



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 657 854 A5

⑤ Int. Cl. 4: C 07 D 487/04
A 61 K 31/40

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑲ Numéro de la demande: 1916/83

⑳ Date de dépôt: 08.04.1983

③① Priorité(s): 09.04.1982 US 366910
08.03.1983 US 471379

⑳ Brevet délivré le: 30.09.1986

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 30.09.1986

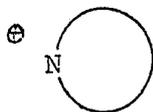
⑦③ Titulaire(s):
Bristol-Myers Company, New York/NY (US)

⑦② Inventeur(s):
Kim, Choung Un, Manlius/NY (US)
Misco, Peter Francis, jun., Syracuse/NY (US)

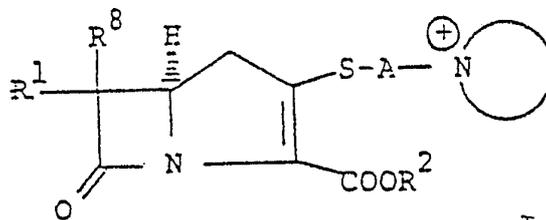
⑦④ Mandataire:
Bovard AG, Bern 25

⑤④ Dérivés de carbapenem, compositions pharmaceutiques les contenant, composés pour leur préparation, et leurs procédés de production.

⑤⑦ Les composés de formule I, où R⁸, R¹ et R² ont la signification donnée dans la revendication 1 et A représente un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs alkyle en C₁ à C₄ et



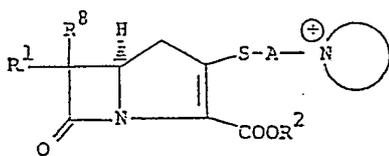
représente un hétérocycle aromatique contenant de l'azote quaternisé, sont de puissants agents antibactériens.



I

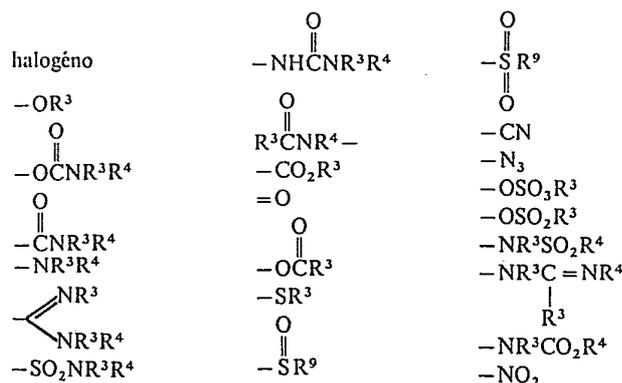
REVENDEICATIONS

1. Composé de formule I



dans laquelle R⁸ est l'hydrogène et R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène; les radicaux substitués et non substitués alkyle, alcényle et alcynyle ayant 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans les portions alkyls; phényle; aralkyle, aralcényle et aralcynyle dont la portion aryle est un groupe phényle et la portion aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; hétéro-aryle, hétéro-aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les portions alkyle liées auxdites portions hétérocycliques ont 1 à 6 atomes de carbone; le substituant ou les substituants relatifs aux radicaux mentionnés ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant les radicaux suivants:

alkyle en C₁ à C₆ substitué ou non par un radical amino, halogéno, hydroxy ou carboxyle



où, relativement aux substituants mentionnés ci-dessus, les groupes R³ et R⁴ sont choisis indépendamment entre l'hydrogène; les radicaux alkyle, alcényle et alcynyle ayant 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans les portions alkyls; phényle, aralkyle, aralcényle et aralcynyle où la portion aryle est un groupe phényle et la portion aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéro-aryle, hétéro-aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle où l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les portions alkyls associées auxdites portions hétérocycliques comprennent 1 à 6 atomes de carbone, ou bien R³ et R⁴ peuvent former, conjointement avec l'atome d'azote auquel l'un au moins est lié, un noyau hétérocyclique azoté pentagonal ou hexagonal; R⁹ a la définition donnée pour R³, à la différence qu'il ne peut pas être de l'hydrogène; ou bien R¹ et R⁸ forment ensemble un groupe alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène en C₂ à C₁₀ substitué par un radical hydroxy; A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁ à C₄; R² est l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe protégeant la fonction carboxyle, à condition que lorsque R² est l'hydrogène ou un groupe protecteur, il y ait également un anion complémentaire; et

2



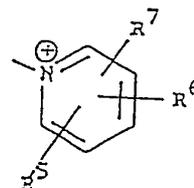
représente un radical hétérocyclique aromatique monocyclique, bicyclique ou polycyclique substitué ou non substitué contenant au moins un atome d'azote dans le noyau et lié à A par un atome d'azote du noyau, de manière à former un groupe ammonium quaternaire; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

2. Composé de formule I suivant la revendication 1 dans laquelle R⁸, R¹, R² et A ont la signification donnée dans la revendication 1, et



représente un radical choisi dans le groupe comprenant les radicaux suivants:

(a)



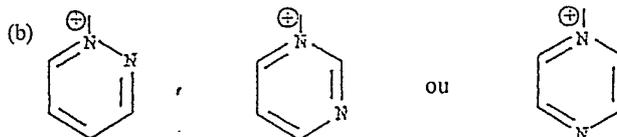
où R⁵, R⁶ et R⁷ sont choisis, indépendamment, entre l'hydrogène; un groupe alkyle en C₁ à C₄; alkyle en C₁ à C₄ substitué par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C₃ à C₆; alcoxy en C₁ à C₄; alkylthio en C₁ à C₄; amino; alkylamino en C₁ à C₄; di-(alkyle en C₁ à C₄)-amino; halogéno; alcanoylamino en C₁ à C₄; alcanoyloxy en C₁ à C₄; carboxy;

30



(alkyle en C₁ à C₄); hydroxy, amidino, guanidino; trifluorométhyle; phényle; phényle substitué par un, deux ou trois groupes amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C₁ à C₄ ou alcoxy en C₁ à C₄; et hétéro-aryle et hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkyls liée à ladite portion hétéro-aralkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone; ou bien deux des variables R⁵, R⁶ et R⁷ peuvent former, conjointement, un noyau carbocyclique saturé condensé, un noyau carbocyclique aromatique condensé, un noyau hétérocyclique saturé condensé ou un noyau hétéro-aromatique condensé;

45



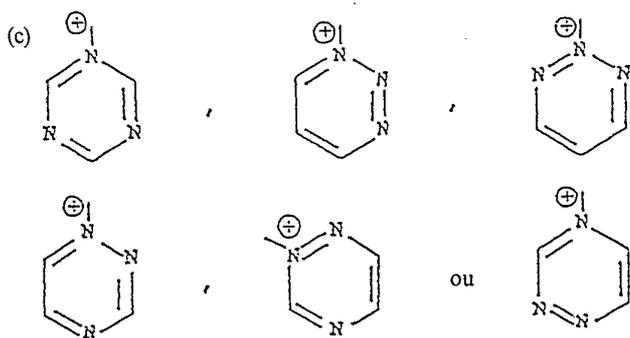
éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis, indépendamment, entre des radicaux alkyle en C₁ à C₄; alkyle en C₁ à C₄ substitués par un substituant hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C₃ à C₆; alcoxy en C₁ à C₄; alkylthio en C₁ à C₄; amino; alkylamino en C₁ à C₄; di-(alkyle en C₁ à C₄)-amino; halogéno; alcanoylamino en C₁ à C₄; alcanoyloxy en C₁ à C₄; carboxy;

60

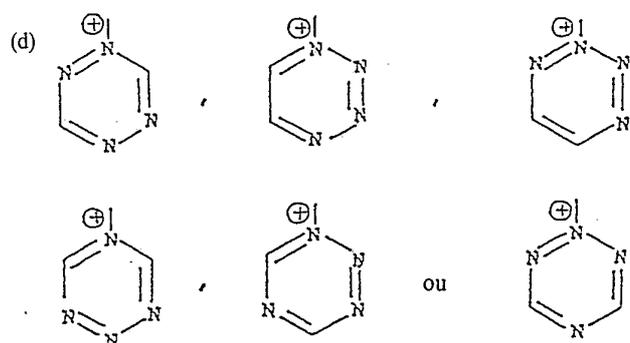


(alkyle en C₁ à C₄); hydroxy, amidino, guanidino; trifluorométhyle; phényle; phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C₁ à C₄ ou alcoxy en C₁ à C₄; et hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkyls liée à ladite

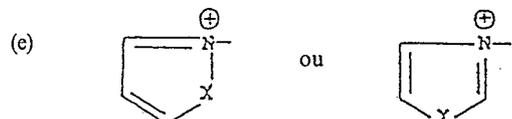
portion hétéro-aralkylique comprend 1 à 6 atomes de carbone, ou substitué, le cas échéant, de manière à former un noyau carbocyclique ou hétérocyclique condensé;



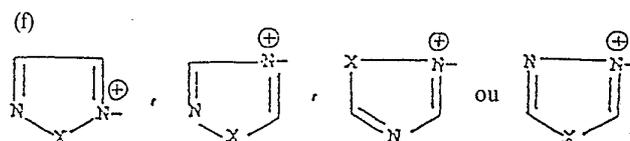
éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis entre ceux qui sont mentionnés ci-dessus pour les radicaux b



éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis entre ceux qui sont mentionnés ci-dessus pour les radicaux b



où X représente O, S ou NR, la variable R étant un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou phényle, ledit radical étant éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis entre ceux qui sont mentionnés ci-dessus pour les radicaux b

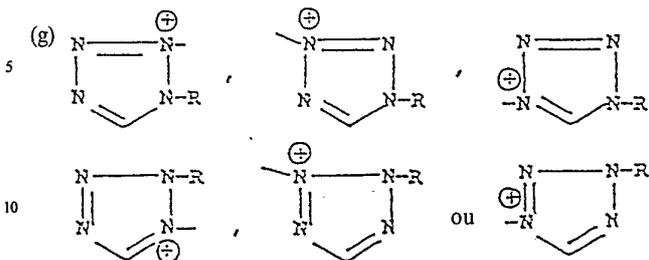


où X représente O, S ou NR, la variable R étant un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou phényle, ledit radical étant éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis, indépendamment, entre des radicaux alkyle en C₁ à C₄; alkyle en C₁ à C₄ substitués par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C₃ à C₆; alcoxy en C₁ à C₄; alkylthio en C₁ à C₄; amino; alkylamino en C₁ à C₄; di-(alkyle en C₁ à C₄)-amino; halogéno; alcanoylamino en C₁ à C₄; alcanoyloxy en C₁ à C₄; carboxy;



(alkyle en C₁ à C₄); hydroxy, amidino, guanidino; trifluorométhyle, phényle, phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C₁ à C₄ ou alcoxy en C₁ à C₄; et hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxy-

gène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique liée à ladite portion hétéro-aralkylique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et



où R est un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou phényle, ledit radical étant éventuellement substitué sur l'atome de carbone par un substituant choisi entre les groupes alkyle en C₁ à C₄; alkyle en C₁ à C₄ substitués par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C₃ à C₆; alkylthio en C₁ à C₄; amino; alkylamino en C₁ à C₄; di-(alkyle en C₁ à C₄)-amino; halogéno; alcanoylamino en C₁ à C₄; alcanoyloxy en C₁ à C₄; carboxy;

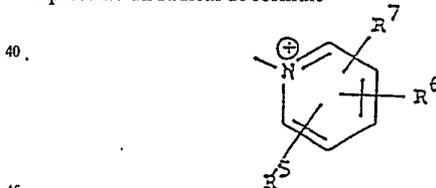


(alkyle en C₁ à C₄); hydroxy; amidino; guanidino; trifluorométhyle; phényle, phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyl en C₁ à C₄ ou alcoxy en C₁ à C₄ et hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique liée à ladite portion hétéro-alkylique comprend 1 à 6 atomes de carbone; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

3. Composé de formule I suivant la revendication 1 dans laquelle R¹, R² et A ont la signification donnée dans la revendication 1, et



représente un radical de formule

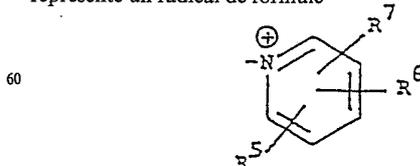


45 dans laquelle R⁵, R⁶ et R⁷ sont choisis, indépendamment, dans le groupe comprenant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₄, alcoxy en C₁ à C₄, alkyle en C₁ à C₄ substitué par un groupe hydroxy, alkylthio en C₁ à C₄, amino, carboxy ou carbamoyle; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

4. Composé de formule I suivant la revendication 3 dans laquelle R⁸, R¹, R² et A ont la signification donnée dans la revendication 1, et

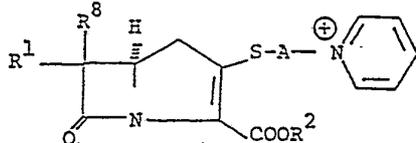


représente un radical de formule



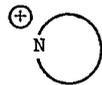
65 dans laquelle R⁵, R⁶ et R⁷ sont choisis, indépendamment, dans le groupe comprenant l'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₄, alcoxy en C₁ à C₄, alkyle en C₁ à C₄ substitué par un groupe hydroxy, alkylthio en C₁ à C₄ et amino; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

5. Composé suivant la revendication 4 de formule

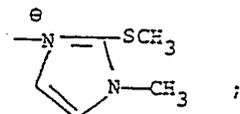


dans laquelle R^8 , R^1 , R^2 et A ont la signification donnée dans la revendication 1, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

6. Composé de formule I suivant la revendication 1 dans laquelle R^8 , R^1 , R^2 et A ont la signification donnée dans la revendication 1, et

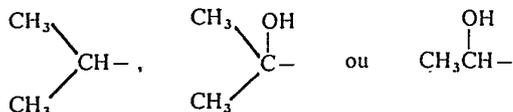


représente un radical de formule

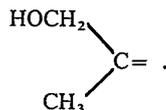


ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

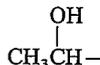
7. Composé suivant l'une des revendications 1 à 6, dans lequel R^1 est l'hydrogène, un groupe CH_3CH_2- ,



8. Composé suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R^1 et R^8 représentent ensemble un groupe de formule

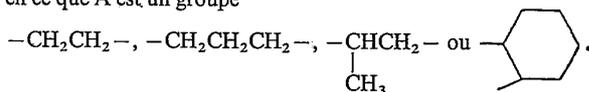


9. Composé suivant l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R^1 est un groupe

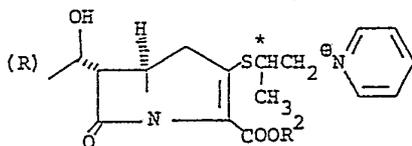


et la configuration absolue est 5R, 6S, 8R.

10. Composé suivant l'une des revendications 1 à 9, caractérisé en ce que A est un groupe



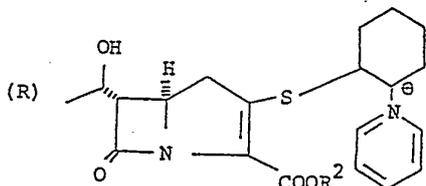
11. Composé suivant la revendication 5, de formule



dans laquelle R^2 est l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe protégeant la fonction carboxyle, sous réserve que lorsque R^2 est l'hydrogène ou un groupe protecteur, il y ait également un anion complémentaire; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

12. Composé suivant la revendication 11, caractérisé en ce qu'il est le diastéréo-isomère ayant la configuration R ou ayant la configuration S au niveau de l'atome de carbone marqué d'un astérisque.

