)-1(R)-hydroxyéthyl-2-pénem-3-carboxylate de sodium.



On a fait dissoudre dans 3 ml d'acétate d'éthyle 30 mg de (5R)-2-carbamoyloxyméthyl-6(S)-1(R)-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl-2-pénem-3-carboxylate de p-nitrobenzyle. On a ajouté 2 ml d'eau, 4,2 mg de  $\text{NaHCO}_3$  et 45 mg de palladium à 5% sur charbon et on a soumis le mélange à hydrogénation à la température de la pièce pendant 2 heures. Après filtration à travers du kieselguhr, on a lavé la phase aqueuse avec une petite quantité d'acétate d'éthyle froid, on a filtré à travers des cartouches connues sous le nom de Waters Sep-Pak  $\text{C}_{18}$  et on l'a soumise à lyophilisation. On a purifié le résidu par chromatographie en phase inverse sur des cartouches de Waters Sep-Pak  $\text{C}_{18}$  en éluant avec de l'eau. On a obtenu 8 mg du composé indiqué en titre.

UV :  $\lambda_{\text{max}}$  (H<sub>2</sub>O) 259 nm ( $\epsilon$  3600), 308 (5400)

RMP (D<sub>2</sub>O),  $\delta$  (ppm) : 1,31 (d, J = 6,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH);

3,91 (dd, J = 1,5, 6,0 Hz, 1H, H-6); 4,25 (m, 1H, CHOH);

5,02, 5,36 (deux d, 2H, CH<sub>2</sub>OCO); 5,66 (d, J = 1,5 Hz, 1H,

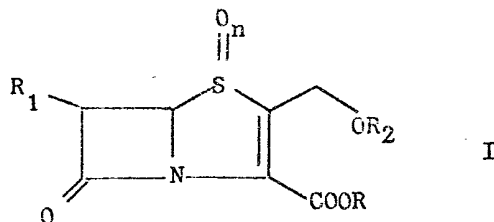
5 H-5).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +143^{\circ}$  (c 0,97 H<sub>2</sub>O).

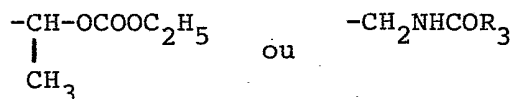
REVENDICATIONS

1. Procédé pour la préparation de composés répondant à la formule I

5



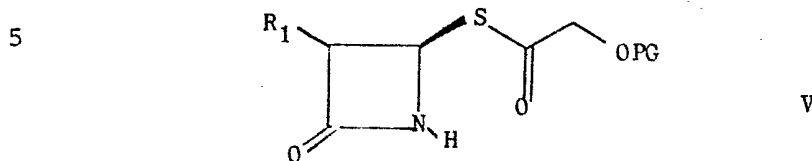
10 dans laquelle  $\underline{n} = 0$  ou 1, R représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, un groupe 2,2,2-trichloroéthyle, acétonyle, allyle, benzyle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, phényle, o-nitrophényle, benzhydryle ou 1-phénoxyéthyle ou un résidu connu pour être hydrolysé in vivo et  
 15 ayant des propriétés pharmacocinétiques favorables constituées par un groupe acétoxyméthyle, pivaloyloxy-méthyle ou phtalidyle ou un groupe de formule



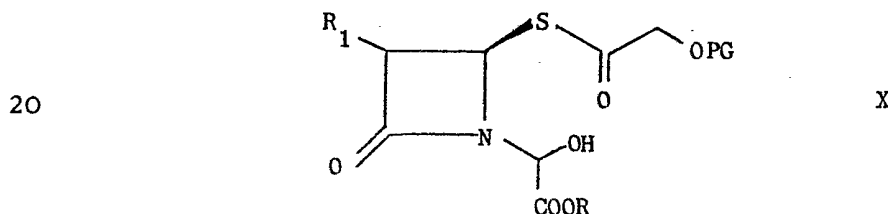
20

dans lesquelles  $R_3$  représente un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe aryle,  $R_1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle inférieur, alcoxy inférieur, cycloalkyle  $C_4-C_7$ , ou un groupe hydroxy-alkyle, de  
 25 préférence un groupe alkyle inférieur substitué par hydroxy tel que 1-hydroxyéthyle, la fonction alcoolique du groupe hydroxyalkyle étant libre ou protégée, le groupe protecteur (quand il est présent) étant constitué par un groupe  
p-nitrobenzyloxycarbonyle, diméthyl-t-butylsilyle, diphényl-  
 30 -t-butylsilyle, un groupe 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle, triméthylsilyle, benzyle, p-bromophénacyle, triphényl-méthyle ou pyranyle,  $R_2$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ayant de 1 à 5 atomes de carbone, un groupe carbamoyle ou carbamoyle substitué par  $N-C_1C_4$  alkyle,  
 35 un groupe alcanoyle ayant de 2 à 6 atomes de carbone, un