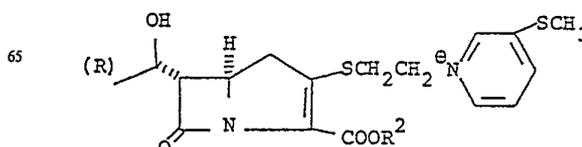
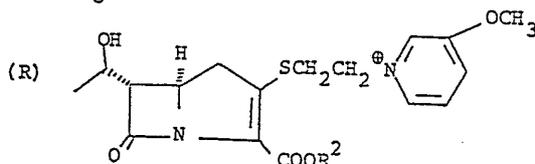
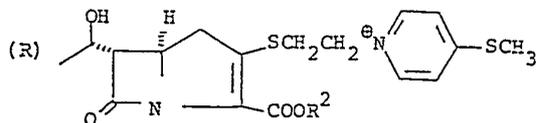
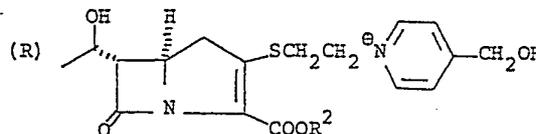
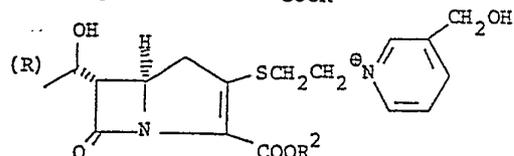
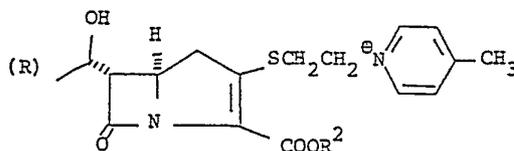
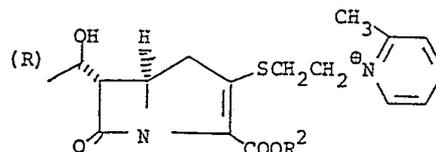
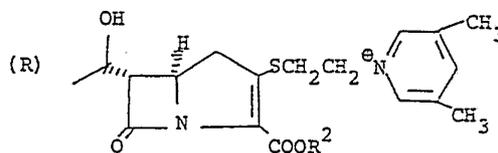
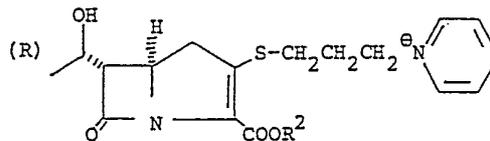
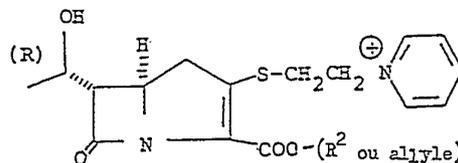
13. Composé suivant la revendication 5, de formule

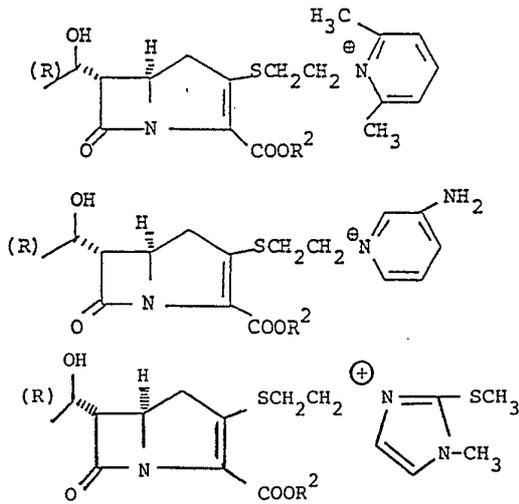


dans laquelle R^2 est l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe protégeant la fonction carboxyle, sous réserve que lorsque R^2 est l'hydrogène ou un groupe protecteur, il y ait également un anion complémentaire; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

14. Composé suivant la revendication 13, caractérisé en ce qu'il est le diastéréo-isomère ayant la configuration R,R ou la configuration S,S au niveau des deux atomes asymétriques de carbone du noyau cyclohexyle.

15. Composé suivant la revendication 2, de formule





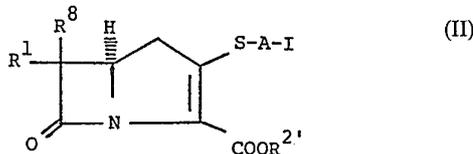
dans laquelle R^2 est l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe classique aisément éliminable protégeant la fonction carboxyle, sous réserve que lorsque R^2 est l'hydrogène ou un groupe protecteur, il y ait également un anion complémentaire; ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

16. Composé suivant la revendication 15, dans lequel R^2 est le groupe p-nitrobenzyle.

17. Procédé de préparation d'un composé de formule I selon la revendication 1, dans laquelle R^8 , R^1 , A et



ont la signification donnée dans la revendication 1, et R^2 est R^2 , qui signifie un groupe protégeant la fonction carboxyle, caractérisé en ce qu'il consiste à soumettre un composé de formule



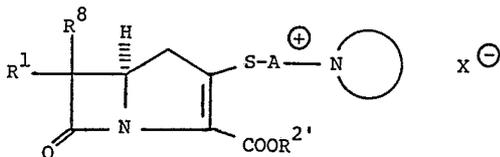
dans un solvant organique inerte et en présence d'ion argent avec un nucléophile hétéro-aromatique contenant de l'azote, de formule



de manière à déplacer le groupe iodo du composé intermédiaire II avec le groupe



et à former un composé de formule



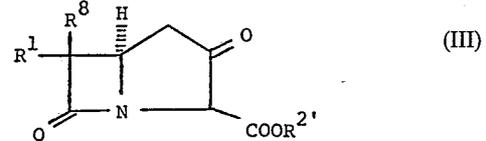
dans laquelle X^- est un anion complémentaire.

18. Procédé de préparation d'un composé de formule I suivant la revendication 1, dans laquelle R^8 , R^1 , A et

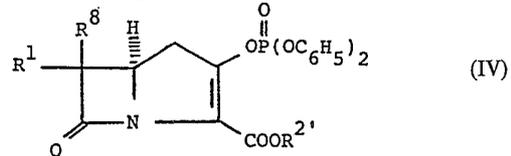


ont la signification donnée dans la revendication 1, et R^2 est R^2 , qui signifie un groupe protégeant la fonction carboxyle, caractérisé en ce qu'il comporte les étapes qui consistent:

a) à faire réagir un composé de formule



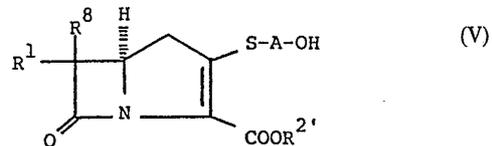
dans un solvant organique inerte, avec le chlorophosphate de diphenyle en présence d'une base pour former un composé intermédiaire de formule



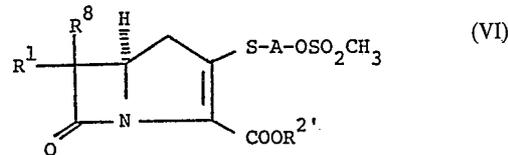
b) à faire réagir le composé intermédiaire IV dans un solvant organique inerte et en présence d'une base avec un mercaptan de formule



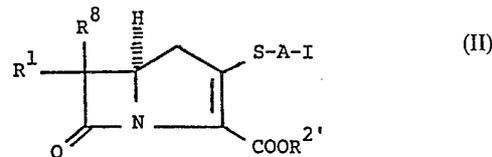
pour former un composé intermédiaire de formule



c) à faire réagir le composé intermédiaire V dans un solvant organique inerte et en présence d'une base avec le chlorure de méthanesulfonyle ou un équivalent acylant fonctionnel de ce composé pour obtenir un composé intermédiaire de formule



d) à faire réagir le composé intermédiaire VI dans un solvant organique inerte avec une source d'ion iodure de manière à déplacer le groupe méthanesulfonyloxy avec un groupe iodo et à former un composé intermédiaire de formule



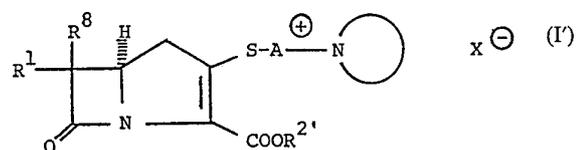
e) à soumettre le composé intermédiaire II à un déplacement nucléophile dans un solvant organique inerte et en présence de l'ion argent avec un nucléophile hétéro-aromatique contenant de l'azote, de formule



de manière à déplacer le groupe iodo du composé intermédiaire II avec le groupe



et à former un composé de formule



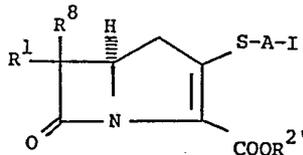
dans laquelle X^- est un anion complémentaire.

19. Procédé de préparation d'un composé de formule I suivant la revendication 1, dans laquelle R^8 , R^1 , A et



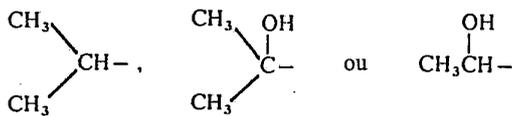
ont la signification donnée dans la revendication 1 et R^2 est l'hydrogène ou une charge anionique, caractérisé en ce qu'on prépare un composé de formule I dans laquelle R^2 est R^2 , qui signifie un groupe protégeant la fonction carboxyle selon la revendication 18 et qu'on élimine le groupe R^2 protégeant la fonction carboxyle pour obtenir le composé correspondant, débarrassé du groupe protecteur, de formule I, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

20. Composé de formule



dans laquelle R^1 , R^8 et A ont la signification donnée dans la revendication 1 et R^2 est un groupe protégeant la fonction carboxyle comme moyen pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 17.

21. Composé suivant la revendication 20, caractérisé en ce que R^1 est l'hydrogène ou un groupe CH_3CH_2- ,

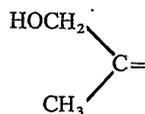


de préférence le groupe



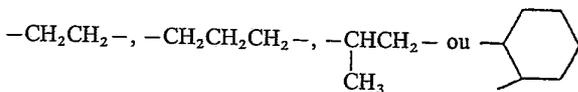
avec la configuration absolue 5R, 6S, 8R, comme moyen pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 17.

22. Composé suivant la revendication 20, caractérisé en ce que R^1 et R^8 représentent ensemble un groupe



comme moyen pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 17.

23. Composé suivant l'une des revendications 20 à 22, caractérisé en ce que A est un groupe de formule



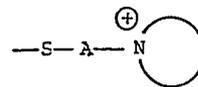
comme moyen pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 17.

24. Composé suivant l'une des revendications 20 à 23, caractérisé en ce que R^2 est le groupe p-nitrobenzyle, comme moyen pour la mise en œuvre du procédé selon la revendication 17.

25. Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle est constituée par ou en ce qu'elle contient un composé suivant la revendication.

La présente invention concerne des dérivés nouveaux de carbapenem dans lesquels le substituant en position 2 répond à la formule

6

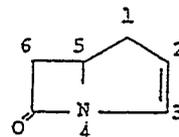


5 où A représente un groupe alkylène à chaîne droite ou à chaîne ramifiée ou un groupe cyclopentylène ou cyclohexylène et



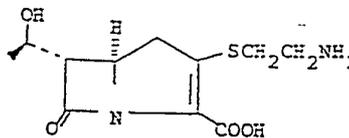
10 représente un hétérocycle aromatique contenant de l'azote quaternisé.

Plusieurs dérivés de β -lactame contenant le noyau carbapenem



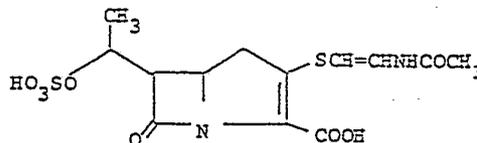
15 ont été décrits dans la littérature. Il a été rapporté que ces dérivés de carbapenem possédaient une utilité comme agents antibactériens et/ou inhibiteurs de β -lactamase.

Les premiers composés de carbapenem étaient des produits naturels tels que la thiénamycine de formule

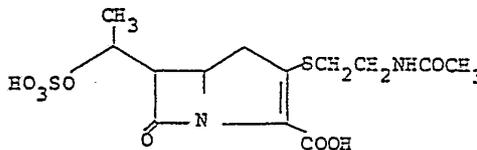


25 obtenue par fermentation de *Streptomyces cattleya* (brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3 950 357). La thiénamycine est un antibiotique à large spectre extrêmement puissant qui possède une activité notable contre diverses espèces du genre *Pseudomonas*, organismes qui ont été notamment résistants aux antibiotiques du type β -lactame.

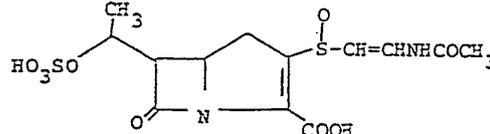
D'autres produits naturels contenant le noyau carbapenem comprennent les dérivés de l'acide olivanique tels que l'antibiotique MM 13902 de formule



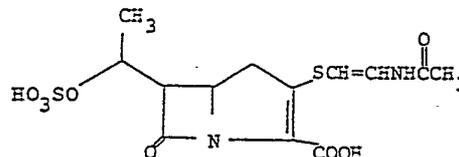
40 décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 113 856, l'antibiotique MM 17880 de formule



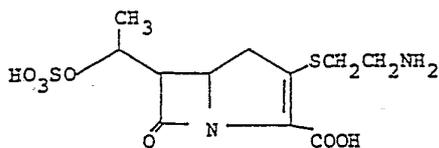
45 décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 162 304, l'antibiotique MM 4550A de formule



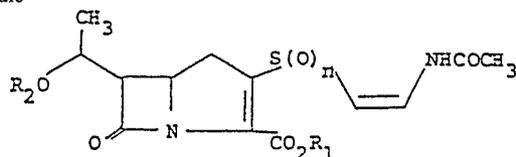
50 décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 172 129 et l'antibiotique 890A₉ de formule



décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 264 735. En plus des produits naturels, le composé désacétyl-890A₁₀ de formule

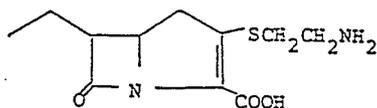


est décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 264 734 comme étant préparé par une désacylation enzymatique du composé 10 N-acétylique correspondant. Divers dérivés d'acides olivaniques naturels ont également été synthétisés, par exemple les composés de formule

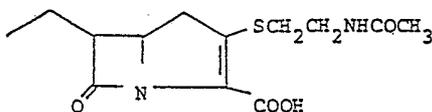


dans laquelle CO₂R₁ est un groupe carboxyle libre, salifié ou estérifié, n est égal à 0 ou à 1 et R₂ représente H, un groupe acyle ou un groupe de formule R₃O₃S dans laquelle R₃ est un ion salifiant ou un groupe méthyle ou éthyle, comme décrit dans la demande de brevet européen N° 8885.

Le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 235 922 (voir également la demande de brevet européen N° 2058) fait connaître le dérivé de carbapénem de formule

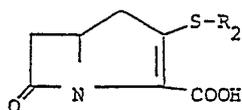


tandis que la demande de brevet britannique N° 1 598 062 rapporte l'isolement du composé de formule

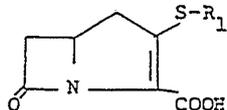


d'un bouillon de fermentation de *Streptomyces*.

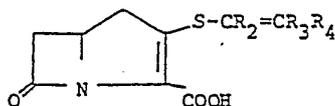
Des carbapénems qui ne sont pas substitués en position 6 ont aussi été synthétisés. Ainsi, le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 210 661 fait connaître des composés de formule



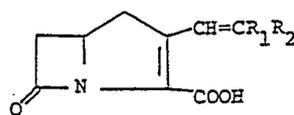
dans laquelle R₂ est un groupe phényle ou phényle substitué, le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 267 177 révèle des composés de formule



dans laquelle R₁ est un groupe pyridyle éventuellement substitué, le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 255 441 fait connaître des composés de formule

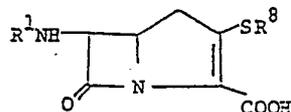


dans laquelle R₂ et R₃ représentent H ou un groupe alkyle et R₄ est un groupe NH-CO_nR₆ dans lequel R₆ est un radical alkyle, phényle ou phényle substitué et n est égal à 1 ou à 2, et le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 282 236 fait connaître des composés de formule

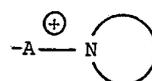


5 dans laquelle R₁ représente H ou un groupe alkyle et R₂ est un groupe CN ou CO₂R₃, R₃ représentant H ou un groupe alkyle, aryle ou aralkyle.

Des carbapénems de formule générale



dans laquelle R¹ représente H ou un groupe acyle et R⁸ représente 15 H ou un groupe, substitué ou non substitué, alkyle, alcényle, alcy-nyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkylcycloalkyle, aryle, aralkyle, aralcényle, aralcynyle, hétéro-aryle, hétéro-aralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle, sont décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 218 463. Aucune mention n'est faite de substituants 20 hétéro-aralkyle R⁸ du type

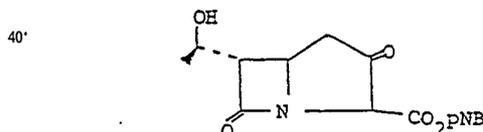


25 où A est un groupe alkylène et



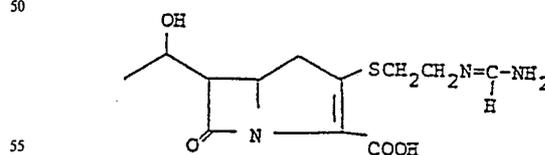
est un hétérocycle aromatique contenant de l'azote quaternisé.

30 La thiénylamine naturelle a la configuration absolue 5R, 6S, 8R. Cet isomère, de même que les sept isomères restants de la thiénylamine, peut être obtenu par synthèse totale comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 234 596. Des procédés de synthèse totale de la thiénylamine sont également décrits, par 35 exemple, dans les brevets des Etats-Unis d'Amérique N° 4 287 123, N° 4 269 772, N° 4 282 148, N° 4 273 709 et N° 4 290 947 et dans la demande de brevet européen N° 7973. Un composé intermédiaire clé, dans les procédés de synthèse décrits, est le composé de formule

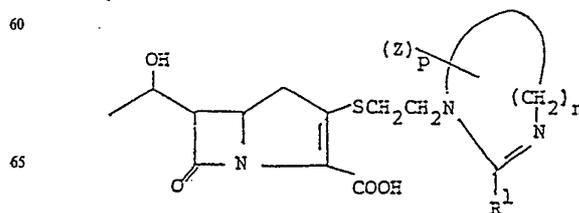


45 dans laquelle pNB représente le groupe p-nitrobenzyle.

Du fait de l'activité biologique exceptionnelle de la thiénylamine, un grand nombre de dérivés ont été préparés et décrits dans la littérature. Parmi ces composés, on mentionne (1) la N-formimidoyl-thiénylamine de formule

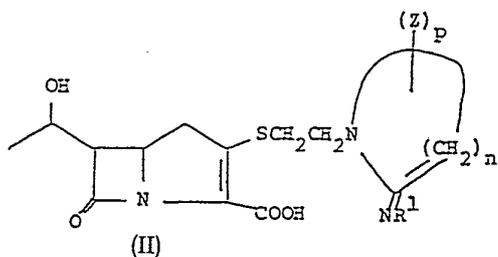


décrite dans la demande de brevet européen N° 6639; (2) des dérivés N-hétérocycliques de thiénylamine de formule

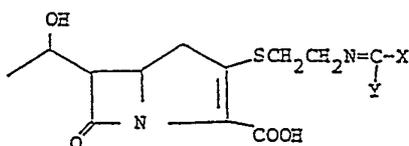


(I)

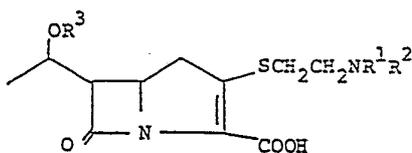
et



dans laquelle le noyau bifonctionnel peut contenir une insaturation cyclique additionnelle; et n est un nombre entier ayant une valeur de 1 à 6; p est égal à 0, 1 ou 2; R^1 représente H, un groupe alkyle ou un groupe aryle; et Z est un groupe imino, oxo, l'hydrogène, un groupe amino ou un groupe alkyle, décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 189 493; (3) des dérivés N-méthyléniques substitués de thiénylamine de formule



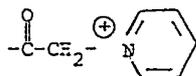
dans laquelle X et Y représentent H, R, OR, SR ou NR^1R^2 où R, substitué ou non substitué, est un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, aralkyle, hétéro-aryle, hétéro-aralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle et R^1 et R^2 représentent H ou R, décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 194 047; (4) des composés de formule



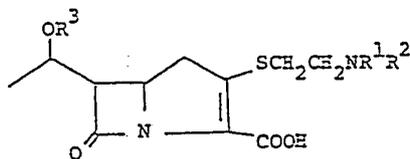
dans laquelle R^3 est un groupe aryle, alkyle, acyle ou aralkyle et R^1 et R^2 sont choisis, indépendamment, entre H et un groupe acyle, comprenant un groupe acyle du type



où R^{11} peut représenter entre autres un groupe alkyle substitué par un groupe ammonium quaternaire, par exemple



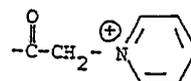
comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 226 870; (5) des composés de formule



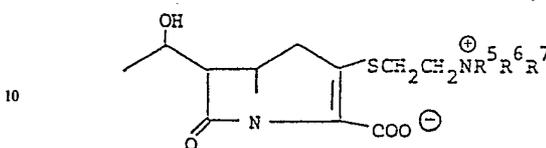
dans laquelle R^3 représente H, un groupe acyle ou un radical hydrocarboné monovalent éventuellement substitué; R^1 est un groupe alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalcénylalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, aralkyle, hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle éventuellement substitué et R^2 est un groupe acyle, comprenant un groupe acyle du type



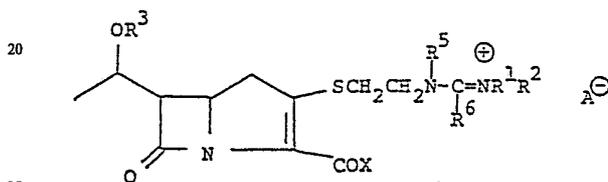
où R est un groupe alkyle substitué par un groupe ammonium quaternaire, par exemple



décrits dans le brevet britannique N° 1 604 276 (voir également le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 235 917); (6) des composés de formule



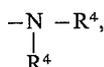
dans laquelle R^5 , R^6 et R^7 sont choisis, indépendamment, entre H et des groupes, substitués ou non substitués: alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalcénylalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, aralkyle, hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle, décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 235 929; (7) des composés de formule



dans laquelle chacune des variables R^1 et R^2 représente, indépendamment l'une de l'autre, un radical du type défini pour R, un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, hydroxyle, alcoyle en C_1 à C_6 , amino, alkylamino en C_1 à C_6 , di-(alkyle en C_1 à C_6)-amino ou tri-(alkyle en C_1 à C_6)-amino, un anion supplémentaire étant présent dans ce dernier cas; ou bien R^1 et R^2 forment ensemble, conjointement avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un résidu hétéro-aryle ou hétérocyclyle monocyclique ou bicyclique substitué ou non substitué à noyau de 4 à 10 atomes dont un ou plusieurs peuvent constituer un hétéro-atome additionnel choisi entre l'oxygène, le soufre et l'azote; R est un groupe cyano ou un groupe, substitué ou non substitué, carbamoyle, carboxyle, (alcoxy en C_1 à C_{10})-carbonyle, alkyl en C_1 à C_{10} , alcényle en C_2 à C_{10} , alcynyle en C_2 à C_{10} , cycloalkyle en C_3 à C_{10} , cycloalkylalkyle en C_4 à C_{12} , cycloalkylalcényle en C_5 à C_{12} , cycloalcényle en C_3 à C_{10} , cycloalcénylalcényle en C_5 à C_{12} , cycloalcénylalkyle en C_4 à C_{12} , aryle en C_6 à C_{10} , aralkyle en C_7 à C_{16} , aralcényle en C_8 à C_{16} , aralcynyle en C_8 à C_{16} ou hétéro-aryle monocyclique ou bicyclique, hétéro-aralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle à noyau de 4 à 10 atomes dont un ou plusieurs représentent un hétéro-atome choisi entre l'oxygène, le soufre et l'azote et où le résidu alkyle du radical hétéro-aryle ou hétérocyclylalkyle contient 1 à 6 atomes de carbone; le ou les substituants de R, R^1 , R^2 ou du noyau formé conjointement par R^1 et R^2 sont du chlore; du brome; de l'iode; du fluor; un groupe azido; alkyle en C_1 à C_4 ; mercapto; sulfo; phosphono; cyanothio ($-\text{SCN}$); nitro; cyano; amino; hydrazino; amino ou hydrazino ayant jusqu'à 3 substituants alkyle en C_1 à C_6 ; hydroxy; alcoxy en C_1 à C_6 ; alkylthio en C_1 à C_6 ; carboxyle; oxo; (alcoxy en C_1 à C_6)-carbonyle; acyloxy en C_2 à C_{10} ; carbamoyle, (alkyle en C_1 à C_4)-carbamoyle ou di-(alkyle en C_1 à C_4)-carbamoyle; R_3 est un atome d'hydrogène, un radical acyle ou un radical du type défini pour R^4 ; R^4 est un radical alkyle en C_1 à C_{10} ; carbonylméthyle substitué; (alcoxy en C_1 à C_6)-alkyle en C_1 à C_6 ; (cycloalcoxy en C_3 à C_6)-alkyle en C_1 à C_6 ; alcanoyloxyalkyle en C_2 à C_{12} ; alkyle en C_1 à C_6 partiellement ou totalement halogéné, dont l'halogène ou les halogènes sont le chlore, le brome ou le fluor; un groupe amino-alkyle; alcényle en C_2 à C_{10} ; alcynyle en C_2 à C_{10} ; acyle; alcoxycarbonylalkyle en C_3 à C_{14} ; dialkylamino-acétoxyalkyle en C_4 à C_{21} ; alcanoylamino-alkyle en C_2 à C_{13} ; aralkyle à radical alkyle en C_1 à C_3 dont le résidu aryle contient 6 à 10 atomes de carbone; hétéro-aralkyle ou hétérocyclylalkyle monocyclique ou bicyclique comprenant 4 à 10 atomes cycliques, 1 à 3 atomes de carbone dans le résidu alkyle et 1 à 4 hétéro-atomes choisis entre les atomes d'oxygène, de soufre et/ou d'azote;

aralkyle ou hétéro-aralkyle substitué sur le noyau, dont le substituant est du chlore, du fluor, du brome, de l'iode ou un radical alkyle en C₁ à C₆; aryle ou aryle substitué sur le noyau contenant 6 à 10 atomes cycliques de carbone et dont tout substituant du noyau est un substituant hydroxy, alkyle en C₁ à C₆, chloro, fluoro ou bromo; aralcoxyalkyle, alkylthioalkyle en C₂ à C₁₂; cycloalkylthioalkyle en C₄ à C₁₂; (acylthio en C₂ à C₁₀)-alkyle en C₁ à C₆; ou phénylalcényle dont le radical alcényle comprend 2 à 6 atomes de carbone; R⁵ est un groupe alkyle en C₁ à C₁₀, alcényle ou alcynyle en C₂ à C₁₀ substitué ou non substitué; cycloalkyle, cycloalcényle, cycloalcénylalkyle ou cycloalkylalkyle substitué et non substitué sur le noyau, ayant 3 à 6 atomes cycliques de carbone et jusqu'à 6 atomes de carbone dans toute chaîne; un groupe aryle en C₆ à C₁₀; aralkyle ayant 6 à 10 atomes cycliques de carbone et 1 à 6 atomes de carbone dans la chaîne alkylique; un groupe hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle monocyclique ou bicyclique contenant 4 à 10 atomes dans le noyau dont un ou plusieurs sont des atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et 1 à 6 atomes de carbone dans la chaîne alkylique; et le ou les substituants du noyau ou de la chaîne sont du chlore, du brome, de l'iode, du fluor, un radical azido, cyano, amino, alkylamino en C₁ à C₆, di-(alkyle en C₁ à C₆)-amino ou tri-(alkyle en C₁ à C₆)-amino, un anion supplémentaire étant présent dans ce dernier cas, un radical hydroxy, alcoxy en C₁ à C₆, (alkyle en C₁ à C₆)-thioalkyle; carboxyle, oxo, (alcoxy en C₁ à C₆)-carbonyle; un radical acyloxy en C₂ à C₁₀; carbamoyle; (alkyl en C₁ à C₄)-carbamoyle; di-(alkyle en C₁ à C₄)-carbamoyle; cyanothio (-SCN) ou nitro; R⁶ est de l'hydrogène ou un radical hydroxy, mercapto, R, -OR, -SR ou NR¹R², où R, R¹ et R² ont les définitions données ci-dessus;

X est un radical hydroxy, mercapto, amino, acyloxy, -OR⁴, -SR⁴, -NHR⁴,

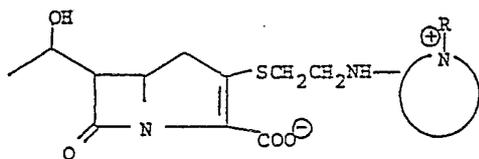


-OM, -OQ ou, lorsque le composé est sous la forme zwitterionique, -O⁻, auquel cas A⁻ est absent;

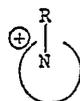
A, lorsque le composé n'est pas sous la forme zwitterionique, est un ion complémentaire;

M est un cation pharmaceutiquement acceptable; et

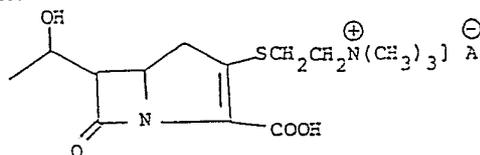
Q est un groupe protecteur tel que défini dans le présent mémoire, ces composés étant décrits dans le brevet britannique N° 1 604 275; et (8) des composés de formule



dans laquelle



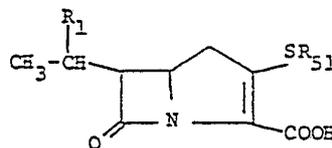
lié à l'atome d'azote d'amine de la thiénamycine, représente un groupe hétérocyclique azoté monocyclique ou polycyclique et R représente H ou un groupe, substitué ou non substitué, alkyle, aryle, alcényle, hétérocyclylalcényle, aralcényle, hétérocyclylalkyle, aralkyle, -NR₂, COOR, CONR₂, -OR ou CN, sont décrits dans la demande de brevet européen N° 21082. Parmi les composés décrits dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4 235 920 figure le composé:



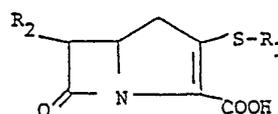
dans lequel A est un anion pharmaceutiquement acceptable. Le dérivé aminé quaternaire mentionné ci-dessus est également décrit

dans *Recent Advances in the Chemistry of β-Lactam Antibiotics*, Royal Society of Chemistry, Londres, 1981, pages 240-254, où son activité antibactérienne moyenne est considérée comme comprise approximativement entre la moitié et les deux tiers de celle de la thiénamycine.

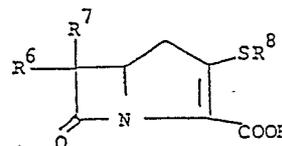
Des dérivés de carbapenem portant une grande variété de substituants en position 6, en plus de ceux qui sont mentionnés ci-dessus, ont également été synthétisés. Ainsi, par exemple, (1) la demande de brevet européen N° 40408 fait connaître des composés de formule



dans laquelle R₁ représente H, un groupe méthyle ou un groupe hydroxyle et R₅₁ est un groupe organique monovalent comprenant, entre autres, un groupe hétérocyclométhyle; (2) la demande de brevet européen N° 8514 révèle des composés de formule



dans laquelle R₁ est un groupe pyrimidinyle éventuellement substitué et R₂ est de l'hydrogène ou un groupe de formule CR₃R₄R₅ dans laquelle R₃ est de l'hydrogène ou un groupe hydroxy, R₄ est de l'hydrogène ou un groupe alkyle et R₅ est de l'hydrogène ou un groupe alkyle, benzyle ou phényle, ou bien R₅ et R₄ forment ensemble un noyau carbocyclique; (3) la demande de brevet européen N° 38869 décrit des composés de formule



dans laquelle R⁶, R⁷ et R⁸ sont choisis, indépendamment, dans le groupe comprenant l'hydrogène, des radicaux substitués et non substitués tels que: alkyle, alcényle et alcynyle ayant 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans les portions alkyliques; aryle tel que phényle; aralkyle, aralcényle et aralcynyle dont la portion aryle est un groupe phényle et la portion aliphatique a 1 à 6 atomes de carbone; hétéro-aryle, hétéro-aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle; et le ou les substituants relatifs aux radicaux mentionnés ci-dessus étant choisis dans le groupe comprenant les suivants:

-X⁻ halogéno (chloro, bromo, fluoro)

-OH hydroxy

-OR¹ alcoxy, aryloxy

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---OCNR}^1\text{R}^2 \end{array}$ carbamoyloxy

$\begin{array}{c} \text{O} \\ || \\ \text{---CNR}^1\text{R}^2 \end{array}$ carbamoyle

-NR¹R² amino

$\begin{array}{c} \text{NR}^1 \\ // \\ \text{---} \\ // \\ \text{NR}^1\text{R}^2 \end{array}$ amidino

R¹

-NO₂ nitro

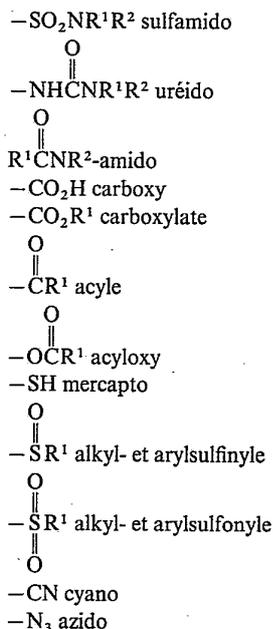
\oplus amino trisubstitué (groupe R¹)

-N(R¹)₃ choisi indépendamment)

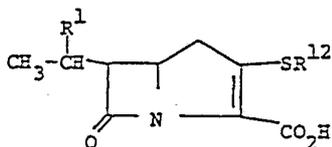
R¹

-C=NOR² oximino

-SR¹ alkyl- et arylthio

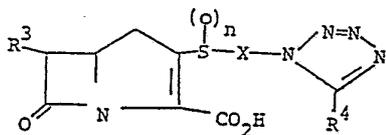


où, par rapport aux substituants mentionnés ci-dessus portés par R^6 , R^7 et R^8 , les groupes R^1 et R^2 sont choisis, indépendamment, entre les substituants suivants: hydrogène, alkyle, alcényle et alcynyle ayant 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans les portions alkyls; aryle, tel que phényle, aralkyle, aralcényle et aralcynyle dont la portion aryle est un groupe phényle et la portion aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; hétéro-aryle, hétéro-aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle et l'hétéro-atome et les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les portions alkyls associées auxdites portions hétérocycliques ont 1 à 6 atomes de carbone (voir également les demandes de brevets européens N^{os} 1627, 1628, 10317, 17992, 37080, 37081 et 37082); (4) la demande de brevet européen N^o 24832 fait connaître des composés de formule



dans laquelle R^1 représente H ou un groupe choisi entre OH, OSO_3H ou un sel ou un ester alkyls en C_1 à C_4 de ce radical, OR^2 , SR^3 , OCOR^2 , OCO_2R^3 ou OCONHR^3 , où R^2 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 ou un groupe benzyle éventuellement substitué et R^3 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 ou un groupe benzyle ou phényle éventuellement substitué et R^{12} est un groupe alkyle en C_1 à C_6 , alcényle en C_2 à C_6 , alcynyle en C_3 à C_6 , dans laquelle la triple liaison n'est pas présente sur l'atome de carbone adjacent à l'atome de soufre, aralkyle, alcanoyloxy en C_1 à C_6 , aralcanoyloxy, aryloxyalcanoyloxy ou arylcarbonyle, l'un quelconque de ces groupes R^{12} étant éventuellement substitué, en tant qu'agents antibactériens.