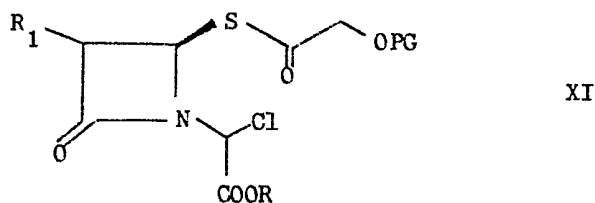
groupe cycloalkylcarbonyle C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> ou un groupe arylcarbonyle et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'on condense un composé de formule V



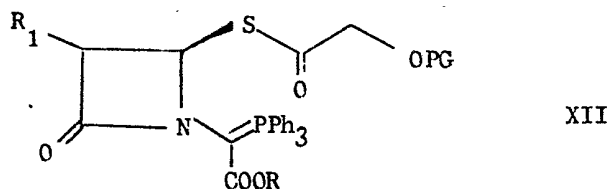
dans laquelle R<sub>1</sub> est tel que défini ci-dessus et PG est un  
 10 groupe protecteur constitué par un groupe p-nitrobenzyloxy-carbonyle, diméthyl-t-butylsilyle, diphényl-t-butylsilyle, un groupe 2,2,2-trichloroéthoxycarbonyle, triméthylsilyle, benzyle, p-bromophénacyle, triphénylméthyle ou pyranyle, avec un composé de formule CHOCOR, dans laquelle R est  
 15 tel que défini ci-dessus, à une température comprise entre 70° et 100°C, on soumet à chloruration le composé résultant de formule X



on fait réagir le composé résultant de formule XI  
 25



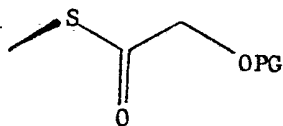
30 dans laquelle R<sub>1</sub>, R et PG sont tels que définis plus haut, avec de la triphénylphosphine à une température de 30° à 60°C, on convertit le composé résultant de formule XII



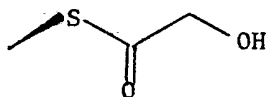
dans laquelle R, R<sub>1</sub> et PG sont tels que définis plus haut en un composé de formule I tel que défini ici par les étapes suivantes, (a) à (c) exécutées dans cet ordre, l'étape (a) étant exécutée après l'étape (b) et avant l'étape (c), l'étape (a) étant exécutée après l'étape (b) et l'étape (c), et quand R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, on omet l'étape (b) et l'étape (a) est exécutée après ou avant l'étape (c) :

(a) on effectue une cyclisation par chauffage sous atmosphère d'azote à une température de 80° à 150°C dans un solvant inerte ,

(b) on élimine le groupe protecteur du substituant de formule

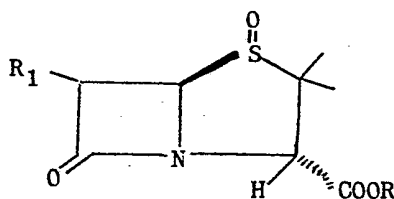


(c) on introduit le groupe R<sub>2</sub>, qui est tel que défini plus haut, dans le substituant résultant de formule



éventuellement on soumet à oxydation avec un peracide le composé résultant de formule I tel que défini ici dans lequel n est 0 pour obtenir un composé de formule I dans lequel n est 1 et, si on le désire, on transforme en sel un composé libre de formule I.

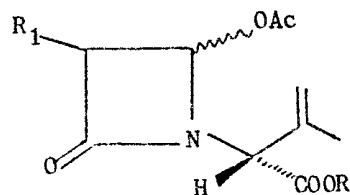
2. Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le composé de formule V tel que défini dans la revendication 1 est celui que l'on obtient par réaction du composé de formule VI



VI

dans laquelle  $R_1$  et R sont tels que définis dans la revendication 1, avec de l'acide acétique et de la triméthylphosphine dans un solvant inerte, on transforme en isomère le composé résultant de formule VII

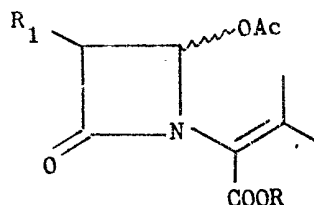
5



VII

10 dans laquelle  $R_1$  et R sont tels que définis plus haut, en présence d'une base organique, dans un solvant inerte à une température de 0° à 20°C, on soumet à ozonolyse et subséquemment à méthanolyse le composé résultant de