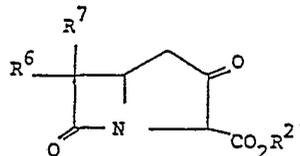
La demande de brevet européen N^o 44 170 décrit des dérivés de carbapenem de formule



dans laquelle R^3 est l'hydrogène ou un groupe organique lié par un atome de carbone au noyau de carbapenem, n est égal à 0 ou à 1, X est un radical hydrocarboné saturé ou non saturé éventuellement

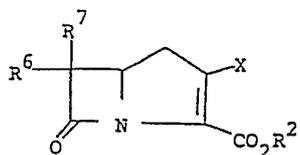
substitué par un radical bromo ou chloro, et R^4 est un groupe alkyle en C_1 à C_6 , alcényle en C_2 à C_6 , aralkyle en C_1 à C_{10} ou aryle, l'un quelconque de ces groupes R^4 étant éventuellement substitué. Toutefois, aucune mention n'est faite de composés dans lesquels le noyau tétrazoliqne soit lié à X par un atome d'azote quaternisé, c'est-à-dire un atome d'azote chargé positivement qui n'est pas lié à un atome d'hydrogène.

La demande de brevet européen N^o 38 869 précitée fait connaître la synthèse des dérivés de carbapenem en passant par des intermédiaires de formule générale



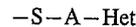
dans laquelle R^6 et R^7 ont les définitions données ci-dessus et $\text{R}^{2'}$ est un groupe aisément éliminable protégeant la fonction carboxyle.

Elle fait également connaître comme composés intermédiaires des composés de formule

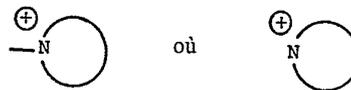


dans laquelle X est défini comme étant un groupe partant.

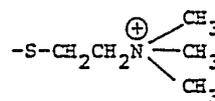
Bien que, comme indiqué ci-dessus, l'art antérieur ait décrit des dérivés de carbapenem portant un substituant en position 2 de formule générale



où A représente un groupe alkylène et Het représente un groupe hétéro-aromatique, il n'existe, pour autant que l'on sache, aucune référence enseignant des carbapenems dans lesquels Het représente un radical de formule



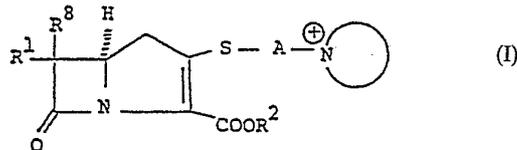
représente un hétérocycle aromatique contenant de l'azote quaternisé lié au carbone d'alkylène ou de cycloalkylène par l'atome d'azote quaternaire. Comme mentionné ci-dessus, le carbapenem portant le substituant



comme substituant en position 2 a également été rapporté.

Malgré de très grands nombres de dérivés de carbapenems décrits dans la littérature, il est encore nécessaire de trouver des carbapenems nouveaux, attendu que des dérivés connus peuvent être améliorés en ce qui concerne leur spectre d'activité, leur puissance, leur stabilité et/ou les effets secondaires toxiques.

La présente invention propose une nouvelle série de dérivés de carbapenem

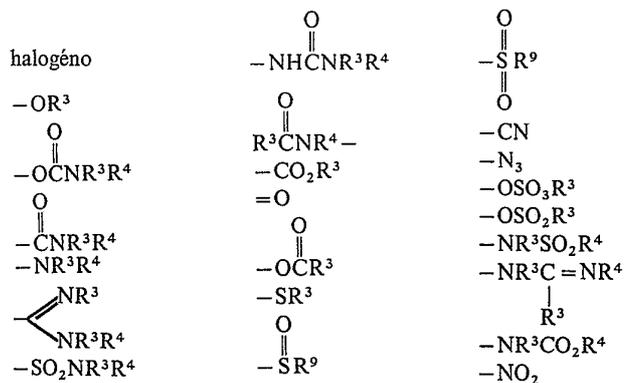


dans laquelle R^8 est l'hydrogène et R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène; des radicaux substitués et non substitués

alkyle, alcényle et alcynyle ayant 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans les portions alkyls; phényle, aralkyle, aralcényle et aralcynyle dont la portion aryle est

un groupe phényle et la portion aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; hétéro-aryle, hétéro-aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les portions alkyle liées auxdites portions hétérocycliques ont 1 à 6 atomes de carbone; le substituant ou les substituants relatifs aux radicaux mentionnés ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant les radicaux suivants:

alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitué par un radical amino, halogéno, hydroxy ou carboxyle

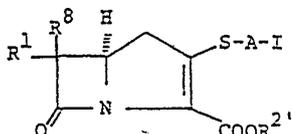


où, relativement aux substituants mentionnés ci-dessus, les groupes R³ et R⁴ sont choisis indépendamment entre l'hydrogène; les radicaux alkyle, alcényle et alcynyle ayant 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle ayant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans les portions alkylques; phényle; aralkyle, aralcényle et aralcynyle où la portion aryle est un groupe phényle et la portion aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéro-aryle, hétéro-aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle où l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les portions alkylques associées auxdites portions hétérocycliques comprennent 1 à 6 atomes de carbone, ou bien R³ et R⁴ peuvent former conjointement avec l'atome d'azote auquel l'un au moins est lié, un noyau hétérocyclique azoté pentagonal ou hexagonal; R⁹ a la définition donnée pour R³, à la différence qu'il ne peut pas être de l'hydrogène; ou bien R¹ et R⁸ forment ensemble un groupe alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène en C₂ à C₁₀ substitué par un radical hydroxy; A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ substitué ou non par un ou plusieurs groupes alkyle en C₁ à C₄; R² est de l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe protégeant la fonction carboxyle, à condition que, lorsque R² est l'hydrogène ou un groupe protecteur, il y ait également un anion complémentaire; et



représente un radical hétérocyclique aromatique monocyclique, bicyclique ou polycyclique substitué ou non substitué contenant au moins un atome d'azote dans le noyau et lié à A par l'intermédiaire d'un atome d'azote cyclique de manière à former un groupe ammonium quaternaire; et leurs sels pharmaceutiquement acceptables. Les composés de formule I sont de puissants agents antibactériens ou des composés intermédiaires utiles à la préparation de ces agents.

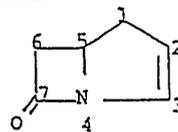
L'invention propose également de nouveaux composés de départ de formule



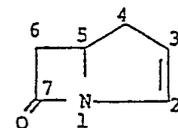
dans laquelle R² est un groupe classique aisément éliminable protégeant la fonction carboxyle et R¹, R⁸ et A ont les définitions données ci-dessus comme moyen pour la mise en œuvre du procédé de l'invention défini dans la revendication 17.

La présente invention couvre également des procédés de préparation des nouveaux dérivés de carbapenem décrits ci-dessus et des compositions pharmaceutiques qui contiennent les dérivés de carbapenem biologiquement actifs conjointement avec des supports ou des diluants pharmaceutiquement acceptables.

Les nouveaux composés de formule générale I ci-dessus contiennent le noyau carbapenem



et ils peuvent, par conséquent, être qualifiés de dérivés d'acide 1-carba-2-penem-3-carboxylique. A titre de variante, les composés peuvent être considérés comme ayant la structure de base



et on peut les appeler dérivés d'acide 7-oxo-1-azabicyclo-(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylique. Bien que la présente invention couvre les composés dans lesquels la stéréochimie relative des protons en positions 5, 6 correspond à la configuration *cis* de même qu'à la configuration *trans*, les composés préconisés ont la stéréochimie 5R,6S (*trans*) comme dans le cas de la thiénamycine.

Les composés de formule I peuvent ne pas être substitués en position 6 ou bien ils peuvent être substitués par des groupes substituants déjà mentionnés à propos d'autres dérivés de carbapenem. Plus particulièrement, R⁸ peut être de l'hydrogène et R¹ peut être de l'hydrogène ou un substituant non-hydrogène mentionné, par exemple, dans la demande de brevet européen N° 38869 (voir définition de R₆). A titre de variante, R⁸ et R¹, pris conjointement, peuvent former un groupe alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène en C₂ à C₁₀ substitué par un radical hydroxy.

On donne ci-après de plus amples détails sur les définitions de R¹ et de R⁸:

(a) Les groupes aliphatiques «alkyle», «alcényle» et «alcynyle» peuvent être des groupes à chaîne droite ou à chaîne ramifiée ayant 1 à 10 atomes de carbone; il s'agit avantagement de groupes ayant 1 à 6 et notamment 1 à 4 atomes de carbone; lorsqu'il fait partie d'un autre substituant, comme, par exemple dans cycloalkylalkyle ou hétéro-aralkyle ou aralcényle, le groupe alkyle, alcényle ou alcynyle renferme 1 à 6 et notamment 1 à 4 atomes de carbone.

(b) Le terme «hétéro-aryle» s'adresse à des groupes hétérocycliques aromatiques mono-, bi- et polycycliques contenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre; on apprécie des noyaux hétérocycliques pentagonaux ou hexagonaux tels que thiénylène, furylène, thiazolyle, oxadiazolyle, triazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, tétrazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrrolylène, pyrazolyle, etc.

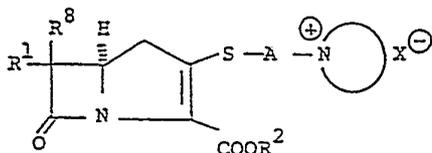
(c) Le terme «hétérocyclyle» désigne des groupes hétérocycliques non aromatiques saturés ou insaturés monocycliques, bicycliques et polycycliques contenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre; on apprécie des noyaux hétérocycliques pentagonaux ou hexagonaux tels que morpholinyle, pipérazinyle, pipéridyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle, imidazolynyle, imidazolidinyle, pyrrolinyle, pyrrolidinyle, etc.

(d) «halogéno» désigne les radicaux chloro, bromo, fluoro et iodo et notamment le radical chloro ou bromo.

(II) L'expression «groupe protégeant la fonction carboxyle» désigne un groupe classique aisément éliminable protégeant la fonction carboxyle qui est de préférence un groupe ester connu qui a été utilisé pour protéger un groupe carboxyle pendant les étapes réactionnelles

chimiques décrites ci-dessous et qui peut être éliminé éventuellement par des procédés qui n'entraînent aucune destruction notable de la portion restante de la molécule, par exemple par hydrolyse chimique ou enzymatique, par traitement avec des réducteurs chimiques dans des conditions douces, par irradiation avec la lumière ultraviolette ou par hydrogénation catalytique. Des exemples de ces groupes ester protecteurs comprennent les groupes benzhydryle, p-nitrobenzyle, 2-naphtylméthyle, allyle, benzyle, trichloréthyle, silyle tel que triméthylsilyle, phénacyle, p-méthoxybenzyle, acétonyle, o-nitrobenzyle, 4-pyridylméthyle et alkyle en C₁ à C₆ tel que méthyle, éthyle ou tertio-butyle. Parmi ces groupes protecteurs, on compte ceux qui sont hydrolysés dans des conditions physiologiques telles que des groupes pivaloxyéthyle, acétoxyéthyle, phtalidyle, indanyle et méthoxyéthyle. Des groupes particulièrement avantageux pour protéger la fonction carboxyle sont le groupe p-nitrobenzyle, qui peut être aisément éliminé par hydrogénolyse catalytique, et le groupe allyle qui peut être éliminé par réaction catalysée par Pd(PØ₃)₄.

Les sels pharmaceutiquement acceptables mentionnés ci-dessus comprennent les sels d'addition d'acides non toxiques, par exemple les sels formés avec des acides minéraux tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, phosphorique, sulfurique, etc., et les sels formés avec des acides organiques tels que les acides maléique, acétique, citrique, succinique, benzoïque, tartrique, fumarique, mandélique, ascorbique, lactique, gluconique et malique. Des composés de formule I sous la forme de sels d'addition d'acides peuvent être représentés par la formule



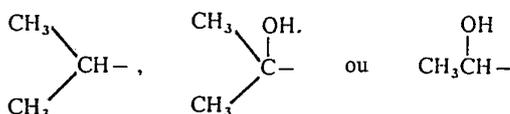
dans laquelle R² représente H ou un groupe protecteur et X[⊖] représente l'anion de l'acide. L'anion complémentaire X[⊖] peut être choisi de manière à former des sels pharmaceutiquement acceptables pour l'administration thérapeutique mais, dans le cas de composés intermédiaires de formule I, X[⊖] peut aussi être un anion toxique. Dans un tel cas, l'ion peut être éliminé ensuite ou remplacé par un anion pharmaceutiquement acceptable pour former un produit final actif à usage thérapeutique. Lorsque des groupes acides ou basiques sont présents dans le groupe R¹ ou sur le radical



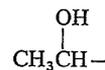
la présente invention peut aussi couvrir des sels de bases ou d'acides convenables de ces groupes fonctionnels, par exemple des sels d'addition d'acides dans le cas d'un groupe basique et des sels métalliques (par exemple de sodium, potassium, calcium et aluminium), le sel d'ammonium et des sels formés avec des amines non toxiques (par exemple des trialkylamines, la procaïne, la dibenzylamine, la 1-éphénamine, la N-benzyl-β-phénéthylamine, la N,N'-dibenzyléthylènediamine, etc.) dans le cas d'un groupe acide.

Des composés de formule I dans laquelle R² est l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe ester physiologiquement hydrolysable, de même que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont utiles comme agents antibactériens. Les composés restants de formule I sont des composés intermédiaires intéressants qui peuvent être convertis en les composés biologiquement actifs mentionnés ci-dessus.

Une forme de réalisation appréciée de la présente invention comprend des composés de formule I dans laquelle R⁸ est l'hydrogène et R¹ est l'hydrogène; un groupe CH₃CH₂-,

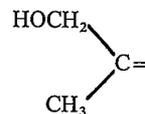


Parmi cette sous-classe, les composés préconisés sont ceux dans lesquels R¹ représente

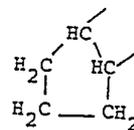


les composés les plus avantageux ayant la configuration absolue 5R, 6S, 8R.

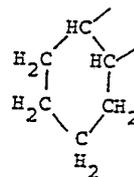
Une autre forme de réalisation appréciée comprend des composés de formule I, dans laquelle R¹ et R⁸ forment, conjointement, un radical alkylidène de formule



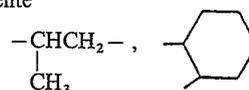
Le substituant alkylène ou cycloalkylène A dans les composés de formule I peut être un groupe alkylène en C₂ à C₆ (à chaîne droite) éventuellement substitué par un ou plusieurs (de préférence 1 ou 2) groupes alkyle en C₁ à C₄, ou bien il peut s'agir d'un groupe cyclopentylène ou cyclohexylène. Le substituant alkylène A est avantageusement un substituant alkylène à chaîne droite ou à chaîne ramifiée ayant 2 à 6 atomes de carbone. Un substituant cycloalkylène A est avantageusement un substituant cyclopentylène de formule



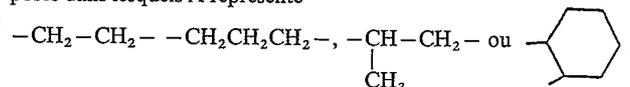
ou cyclohexylène de formule



Une forme de réalisation appréciée comprend les composés dans lesquels A représente



ou -(CH₂)_n-, formule dans laquelle n a la valeur 2, 3 ou 4, et une forme de réalisation particulièrement appréciée comprend les composés dans lesquels A représente



Le substituant



dans la formule I peut être un radical hétéro-aryle monocyclique, bicyclique ou polycyclique substitué ou non substitué contenant au moins un atome d'azote dans le noyau et lié à A par un atome d'azote du noyau, en formant ainsi un groupe ammonium quaternaire. Le radical hétéro-aryle peut être substitué, le cas échéant, par des substituants tels que des radicaux alkyle en C₁ à C₄, alkyle en C₁ à C₄ substitués par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno, cycloalkyle en C₃ à C₆, alcoxy en C₁ à C₄, alkylthio en C₁ à C₄, amino, alkylamino en C₁ à C₄, di-(alkyle en C₁ à C₄)-amino, halogéno, alcanoylamino en C₁ à C₄, alcanoyloxy en C₁ à C₄, carboxy,



(alkyle en C₁ à C₄), hydroxy, amidino, guanidino, trifluorométhyle, phényle, phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C₁ à C₄ ou alcoxy en C₁ à C₄, hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les

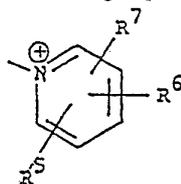
hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique liée à l'hétéro-aralkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone.

Le radical hétéro-aryle lié au substituant A est avantageusement un radical hétérocyclique aromatique pentagonal ou hexagonal contenant un atome d'azote quaternisé (qui est en liaison directe avec un atome de carbone du radical alkylène ou cycloalkylène) et, le cas échéant, un ou plusieurs autres hétéro-atomes choisis entre l'oxygène, l'azote et le soufre. Bien que, en général, tout radical hétéro-aryle lié au substituant A par un atome d'azote quaternisé se montre apte à produire des dérivés de carbapenem biologiquement actifs, une forme de réalisation appréciée comprend des composés de formule I dans laquelle



représente un radical choisi dans le groupe des radicaux suivants:

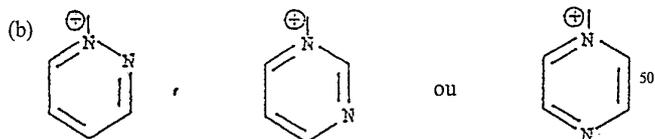
(a)



où R^5 , R^6 et R^7 sont choisis, indépendamment, entre l'hydrogène; un groupe alkyle en C_1 à C_4 ; alkyle en C_1 à C_4 substitué par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C_3 à C_6 ; alcoxy en C_1 à C_4 ; alkylthio en C_1 à C_4 ; amino; alkylamino en C_1 à C_4 ; di-(alkyle en C_1 à C_4)-amino; halogéno; alcanoylamino en C_1 à C_4 ; alcanoyloxy en C_1 à C_4 ; carboxy;



(alkyle en C_1 à C_4); hydroxy, amidino, guanidino; trifluorométhyle; phényle; phényle substitué par un, deux ou trois groupes amino; halogéno; hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C_1 à C_4 ou alcoxy en C_1 à C_4 ; et hétéro-aryle et hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique liée à ladite portion hétéro-aralkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone; ou bien deux des variables R^5 , R^6 et R^7 peuvent former, conjointement, un noyau carbocyclique saturé condensé, un noyau carbocyclique aromatique condensé, un noyau hétérocyclique saturé condensé ou un noyau hétéro-aromatique condensé;

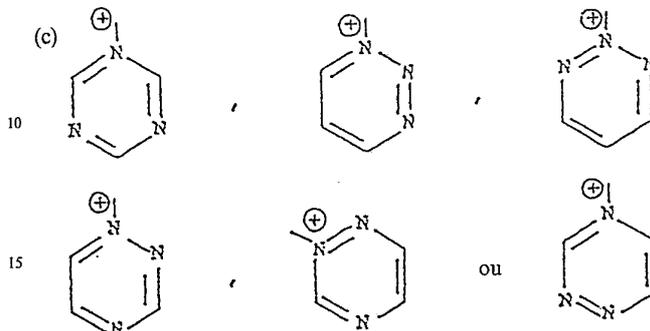


éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis, indépendamment, entre des radicaux alkyle en C_1 à C_4 ; alkyle en C_1 à C_4 substitués par un substituant hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C_3 à C_6 ; alcoxy en C_1 à C_4 ; alkylthio en C_1 à C_4 ; amino; alkylamino en C_1 à C_4 ; di-(alkyle en C_1 à C_4)-amino; halogéno; alcanoylamino en C_1 à C_4 ; alcanoyloxy en C_1 à C_4 ; carboxy;



(alkyle en C_1 à C_4); hydroxy, amidino; guanidino; trifluorométhyle; phényle; phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C_1 à C_4 ou alcoxy en C_1 à C_4 ; et hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-

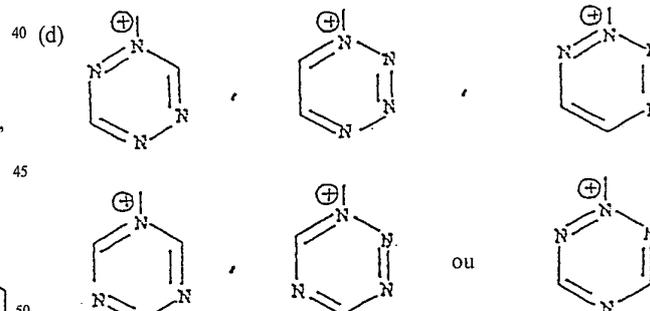
dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique liée à ladite portion hétéro-aralkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone, ou substitué, le cas échéant, de manière à former un noyau carbocyclique ou hétérocyclique condensé;



éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis, indépendamment, entre des radicaux alkyle en C_1 à C_4 ; alkyle en C_1 à C_4 substitués par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C_3 à C_6 ; alcoxy en C_1 à C_4 ; alkylthio en C_1 à C_4 ; amino; alkylamino en C_1 à C_4 ; di-(alkyle en C_1 à C_4)-amino; halogéno; alcanoylamino en C_1 à C_4 ; alcanoyloxy en C_1 à C_4 ; carboxy;



(alkyle en C_1 à C_4); hydroxy; amidino, guanidino; trifluorométhyle; phényle; phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C_1 à C_4 ou alcoxy en C_1 à C_4 ; et hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique liée à la portion hétéro-aralkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone, ou substitué éventuellement de manière à former un noyau carbocyclique ou hétérocyclique condensé;

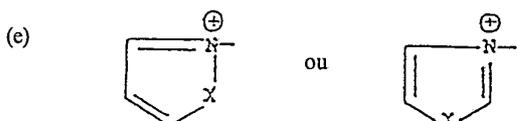


éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis, indépendamment, entre des radicaux alkyle en C_1 à C_4 ; alkyle en C_1 à C_4 substitués par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C_3 à C_6 ; alcoxy en C_1 à C_4 ; alkylthio en C_1 à C_4 ; amino; alkylamino en C_1 à C_4 ; di-(alkyle en C_1 à C_4)-amino; halogéno; alcanoylamino en C_1 à C_4 ; alcanoyloxy en C_1 à C_4 ; carboxy;



(alkyle en C_1 à C_4); hydroxy; amidino; guanidino; trifluorométhyle; phényle; phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C_1 à C_4 ou alcoxy en C_1 à C_4 ; et hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique liée à ladite

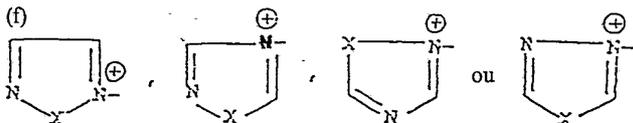
portion hétéro-aralkylique comprend 1 à 6 atomes de carbone, ou substitué, le cas échéant, de manière à former un noyau carbocyclique ou hétérocyclique condensé;



où X représente O, S ou NR, la variable R étant un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou phényle, ledit radical étant éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis, indépendamment, entre des radicaux alkyle en C₁ à C₄; alkyle en C₁ à C₄ substitués par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C₃ à C₆; alcoxy en C₁ à C₄; alkylthio en C₁ à C₄; amino; alkylamino en C₁ à C₄; di-(alkyle en C₁ à C₄)-amino; halogéno; alcanoylamino en C₁ à C₄; alcanoyloxy en C₁ à C₄; carboxy;



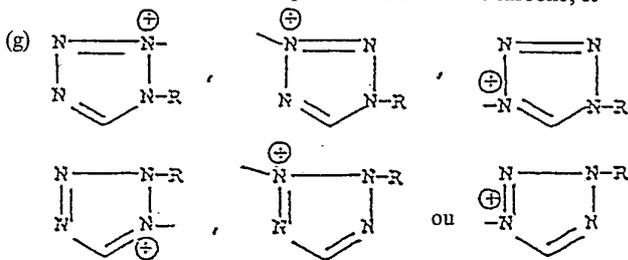
(alkyle en C₁ à C₄); hydroxy, amidino; guanidino; trifluorométhyle; phényle; phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C₁ à C₄ ou alcoxy en C₁ à C₄; et hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique associée à la portion hétéro-aralkylique comprend 1 à 6 atomes de carbone, ou éventuellement substitué de manière à former un noyau carbocyclique ou hétérocyclique condensé;



où X représente O, S ou NR, la variable R étant un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou phényle, ledit radical étant éventuellement substitué sur un atome de carbone par un ou plusieurs substituants choisis, indépendamment, entre des radicaux alkyle en C₁ à C₄; alkyle en C₁ à C₄ substitués par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloalkyle en C₃ à C₆; alcoxy en C₁ à C₄; alkylthio en C₁ à C₄; amino; alkylamino en C₁ à C₄; di-(alkyle en C₁ à C₄)-amino; halogéno; alcanoylamino en C₁ à C₄; alcanoyloxy en C₁ à C₄; carboxy;



(alkyle en C₁ à C₄); hydroxy, amidino, guanidino; trifluorométhyle; phényle; phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C₁ à C₄ ou alcoxy en C₁ à C₄; et hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 6 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique liée à ladite portion hétéro-aralkylique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et



où R est un groupe alkyle en C₁ à C₄ ou phényle, ledit radical étant éventuellement substitué sur l'atome de carbone par un substituant choisi entre des groupes alkyle en C₁ à C₄; alkyle en C₁ à C₄ substitués par un radical hydroxy, amino, carboxy ou halogéno; cycloal-

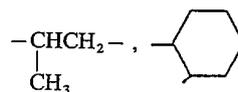
kyle en C₃ à C₆; alcoxy en C₁ à C₄; alkylthio en C₁ à C₄; amino; alkylamino en C₁ à C₄; di-(alkyle en C₁ à C₄)-amino; alcanoylamino en C₁ à C₄; carboxy;

5

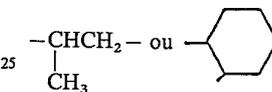


(alkyle en C₁ à C₄); hydroxy; amidino; guanidino; trifluorométhyle; phényle; phényle substitué par un, deux ou trois radicaux amino, halogéno, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle en C₁ à C₄ ou alcoxy en C₁ à C₄; et hétéro-aryle ou hétéro-aralkyle dont l'hétéro-atome ou les hétéro-atomes des portions hétérocycliques mentionnées ci-dessus sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la portion alkylique liée à ladite portion hétéro-alkylique comprend 1 à 6 atomes de carbone.

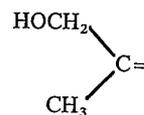
15 Dans la sous-classe indiquée ci-dessus, les composés appréciés sont ceux dans lesquels A représente



ou $-(\text{CH}_2)_n-$, l'indice n étant égal à 2, 3 ou 4, notamment ceux dans lesquels A représente $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

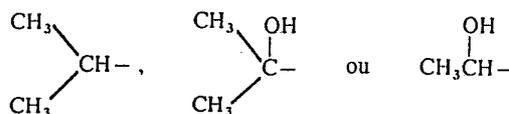


et (a) R¹ et R⁸ représentent, conjointement un groupe

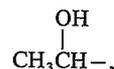


ou bien (b) R⁸ est l'hydrogène et R¹ représente l'hydrogène ou un groupe CH_3CH_2- ,

35



40 On apprécie particulièrement les composés dans lesquels R⁸ est l'hydrogène et R¹ est un groupe



45 notamment les composés qui ont la configuration absolue 5R, 6S, 8R.

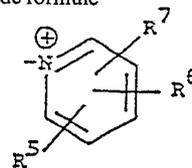
Une forme de réalisation particulièrement appréciée de la présente invention comprend des composés de formule I dans laquelle

50



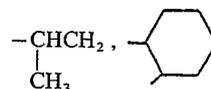
représente un radical de formule

55

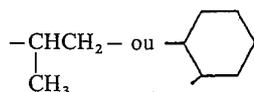


60 dans laquelle R⁵, R⁶ et R⁷ sont choisis, indépendamment, dans le groupe comprenant l'hydrogène, un groupe alkyle en C₁ à C₄, alcoxy en C₁ à C₄, alkyle en C₁ à C₄ substitué par un groupe hydroxy, alkylthio en C₁ à C₄, amino, carboxy et carbamoyle. Dans cette sous-classe, les composés préconisés sont ceux dans lesquels A

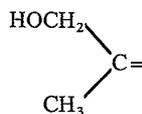
65 représente



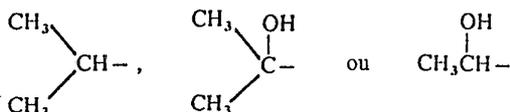
ou $-(CH_2)_n-$, l'indice n étant égal à 2, 3 ou 4, notamment ceux dans lesquels A représente $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$,



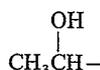
et (a) R^1 et R^8 représentent, conjointement, un radical



ou bien (b) R^8 est l'hydrogène et R^1 représente l'hydrogène ou un groupe CH_3CH_2- ,

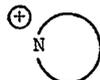


On apprécie particulièrement les composés dans lesquels R^8 est l'hydrogène et R^1 est un groupe

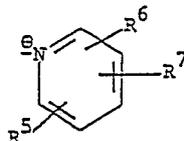


notamment les composés qui ont la configuration absolue 5R, 6S, 8R.

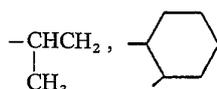
Une autre forme de réalisation appréciée comprend les composés de formule I dans laquelle



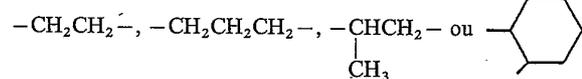
représente un radical de formule



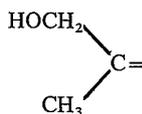
dans laquelle R^5 , R^6 et R^7 sont choisis, indépendamment, dans le groupe comprenant l'hydrogène, les radicaux alkyle en C_1 à C_4 , alcoxy en C_1 à C_4 , alkyle en C_1 à C_4 substitués par un groupe hydroxy, alkylthio en C_1 à C_4 et amino. Dans cette sous-classe, les composés appréciés sont ceux dans lesquels A est un groupe



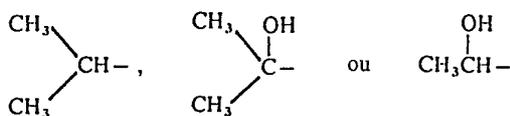
ou $-(CH_2)_n-$, où n est égal à 2, 3 ou 4, notamment ceux dans lesquels A est un groupe



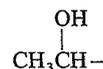
et (a) R^1 et R^8 représentent, conjointement, un groupe de formule



ou bien (b) R^8 est l'hydrogène et R^1 représente l'hydrogène ou un groupe



On apprécie particulièrement les composés dans lesquels R^8 est l'hydrogène et R^1 est un groupe

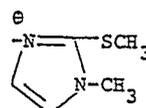


notamment les composés qui ont la configuration obtenue 5R, 6S, 8R.

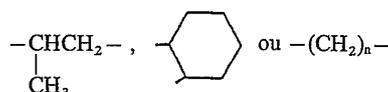
Une autre forme de réalisation appréciée de la présente invention comprend des composés de formule I dans laquelle



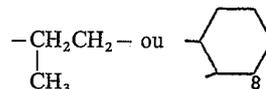
représente un radical de formule



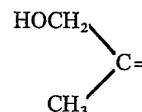
Dans cette sous-classe, les composés appréciés sont ceux dans lesquels A représente



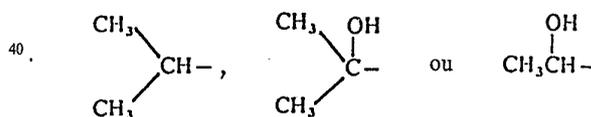
où l'indice n est égal à 2, 3 ou 4, notamment ceux dans lesquels A est un groupe $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$,



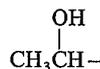
et (a) R^1 et R^8 représentent, conjointement, un groupe de formule



ou bien (b) R^8 est l'hydrogène et R^1 représente l'hydrogène ou un groupe CH_3-CH_2- ,



On apprécie particulièrement les composés dans lesquels R^8 est l'hydrogène et R^1 est un groupe

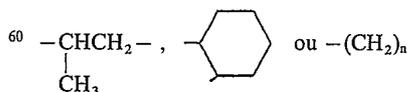


notamment les composés qui ont la configuration absolue 5R, 6S, 8R.

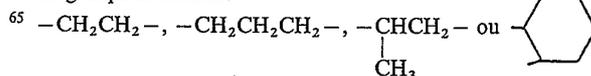
Une autre forme de réalisation appréciée de la présente invention comprend les composés de formule I dans laquelle



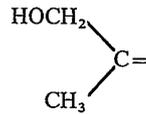
représente un radical pyridinium. Dans cette sous-classe, les composés préférés sont ceux dans lesquels A représente



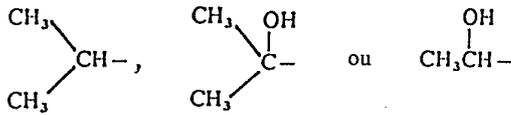
où l'indice n est égal à 2, 3 ou 4, notamment ceux dans lesquels A est un groupe de formule



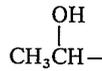
et (a) R^1 et R^8 représentent, conjointement, un groupe de formule



ou bien (b) R⁸ est l'hydrogène et R¹ représente l'hydrogène ou un groupe de formule

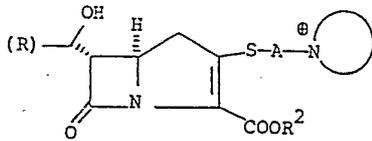


On apprécie particulièrement les composés dans lesquels R⁸ est l'hydrogène et R¹ représente

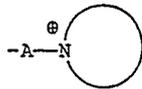


les composés ayant avantageusement la configuration absolue 5R, 6S, 8R.