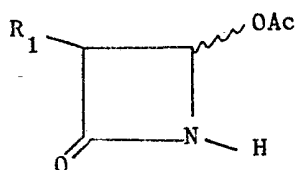
15



VIII

20 dans laquelle R et  $R_1$  sont tels que définis plus haut, ou on traite ce composé de formule VIII avec du permanganate de potassium, si on le désire en présence de métapériodate de sodium, on fait réagir le composé résultant de formule

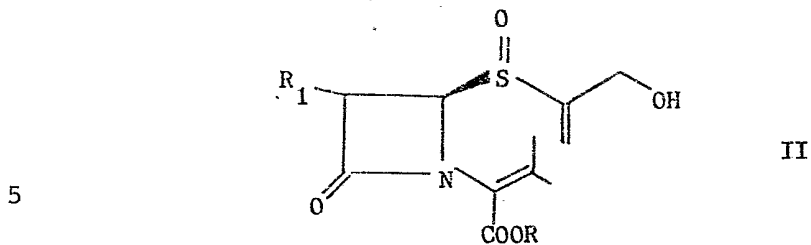
25



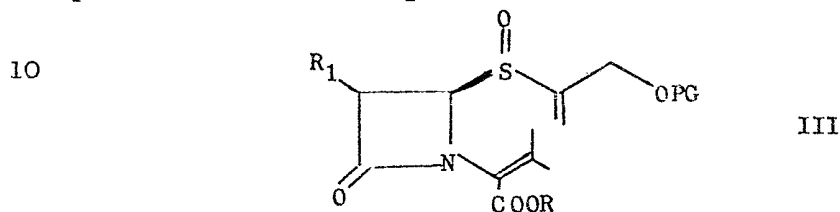
IX

30 dans laquelle  $R_1$  est tel que défini plus haut, avec un composé de formule  $HSCOCH_2OPG$ , dans laquelle PG est tel que défini dans la revendication 1, pour obtenir un composé de formule V.

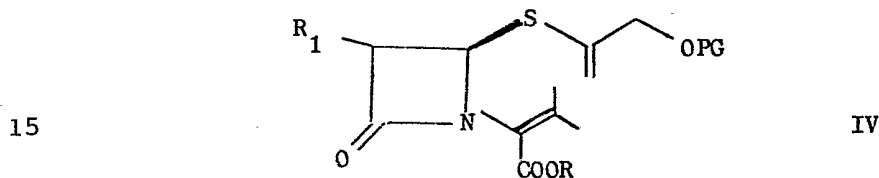
35 3. Procédé selon la revendication 1 selon lequel le composé de formule V tel que défini dans la revendication 1 est préparé par protection du groupe hydroxy du composé II :



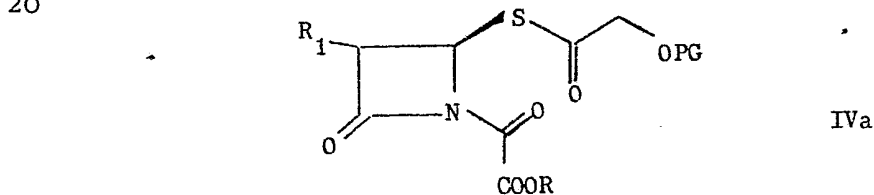
où  $R_1$  et R sont tels que définis dans la revendication 1,  
par réduction du composé résultant de formule III



15 où R,  $R_1$  et PG sont tels que définis ci-dessus, avec du  
tribromure phosphoreux,  
par ozonolyse du composé résultant de formule IV



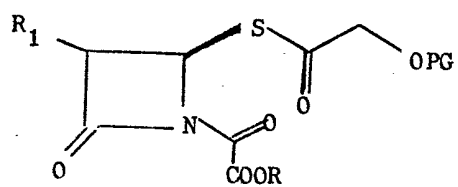
20 où R,  $R_1$  et PG sont tels que définis plus haut, dans un  
solvant à une température de  $-80^\circ$  à  $-50^\circ\text{C}$ ,  
et par méthanolyse du composé résultant de formule IVa



25 où R,  $R_1$  et PG sont tels que définis plus haut, en présence  
d'un gel de silice pour parvenir à un composé de formule V.

4. Procédé selon la revendication 1, selon  
lequel le composé de formule X est préparé par réduction  
d'un composé de formule IVa

39



IVa

où R, R<sub>1</sub> et PG sont tels que définis à la revendication 1,  
avec du zinc dans de l'acide acétique.