Les formes de réalisation de la présente invention que l'on apprécie le plus comprennent les composés de formule



dans laquelle



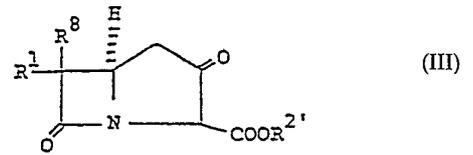
représente

- (1)
 - (2)
 - (3)
 - (4)
 - (5)
 - (6)
 - (7)
 - (8)
 - (9)
 - (10)
 - (11)
 - (12)
 - (13)
 - (14)
- Diastéro-isomères R ou S
- (15) Diastéro-isomères R,R ou S,S au niveau des deux atomes asymétriques de C du noyau cyclohexyle

et R₂ est l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe classique aisément éliminable protégeant la fonction carboxyle, sous réserve que, lorsque R₂ est l'hydrogène ou un groupe protecteur, il y ait éga-

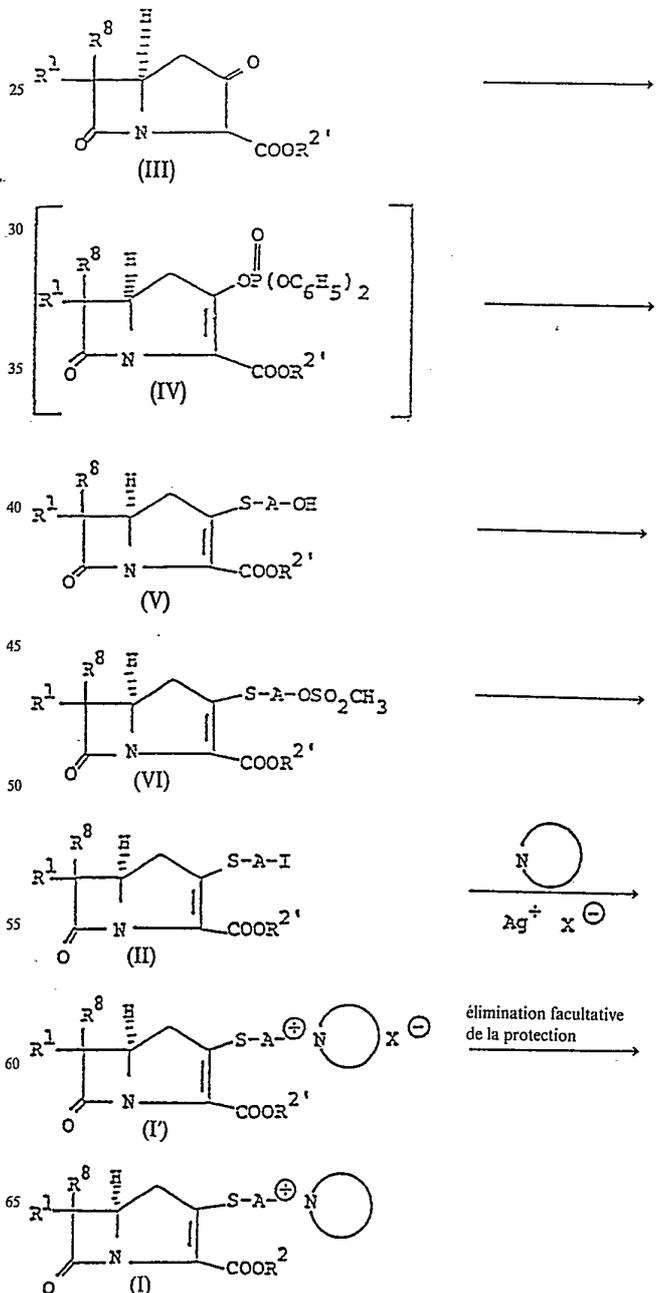
lement un anion complémentaire, et leurs sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables.

Les dérivés de carbapenem de formule générale I sont préparés à partir de matières de départ de formule



dans laquelle R¹ et R⁸ ont les définitions données ci-dessus et R^{2'} représente des groupes classiques aisément éliminables protégeant la fonction carboxyle. Des composés de formule III ont été décrits, par exemple, dans la demande de brevet européen N° 38 869 (composé N° 7) et on peut les préparer par les procédés généraux décrits dans cette demande.

Un procédé de préparation de composés I à partir de composants de départ III peut être résumé par le schéma réactionnel suivant:



Considérant dans les détails le procédé indiqué ci-dessus, la matière de départ III est amenée à réagir dans un solvant organique inerte tel que le chlorure de méthylène, l'acétonitrile ou le diméthylformamide avec une quantité à peu près équimolaire de chlorophosphate de diphenyle en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine, la 4-diméthylaminopyridine ou une base similaire pour obtenir le composé intermédiaire IV. L'acylation en vue de fixer le groupe partant diphénylphosphoryloxy dans la position 2 du composé intermédiaire III est avantageusement effectuée à une température d'environ -20 à $+40^{\circ}\text{C}$, notamment à environ 0°C . Le composé intermédiaire IV peut être isolé éventuellement, mais on l'utilise avantageusement dans l'étape suivante sans isolement ni purification.

Le composé intermédiaire IV est ensuite converti en composé intermédiaire V par une réaction classique de déplacement. Ainsi, on peut faire réagir le composé IV avec une quantité à peu près équimolaire d'un mercaptan de formule



dans laquelle A représente un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C_2 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyle en C_1 à C_4 dans un solvant organique inerte tel que le dioxanne, le diméthylformamide, le diméthylsulfoxyde ou l'acétonitrile et en présence d'une base telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine, le bicarbonate de sodium, le carbonate de potassium ou la diméthylaminopyridine. La température de déplacement n'est pas déterminante, mais un intervalle avantageux de température va d'environ -40 à 25°C . La réaction est conduite le plus avantageusement avec refroidissement, par exemple à environ 0°C .

Le composé intermédiaire V est ensuite acylé avec le chlorure de méthanesulfonyle ou un équivalent acylant fonctionnel de ce composé, tel que l'anhydride d'acide méthanesulfonique, dans un solvant organique inerte et en présence d'une base pour fixer le groupe partant méthanesulfonyloxy du composé intermédiaire VI. L'acylation est conduite dans un solvant organique inerte tel que le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène, l'acétonitrile ou le diméthylformamide et en présence d'une base convenable telle que la diisopropyléthylamine, la triéthylamine, la 4-diméthylaminopyridine, etc. On peut conduire la réaction dans une large plage de températures, par exemple de -40 à $+40^{\circ}\text{C}$, mais on la conduit très avantageusement en refroidissant, par exemple, à une température d'environ -30 à -40°C .

Le composé intermédiaire VI est ensuite soumis à une réaction de déplacement de manière à introduire dans le composé intermédiaire II le groupe iodo partant. Ce groupe particulier s'est montré apte à faciliter grandement la préparation des dérivés de carbapenem de formule I constituant les produits désirés. Les composés intermédiaires nouveaux de formule générale II constituent par conséquent une forme de réalisation appréciée de la présente invention.

Le déplacement du groupe méthanesulfonyloxy partant est effectué par réaction du composé intermédiaire VI avec une source d'ions iode dans un solvant organique inerte tel que l'acétone, le diméthylformamide ou le diméthylsulfoxyde. On peut utiliser tout composé qui s'ionise dans le solvant utilisé pour produire des ions iode, par exemple un iode de métal alcalin tel que NaI ou KI. La température de déplacement n'est pas déterminante, mais des températures égales ou supérieures à la température ambiante sont très avantageuses pour l'accomplissement de la réaction en une période raisonnable. La source d'ions iode est utilisée en une quantité choisie de manière qu'il y ait approximativement un équivalent ou un excès d'ions iode par rapport au composé intermédiaire VI.

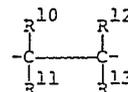
La préparation des dérivés de carbapenem désirés de formule I est effectuée par un déplacement du nucléophile du groupe iodo partant du composé intermédiaire II par le nucléophile hétéroaromatique azoté désiré



On fait réagir le composé intermédiaire II avec au moins un équivalent, de préférence un excès, du réactif hétéro-arylique désiré dans un solvant organique inerte et en présence d'ion argent. Des solvants organiques inertes convenables comprennent, par exemple, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le chlorure de méthylène, le diglyme, le diméthoxyéthane, etc. On peut utiliser comme source d'ion argent tout composé d'argent qui s'ionise notablement dans le solvant pour donner des ions argent et un anion inerte, par exemple l' AgClO_4 . En général, on préfère utiliser une quantité approximativement équivalente (par rapport au composé intermédiaire II) d'ion argent pour faciliter le déplacement. On peut conduire la réaction dans une large plage de températures, par exemple d'environ -25 à environ $+25^{\circ}\text{C}$, mais on la conduit le plus avantageusement à une température de l'ordre de 0°C . Le composé intermédiaire I' est associé à un anion complémentaire (dérivé du sel d'argent utilisé) qui peut, à ce stade, être substitué par un anion complémentaire différent, par exemple un anion qui est pharmaceutiquement acceptable, par des procédés classiques. A titre de variante, l'ion complémentaire peut être éliminé ensuite pendant l'opération d'élimination de la protection.

L'opération d'élimination de la protection, destinée à enlever le groupe R^2 protégeant la fonction carboxyle du composé intermédiaire I', est effectuée par des procédés classiques tels que solvolysse, réduction chimique ou hydrogénation. Lorsqu'on utilise un groupe protecteur tel qu'un groupe p-nitrobenzyle, benzyle, benzhydryle ou 2-naphtylméthyle qui peut être éliminé par hydrogénation catalytique, le composé intermédiaire I' dans un solvant convenable tel qu'un mélange dioxanne-eau-éthanol, tétrahydrofuranne-monohydrogénophosphate dipotassique aqueux-isopropanol ou un solvant similaire, peut être traité sous une pression d'hydrogène de 0,1 à 0,4 MPa en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que le palladium fixé sur du charbon, l'hydroxyde de palladium, l'oxyde de platine, etc., à une température de 0 à 50°C pendant une période d'environ 0,24 à 4 heures. Lorsque R^2 est un groupe tel qu'o-nitrobenzyle, la photolyse peut aussi être utilisée pour éliminer la protection. Des groupes protecteurs tels que le groupe 2,2,2-trichloréthyle peuvent être éliminés par réduction par le zinc dans des conditions douces. Le groupe allyle protecteur peut être éliminé avec un catalyseur comprenant un mélange d'un composé de palladium et de triphénylphosphine dans un solvant aprotique tel que le tétrahydrofuranne, l'éther diéthylique ou le chlorure de méthylène. De même, d'autres groupes classiques protégeant la fonction carboxyle peuvent être éliminés par des procédés connus de l'homme de l'art. Enfin, comme mentionné ci-dessus, des composés de formule I' dans laquelle R^2 est un ester physiologiquement hydrolysable tel que le groupe acétoxyméthyle, phtalyle, indanyle, pivaloyloxyméthyle, méthoxyméthyle, etc., peuvent être administrés directement à l'hôte sans élimination de la protection, attendu que ces esters sont hydrolysés in vivo dans des conditions physiologiques.

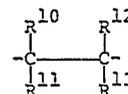
Bien que le procédé décrit ci-dessus convienne à la préparation des composés de la présente invention, un chercheur a mis au point un procédé nouveau qui peut être utilisé pour préparer des composés de formule I dans laquelle le substituant A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou un groupe de formule



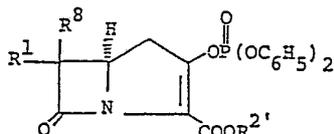
dans laquelle R^{10} , R^{11} , R^{12} et R^{13} représentent chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 . Ce procédé constitue le procédé de choix pour la préparation de la classe de composés mentionnés ci-dessus.

L'autre procédé de préparation de composés de formule I dans laquelle A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou un

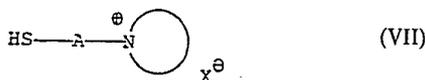
groupe de formule



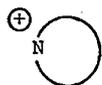
dans laquelle R^{10} , R^{11} , R^{12} et R^{13} représentent chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , consiste à faire réagir un composé intermédiaire de formule



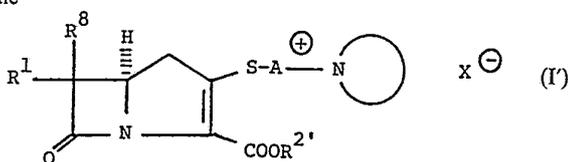
dans laquelle R^1 et R^8 ont les définitions données pour les composés de formule I et $R^{2'}$ est un groupe classique aisément éliminable protégeant la fonction carboxyle, avec un thiol de formule



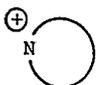
dans laquelle A est



ont les définitions données ci-dessus à propos des composés de formule I et X^\ominus est un anion complémentaire, dans un solvant inerte et en présence d'une base, pour obtenir le produit de carbapenem de formule



dans laquelle R^1 , R^8 , $R^{2'}$, A,



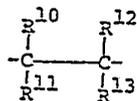
et X^\ominus ont les définitions données ci-dessus et, le cas échéant, à éliminer le groupe $R^{2'}$ protégeant la fonction carboxyle pour obtenir le composé sans protection correspondant de formule I, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Dans le procédé indiqué ci-dessus en variante, on utilise le composé intermédiaire IV qui peut être préparé comme décrit ci-dessus à propos du procédé général de synthèse. Le composé intermédiaire IV est en général préparé in situ à partir du composé intermédiaire III et il est utilisé sans isolement ni purification.

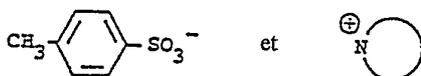
Dans le procédé indiqué en variante, le composé intermédiaire de carbapenem IV est amené à réagir avec un aminothiols quaternaire de formule



dans laquelle A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou un groupe de formule



dans laquelle R^{10} , R^{11} , R^{12} et R^{13} représentent, chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , X^\ominus est un anion complémentaire associé à un acide fort tel que Cl^- , Br^- , $CH_3SO_3^-$ ou



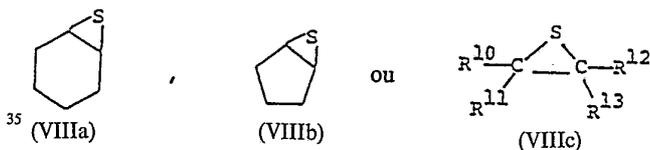
à la définition donnée ci-dessus. On conduit la réaction dans un solvant inerte tel que l'acétonitrile, un mélange d'acétonitrile et d'eau, un mélange d'acétonitrile et de diméthylformamide ou l'acé-

tone en présence d'une base. La nature de la base n'est pas déterminante. Toutefois, les meilleurs résultats ont été obtenus en utilisant comme base une amine tertiaire non nucléophile telle que la diisopropyléthylamine, le 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène, le 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ène ou une tri-(alkyle en C_1 à C_4)-amine telle que la triéthylamine, la tributylamine ou la tripropylamine. La réaction du composé intermédiaire IV avec le thiol VII peut être conduite dans un large intervalle de température, par exemple entre $-15^\circ C$ et la température ambiante, mais on la conduit avantageusement à une température comprise dans la plage d'environ -15 à $+15^\circ C$, notamment à environ $0^\circ C$.

Le produit de carbapenem obtenu par réaction de l'aminothiol quaternaire VII avec le composé intermédiaire IV est en association avec un anion complémentaire (c'est-à-dire $(C_6H_5O)_2PO_2^-$, Cl^- ou l'anion associé au thiol quaternaire) qui peut, à ce stade, être substitué par un anion complémentaire différent, par exemple un anion qui est plus acceptable du point de vue pharmaceutique, par des opérations classiques. A titre de variante, l'anion complémentaire peut être éliminé pendant l'opération subséquente d'enlèvement de la protection. Lorsque le composé de carbapenem quaternarisé et l'anion complémentaire forment un produit insoluble, le produit peut se séparer par cristallisation tel qu'il est formé et il peut être recueilli à l'état pur par filtration.

Après la formation du produit de carbapenem désiré conformément à l'étape réactionnelle décrite ci-dessus, le groupe $R^{2'}$ protégeant la fonction carboxyle du composé I' peut être éliminé, le cas échéant, par des opérations classiques comme décrit ci-dessus à propos du procédé général de synthèse.

Les thiols intermédiaires de formule VII peuvent être préparés par réaction d'un sulfure de formule



où R^{10} , R^{11} , R^{12} et R^{13} représentent chacun, indépendamment, l'hydrogène ou un groupe alkyle en C_1 à C_4 , avec une amine hétéroaromatique (telle que définie ci-dessus) de formule



et un acide fort. On peut conduire la réaction en présence ou en l'absence d'un solvant organique inerte qui est avantageusement un solvant organique non polaire tel que le chlorure de méthylène, le benzène, le xylène, le toluène, etc. Lorsque l'amine et le sulfure réactionnels sont des liquides ou lorsqu'une amine solide est soluble dans un sulfure réactionnel liquide, on conduit avantageusement la réaction sans utiliser de solvant additionnel.

L'acide fort particulier utilisé dans la réaction n'est pas déterminant et peut être par exemple, choisi entre des acides inorganiques ou organiques forts tels que les acides chlorhydrique, bromhydrique, méthanesulfonique, p-toluènesulfonique, trifluorométhanesulfonique, etc.

La formation de l'amino-thiol quaternaire intermédiaire VII peut être conduite à une température comprise dans une plage d'environ -20 à environ $100^\circ C$. Des températures appréciées se situent généralement dans la plage d'environ 50 à $70^\circ C$.

Le sulfure réactionnel, l'amine aromatique et l'acide sont de préférence utilisés de manière que le sulfure et l'acide interviennent en quantités approximativement équimolaires, l'amine étant utilisée en excès par exemple de deux à trois moles d'amine par mole de sulfure ou d'acide.

L'amino-thiol quaternaire intermédiaire comprend en association un anion complémentaire qui est déterminé par l'acide particulier que l'on utilise. Il est naturellement possible d'introduire, à ce stade, un anion complémentaire différent, par des opérations classi-

ques en vue de son utilisation dans la réaction subséquente avec le composé intermédiaire de carbapenem IV.

Il y a lieu de remarquer que lorsque le substituant R¹ et/ou le substituant R⁸ ou le nucléophile hétéro-aromatique attaché au substituant A contiennent un groupe fonctionnel qui pourrait interférer avec le cours désiré de la réaction, ce groupe peut être protégé par un groupe protecteur classique, puis débarrassé du groupe protecteur afin de régénérer le groupe fonctionnel désiré. Des groupes protecteurs convenables et des procédés d'introduction et d'élimination de ces groupes sont bien connus de l'homme de l'art.

Dans le cas de certains composés de formule I portant un substituant cycloalkylène ou alkylène ramifié A, un ou plusieurs autres atomes asymétriques de carbone peuvent être créés, ce qui entraîne la formation de diastéréo-isomères. La présente invention couvre les mélanges de ces diastéréo-isomères de même que les diastéréo-isomères purifiés individuels.

Comme dans le cas d'autres antibiotiques du type β-lactame, des composés de formule générale I peuvent être convertis par des procédés connus en sels pharmaceutiquement acceptables qui, aux fins de la présente invention, sont pratiquement les équivalents des composés non salifiés. Ainsi, par exemple, on peut dissoudre un composé de formule I dans laquelle R² est une charge anionique dans un solvant inerte convenable, puis ajouter un équivalent d'un acide pharmaceutiquement acceptable. Le sel d'addition d'acide désiré peut être recueilli par des opérations classiques, par exemple par précipitation avec un solvant, lyophilisation, etc. Lorsque d'autres groupes fonctionnels basiques ou acides sont présents dans le composé de formule I, des sels d'addition de bases et des sels d'addition d'acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés de la même façon par des procédés connus.

Un composé de formule I dans laquelle R² est l'hydrogène ou une charge anionique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé, peut aussi être converti par des opérations classiques en un composé correspondant dans lequel R² est un groupe ester physiologiquement hydrolysable, ou bien un composé de formule I, dans laquelle R² est un groupe classique protégeant la fonction carboxyle, peut être converti en le composé correspondant dans lequel R² est l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe ester physiologiquement hydrolysable, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

Les nouveaux dérivés de carbapenem de formule générale I dans laquelle R² est l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe physiologiquement hydrolysable protégeant la fonction carboxyle, ou les sels pharmaceutiquement acceptables de ces dérivés, sont de puissants antibiotiques qui agissent contre diverses bactéries Gram-positives et Gram-négatives, et on peut les utiliser, par exemple, comme additifs pour l'alimentation des animaux en vue d'activer la croissance, comme conservateur des aliments, comme bactéricides dans des applications industrielles, par exemple dans la peinture à l'eau et dans l'eau collée de fabriques de papier pour inhiber le développement de bactéries nuisibles, et comme désinfectants pour détruire des bactéries nuisibles ou pour inhiber leur développement sur un appareillage médical et dentaire. Toutefois, ils sont particulièrement utiles pour le traitement, en médecine humaine et en médecine vétérinaire, de maladies infectieuses dues à des bactéries Gram-positives ou Gram-négatives.

Les composés pharmaceutiquement actifs de la présente invention peuvent être utilisés seuls ou formulés en compositions pharmaceutiques comprenant, en plus du carbapenem présent comme ingrédient actif, un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable. Les composés peuvent être administrés par divers moyens; les modes d'administration offrant un intérêt majeur comprennent la voie orale, la voie topique et la voie parentérale (injection intraveineuse ou intramusculaire). Les compositions pharmaceutiques peuvent se présenter sous la forme solide, par exemple sous la forme de capsules, comprimés, poudres, etc., ou sous la forme liquide, par exemple solutions, suspensions ou émulsions. Des compositions injectables, représentant le mode d'utilisation préconisé, peuvent être préparées

sous la forme posologique unitaire en ampoules ou dans des récipients à doses multiples, et elles peuvent contenir des agents de formulation tels que des agents de mise en suspension, des stabilisants et des agents de dispersion. Les compositions peuvent être sous une forme prête à l'emploi ou sous la forme de poudre destinée à être reconstituée au moment de l'utilisation avec un véhicule convenable tel que de l'eau stérilisée.

La dose à administrer dépend dans une large mesure du composé particulier que l'on utilise, de la composition particulière formulée, de la voie d'administration, de la nature et de l'état de l'hôte et du site et de l'organisme particuliers que l'on traite. Le choix de la dose préconisée particulière et de la voie d'administration est donc laissé à la discrétion du médecin traitant. Toutefois, les composés peuvent être administrés par voie parentérale ou par voie orale à des mammifères en une quantité d'environ 5 à 200 mg/kg/jour. L'administration est en général effectuée en doses divisées, par exemple 3 ou 4 fois par jour.

Pour illustrer la puissante activité antibactérienne à large spectre des carbapenems de la présente invention, tant in vitro qu'in vivo, et la faible toxicité des composés, on reproduit ci-après des résultats biologiques concernant les carbapenems préférés parmi les composés de la présente invention.

Activité in vitro

On a trouvé qu'un échantillon du carbapenem identifié ci-dessus, après dissolution dans l'eau et dilution avec du bouillon nutritif, présentait les concentrations inhibitrices minimales suivantes en µg/ml vis-à-vis des micro-organismes indiqués, comme déterminé par incubation pendant environ 16 heures à 37° C par dilution en tubes. La N-formimidoylthiénamycine a été incluse à titre de composé de comparaison.

Activité antibactérienne in vitro du dérivé de carbapenem de l'exemple 1		
Organisme	Concentration inhibitrice minimale (µg/ml)	
	Composé nouveau	N-formimidoyl- thiénamycine
<i>S. pneumoniae</i> A-9585	0,002	0,004
<i>S. pyogenes</i> A-9604	0,008	0,001
<i>S. aureus</i> A-9537	0,008	0,004
<i>S. aureus</i> + 50% de sérum A-9537	0,03	0,016
<i>S. aureus</i> (Pén.-rés.) A-9606	0,016	0,008
<i>S. aureus</i> (Méth.-rés.) A15097	4	0,5
<i>S. faecalis</i> A20688	0,5	0,5
<i>E. coli</i> (dil. 10 ⁻⁴) A15119	0,03	0,016
<i>E. coli</i> (10 ⁻³) A15119	0,06	0,03
<i>E. coli</i> (10 ⁻²) A15119	0,06	0,06
<i>E. coli</i> (10 ⁻⁴) A20341-1	0,03	0,03
<i>E. coli</i> (10 ⁻³) A20341-1	0,06	0,03
<i>E. coli</i> (10 ⁻²) A20341-1	0,13	0,13
<i>K. pneumoniae</i> A-9664	0,13	0,13
<i>K. pneumoniae</i> A20468	0,25	0,06
<i>P. mirabilis</i> A-9900	0,13	0,06
<i>P. vulgaris</i> A21559	0,03	0,03
<i>P. morgani</i> A15153	0,13	0,13
<i>P. rettgeri</i> A22424	0,5	0,25
<i>S. marcescens</i> A20019	0,06	0,03
<i>E. cloacae</i> A-9569	0,25	0,06
<i>E. cloacae</i> A-9656	0,13	0,06
<i>P. aeruginosa</i> A-9843A	2	1
<i>P. aeruginosa</i> A21213	0,13	0,25
<i>H. influenzae</i> A-9833	8	16

Activité antibactérienne in vitro du dérivé de carbapenem de l'exemple 1		
Organisme	Concentration inhibitrice minimale (µg/ml)	
	Composé nouveau	N-formimidoyl- thiénamycine
<i>H. influenzae</i> A20178	8	32
<i>H. influenzae</i> A21518	8	32
<i>H. influenzae</i> A21522	8	32
<i>B. fragilis</i> A22862	0,25	0,016
<i>B. fragilis</i> A22053	0,25	0,06
<i>B. fragilis</i> A22696	0,5	0,13
<i>B. fragilis</i> A22863	0,25	1

Activité in vivo

L'efficacité thérapeutique in vivo du composé de l'exemple 1 et de la N-formimidoylthiénamycine après administration intramusculaire à des souris infectées expérimentalement avec divers organismes est indiquée sur le tableau suivant. La dose DP₅₀ (dose en mg/kg nécessaire pour assurer la protection de 50% des souris infectées) est indiquée.

Effet protecteur dans le traitement intramusculaire de souris infectées			
Organisme	DP ₅₀ /traitement (mg/kg)		
	Nombre d'organismes mis en jeu	Composé de l'exemple 1	N-formimi- doylthiéna- mycine
<i>S. aureus</i> A-9606	1 × 10 ⁹	0,11	0,07*
<i>E. coli</i> A15119	6 × 10 ⁶	—	2,2*
<i>K. pneumoniae</i> A-9664	7 × 10 ⁶	7,7*	2,4*
<i>E. cloacae</i> A-9569	4 × 10 ⁶	0,4	—
<i>P. mirabilis</i> A-9900	4 × 10 ⁶	19	3*/15*
<i>P. vulgaris</i> A21559	4 × 10 ⁵	2,5	—
<i>P. rettgeri</i> A15167-2	3 × 10 ⁷	5,7	6,9
<i>M. morgani</i> A15149	7 × 10 ⁵	4,4	—
<i>S. marcescens</i> A20335	9 × 10 ⁶	3,3	—
<i>P. aeruginosa</i> A-9843a	3 × 10 ⁴	0,8*	0,5*
<i>P. aeruginosa</i> A20481	3 × 10 ⁴	0,8	0,4
<i>P. aeruginosa</i> A20599	9 × 10 ⁴	3	—

* Résultats basés sur des essais antérieurs

Programme de traitement: les souris ont été traitées par voie intramusculaire avec les substances actives 0 et 2 heures après l'infection (A21559, A15167-2, A9900, A9843a, A20481, A20599) ou 1 et 3,5 heures (toutes les autres); 5 souris ont été utilisées dans chaque essai.

Toxicité

La toxicité du composé de l'exemple 1 après administration intracrânienne à des souris a été déterminée et a donné les résultats indiqués sur le tableau suivant.

Toxicité après l'administration intracrânienne à des souris		
Composé	DL ₅₀ * (mg/kg)	Dose maximale (mg/kg) sans signe clinique de toxicité
Composé de l'exemple 1	> 40	> 40
N-formimidoylthiénamycine	32	~ 5

* Moyenne de 25 souris par composé

Taux sanguins chez la souris après administration intramusculaire

Les taux sanguins et la demi-vie du composé de l'exemple 1 après administration intramusculaire de 20 mg/kg à des souris sont reproduits sur le tableau ci-dessous.

Composé	Taux sanguin (µg/ml)							t _{1/2} * (min)	ASC** (µg · h/ml)
	10	20	30	45	60	90	minutes après administration		
Composé de l'ex. 1	15,5	11,6	6,5	1,9	0,7	<0,6	9	6,4	
N-formimidoyl- thiénamycine	12,6	9,9	7,3	2,6	0,7	<0,3	9	6	

Les composés ont été solubilisés dans un tampon au phosphate 0,1M à pH 7.

Les valeurs proviennent d'un seul essai; 4 souris ont été utilisées pour chaque composé.

* t_{1/2} désigne la demi-vie en minutes,

** ASC désigne l'aire sous la courbe.

Excrétion urinaire

L'excrétion urinaire du composé de l'exemple 1 après l'administration intramusculaire (20 mg/kg) à des souris est indiquée sur le tableau suivant.

Excrétion urinaire Administration intramusculaire de 20 mg/kg à des souris				
Composé	Pourcentage récupéré de la dose			
	0-3	3-6	6-24	0-24
heures après l'administration				
Composé de l'exemple 1	23,3	0,5	0,4	24,2 ± 5,3
N-formimidoylthiénamycine	12,1	0,1	<0,1	12,2 ± 3,6

Les composés ont été solubilisés dans un tampon au phosphate 0,1M à pH 7. Les valeurs indiquées proviennent d'un seul essai; 4 souris par composé.

Autres données biologiques

Activité in vitro

Des échantillons des composés de carbapenem indiqués ci-dessous (identifiés par leur numéro d'exemple), après dissolution dans l'eau et dilution avec du bouillon nutritif, ont présenté les concentrations inhibitrices minimales suivantes en µg/ml vis-à-vis des micro-organismes indiqués, comme déterminé par incubation pendant environ 16 heures à 37° C par dilution en tubes. La N-formimidoylthiénamycine a été incluse comme composé de comparaison.

Concentration inhibitrice minimale (µg/ml)		Composé (N° d'exemple)												
		Ex. 4	Ex. 5	Ex. 6	Ex. 7	Ex. 8	*MK 0787	Organisme	Ex. 9	Ex. 10	Ex. 11	(Composition «A») Ex. 15	Ex. 12	*MK 0787
<i>S. pneumoniae</i>	A-9585	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,002	A-9585	0,002	0,002	0,001	0,004	0,002	0,002
<i>S. pyogenes</i>	A-9604	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,002	A-9604	0,001	0,002	0,001	0,004	0,002	0,002
<i>S. faecalis</i>	A20688	0,5	0,5	1	0,5	0,5	0,25	A20688	0,25	0,25	0,25	2	0,25	0,25
<i>S. aureus</i>	A-9537	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,008	A-9537	0,008	0,008	0,004	0,016	0,008	0,002
<i>S. aureus</i> (50% de sérum)	A-9537	0,03	0,06	0,13	0,03	0,06	0,016	A-9537	0,016	0,06	0,03	0,06	0,03	0,016
<i>S. aureus</i> (Pén.-rés.)	A-9606	0,5	0,03	0,03	0,03	0,06	0,008	A-9606	0,008	0,016	0,008	0,06	0,016	0,004
<i>S. aureus</i> (Méth.-rés.)	A15097	>63	>63	>63	>63	>63	4	A15097	0,03	0,03	0,03	0,03	0,03	0,016
<i>E. coli</i>	A15119	0,06	0,06	0,03	0,03	0,13	0,016	A15119	0,03	0,06	0,03	0,03	0,016	0,016
<i>E. coli</i>	A20341-1	0,06	0,06	0,03	0,03	0,13	0,03	A20341-1	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
<i>K. pneumoniae</i>	A-9664	0,13	0,13	0,25	0,13	0,25	0,06	A-9664	0,13	0,06	0,13	0,06	0,06	0,06
<i>K. pneumoniae</i>	A20468	0,25	0,25	0,5	0,13	0,5	0,13	A20468	0,25	0,25	0,13	0,13	0,13	0,06
<i>E. cloacae</i>	A9659	0,25	0,25	0,25	0,06	0,5	0,06	A-9659	0,13	0,13	0,06	0,13	0,25	0,06
<i>E. cloacae</i>	A-9656	0,25	0,25	0,25	0,13	0,5	0,06	A-9656	0,13	0,13	0,13	0,25	0,5	0,06
<i>P. mirabilis</i>	A-9900	0,25	0,13	0,06	0,03	0,13	0,06	A-9900	0,06	0,13	0,13	0,13	0,06	0,03
<i>P. vulgaris</i>	A21559	0,03	0,06	0,03	0,03	0,06	0,03	A21559	0,016	0,06	0,03	0,03	0,03	0,016
<i>M. morganii</i>	A15153	0,25	0,13	0,03	0,03	0,03	0,13	A15153	0,13	0,13	0,13	0,13	0,06	0,03
<i>P. rettgeri</i>	A22424	0,5	0,25	0,25	0,13	0,25	0,13	A22424	0,25	0,25	0,25	0,25	0,5	0,06
<i>S. marcescens</i>	A20019	0,13	0,13	0,06	0,03	0,25	0,03	A20019	0,06	0,13	0,06	0,06	0,06	0,03
<i>P. aeruginosa</i>	A-9843A	32	2	4	4	8	1	A-9843A	4	4	4	8	>32	1
<i>P. aeruginosa</i>	A21213	2	0,25	0,5	1	0,5	0,25	A21213	2	1	1	1	16	0,13
<i>H. influenzae</i>	A-9833	>32	>32	>32	>32	>32	16	A-9833	0,06	0,13	0,06	0,13	0,06	0,03
<i>H. influenzae</i>	A21518	>32	>32	>32	>32	>32	32	A21518	0,06	0,13	0,06	0,13	0,06	0,13
<i>B. fragilis</i>	A22862	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06	0,016	A22862	0,13	0,25	0,13	0,25	0,25	0,13
<i>B. fragilis</i>	A22696	0,25	0,5	0,5	0,5	0,25	0,13	A22696	0,13	0,25	0,13	0,25	0,25	0,13

* N-formimidoylthiénamycine

* N-formimidoylthiénamycine

Concentration inhibitrice minimale (µg/ml)					Concentration inhibitrice minimale (µg/ml)					
Organisme	Composé (N° d'exemple)				Organisme	Composé (N° d'exemple)				
		(Comp. «B») Ex. 15	Ex. 14	*MK 0787			(Comp. «B») Ex. 16	(Comp. «A») Ex. 16	Ex. 13	*MK 0787
<i>S. pneumoniae</i>	A-9585	0,001	0,002	0,002	<i>S. pneumoniae</i>	A-9585	0,002	0,004	0,001	0,002
<i>S. pyogenes</i>	A-9604	0,001	0,004	0,002	<i>S. pyogenes</i>	A-9604	0,004	0,004	0,002	0,002
<i>S. faecalis</i>	A20688	0,5	0,5	0,25	<i>S. faecalis</i>	A20688	8	4	0,5	0,25
<i>S. aureus</i>	A-9537	0,004	0,008	0,002	<i>S. aureus</i>	A-9537	0,13	0,06	0,008	0,002
<i>S. aureus</i> (50% de sérum)	A-9537	0,016	0,016	0,016	<i>S. aureus</i> (50% de sérum)	A-9537	0,13	0,06	0,03	0,016
<i>S. aureus</i> (Pén.-rés.)	A-9606	0,016	0,008	0,008	<i>S. aureus</i> (Pén.-rés.)	A-9606	0,25	0,13	0,03	0,008
<i>S. aureus</i> (Méth.-rés.)	A15097	0,03	0,008	0,008	<i>S. aureus</i> (Méth.-rés.)	A15097	0,5	0,25	0,13	0,008
<i>E. coli</i>	A15119	0,008	0,03	0,016	<i>E. coli</i>	A15119	0,25	0,06	0,03	0,016
<i>E. coli</i>	A20341-1	0,016	0,03	0,016	<i>E. coli</i>	A20341-1	0,06	0,06	0,03	0,016
<i>K. pneumoniae</i>	A-9664	0,03	0,06	0,03	<i>K. pneumoniae</i>	A-9664	0,13	0,13	0,13	0,03
<i>K. pneumoniae</i>	A20468	0,06	0,13	0,13	<i>K. pneumoniae</i>	A20468	0,5	0,25	0,25	0,13
<i>E. cloacae</i>	A-9659	0,06	0,13	0,13	<i>E. cloacae</i>	A-9659	0,5	0,25	0,25	0,13
<i>E. cloacae</i>	A-9656	0,06	0,13	0,06	<i>E. cloacae</i>	A-9656	0,25	0,5	0,25	0,06
<i>P. mirabilis</i>	A-9900	0,03	0,03	0,03	<i>P. mirabilis</i>	A-9900	0,13	0,13	0,03	0,03
<i>P. vulgaris</i>	A21559	0,016	0,016	0,016	<i>P. vulgaris</i>	A21559	0,13	0,06	0,03	0,016
<i>M. morgani</i>	A15153	0,06	0,03	0,06	<i>M. morgani</i>	A15153	0,5	0,13	0,13	0,06
<i>P. rettgeri</i>	A22424	0,06	0,13	0,13	<i>P. rettgeri</i>	A22424	4	4	0,25	0,13
<i>S. marcescens</i>	A20019	0,03	0,06	0,03	<i>S. marcescens</i>	A20019	0,25	0,13	0,06	0,03
<i>P. aeruginosa</i>	A-9843A	32	2	1	<i>P. aeruginosa</i>	A-9843A	32	32	32	1
<i>P. aeruginosa</i>	A21213	1	1	0,13	<i>P. aeruginosa</i>	A21213	8	2	2	0,13
<i>H. influenzae</i>	A-9833				<i>H. influenzae</i>	A-9833				
<i>H. influenzae</i>	A21518				<i>H. influenzae</i>	A21518				
<i>B. fragilis</i>	A22862				<i>B. fragilis</i>	A22862				
<i>B. fragilis</i>	A22696				<i>B. fragilis</i>	A22696				

* N-formimidoylthiénamycine

Activité in vivo

L'efficacité thérapeutique in vivo de plusieurs composés de la présente invention et de la N-formimidoylthiénamycine (MK 0787) après administration intramusculaire à des souris expérimentalement infectées avec divers organismes est indiquée ci-dessous. La dose DP₅₀ (dose en mg/kg nécessaire pour assurer la protection de 50% des souris infectées) a été indiquée.

Effet protecteur dans le traitement intramusculaire de souris infectées				
Composé (N° d'exemple)	DP ₅₀ /traitement (mg/kg)			
	<i>S. aureus</i> A9606	<i>P. mirabilis</i> A9900	<i>P. aeruginosa</i> A9843A	A20481
Ex. 4	0,4	~22	5	>5
Ex. 5	0,5	22	0,9	0,8
Ex. 6	~3	~16	0,9	0,6
Ex. 7	0,6	~22	0,9	1,4
Ex. 8	0,8	~38	0,9	2,5
MK 0787	0,07	9	0,5	0,4

Programme de traitement: Les souris ont été infectées par voie intrapéritonéale avec environ 1×10^9 organismes (A9606), environ 1×10^7 (A9900), environ 5×10^4 (A9843) ou environ 1×10^5 (A20481). Les substances actives ont été administrées par voie intramusculaire 0 et 2 heures après l'infection (A9606) ou 1 et 3,5 heures après l'infection pour les autres.

40 L'efficacité thérapeutique in vivo de plusieurs composés de la présente invention et de la N-formimidoylthiénamycine (MK 0787) après administration intramusculaire à des souris expérimentalement infectées avec divers organismes est indiquée ci-dessous. La dose DP₅₀ (dose en mg/kg nécessaire pour assurer la protection de 50% des souris infectées) est reproduite.

Effet protecteur dans le traitement intramusculaire de souris infectées		
Composé (N° d'exemple)	DP ₅₀ /traitement (mg/kg)	
	<i>P. mirabilis</i> A9900	<i>P. aeruginosa</i> A9843A
Ex. 9	—	3,1
Ex. 10	—	1,8
Ex. 11	—	2,4
Ex. 15	—	3,1
(comp. «A»)	—	3,1
Ex. 12	—	>25
Ex. 14	5,4	0,78
MK 0787	19	1

65 Programme de traitement: Les souris ont été infectées par voie intrapéritonéale avec 4×10^7 organismes (A9900) ou 8×10^4 (A9843A) et traitées avec les substances actives par voie intramusculaire 0 et 2 heures après l'infection.

Taux sanguins et excrétion urinaire

Les taux sanguins et la demi-vie de certains composés de la présente invention après administration intramusculaire de 20 mg/kg chez les souris sont indiqués ci-dessous. On indique également l'excrétion urinaire chez la souris.

Paramètres pharmacocinétiques chez la souris après administration d'une dose intramusculaire de 20 mg/kg				
Composé (N° d'ex.)	Sang			Urine
	C _{max} (µg/ml)	*T _{1/2} (min)	**ASC (µg·h/ml)	Excrétion (%)
Ex. 4	11,4	10,4	5,5	49 ± 6
Ex. 6	15,2	10	7,7	38 ± 13
Ex. 7	15	11	7	49 ± 9
Ex. 8	10,6	8,2	4,6	47 ± 7
MK 0787	14,6	10	6	33 ± 8

Les composés ont été solubilisés dans un tampon au phosphate 0,1M à pH 7.

Les valeurs sont basées sur un seul essai; on a utilisé 4 souris par composé, excepté l'exemple 7 qui est la moyenne de deux essais.

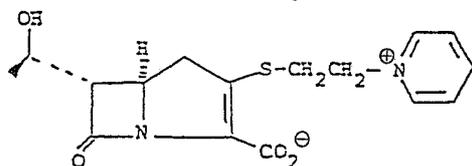
* T_{1/2} indique la demi-vie en minutes.

** ASC indique l'aire sous la courbe.

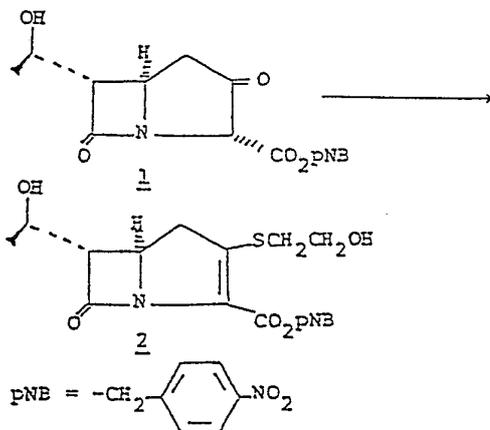
La présente invention est illustrée par les exemples suivants, donnés à titre non limitatif.

Exemple 1

Préparation du 3-[2-(1-pyridinium)éthylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate



A. 3-(2-Hydroxyéthylthio)-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle



Une solution de 1,69 g (4,85 mmoles) de 6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (1) dans 20 ml d'acétonitrile a été refroidie à 0° C sous une atmosphère d'azote. Une solution de 726 mg (7,18 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 2 ml d'acétonitrile a été ajoutée, suivie d'une addition goutte à goutte de 1,51 g (5,60 mmoles) de chloro-

phosphate de diphenyle dans 12 ml d'acétonitrile, en une période de 3 minutes. La solution résultante a été agitée à 0° pendant 20 minutes pour former le 3-(diphénylphosphoryloxy)-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle. On a ajouté à cette solution une solution de 726 mg (7,18 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 2 ml d'acétonitrile, puis une solution de 439 mg (5,63 mmoles) de 2-mercapto-éthanol dans 2 ml d'acétonitrile. La solution réactionnelle a été agitée à 0° C pendant 3 heures, puis diluée avec 200 ml d'acétate d'éthyle et lavée avec 200 ml d'eau, 100 ml de H₃PO₄ aqueux à 20% et une solution saturée de sel. L'évaporation de la solution déshydratée (MgSO₄) a donné une substance semi-solide qui a été triturée avec du chlorure de méthylène et filtrée en donnant 1,2 g (rendement 61%) du produit 2 indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide amorphe blanche.

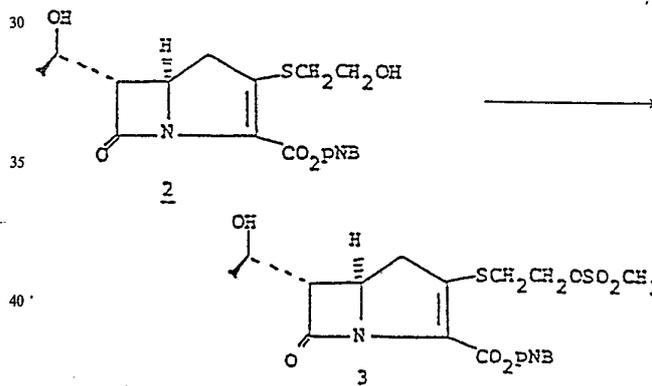
RMN (DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H, d, J=6,0 Hz), 2,9-3,2 (9H, m), 5,22 (1H, d, J=8,5 Hz) et 8,23 (2H, d, J=8,5 Hz); IR (KBr) γmax: 3500, 1770 et 1700 cm⁻¹;

Analyse pour C₁₈H₂₀N₂O₇S:

Calculé: C 52,93 H 4,94 N 6,86 S 7,85%

Trouvé: C 52,83 H 4,90 N 6,42 S 8,31%

B. 3-(2-Méthanesulfonyloxyéthylthio)-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle



On a ajouté à -40° C à une solution de 4,2 g (10,3 mmoles) de composé 2 dans 200 ml de tétrahydrofurane, 1,3 g (11,3 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle, puis on a ajouté goutte à goutte 1,26 g (12,4 mmoles) de triéthylamine dans 5 ml de tétrahydrofurane. On a agité le mélange réactionnel pendant 5 heures à -40° C, puis on l'a agité pendant 2 heures à -30° C sous une atmosphère d'azote et on l'a versé ensuite dans un mélange d'acétate d'éthyle (700 ml) et d'acide phosphorique aqueux à 5% (1000 ml). La phase organique a été lavée avec une solution saturée de sel, déshydratée sur MgSO₄, filtrée et concentrée en un sirop. Cette matière a été purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice [élution avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (3:1 vol./vol.)] pour obtenir 3,55 g (rendement 75%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide amorphe blanche.

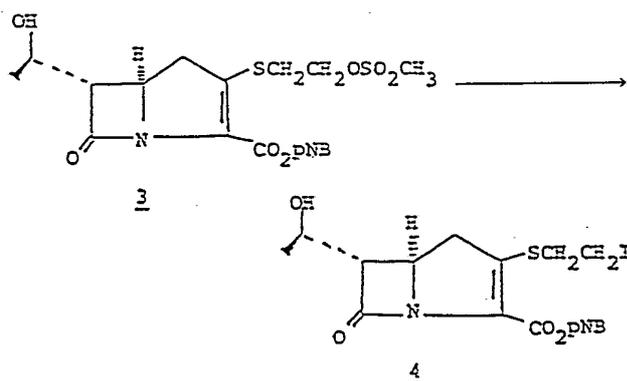
RMN (CDCl₃) δ: 1,25 (3H, d, J=6,0 Hz), 3,05 (3H, s), 3,06-3,40 (5H, m), 4,05-4,40 (4H, m), 5,25 (1H, d, J=14,0 Hz), 5,50 (1H, d, J=14,0 Hz), 7,70 (2H, d, J=8,5 Hz) et 8,23 (2H, d, J=8,5 Hz); IR (KBr) γmax: 3400, 1770 et 1600 cm⁻¹.

Analyse pour C₁₉H₂₂N₂O₉S₂:

Calculé: C 46,90 H 4,56 N 5,76%

Trouvé: C 46,52 H 4,32 N 5,91%

C. 3-(2-Iodéthylthio-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle



Une solution de 350 mg (0,72 mmole) du composé intermédiaire 3 et de 216 mg (1,4 mmole) d'iodure de sodium dans 20 ml d'acétone a été chauffée au reflux pendant 4 heures. L'évaporation de l'acétone a donné une substance solide amorphe blanche qui a été mise en suspension dans un mélange de 10 ml d'éther et 10 ml d'eau. Par filtration de la substance solide blanche et séchage sous vide, on a obtenu 300 mg (rendement 80%) du composé 4 indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre amorphe blanche.

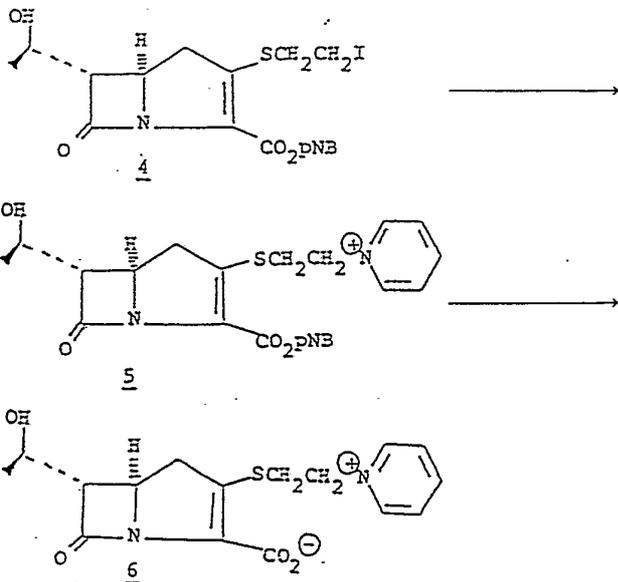
RMN (DMSO- d_6) δ : 1,18 (3H, d, $J=6,0$ Hz), 3,20-3,60 (7H, m), 3,80-4,25 (2H, m), 5,10 (1H, d, $J=5,5$ Hz), 5,25 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 5,45 (1H, d, $J=12,0$ Hz), 7,70 (2H, d, $J=8,5$ Hz) et 8,27 (2H, d, $J=8,5$ Hz); IR (KBr) γ_{\max} : 3500, 1768 et 1700 cm^{-1} .

Analyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_6\text{I}$:

Calculé: C 41,71 H 3,70 N 5,41 I 24,48%

Trouvé: C 42,10 H 3,75 N 5,97 I 23,20%

D. 3-[2-(1-Pyridinium)éthylthio]-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate



On a ajouté à 0° C 100 mg (1,26 mmole) de pyridine à une solution de 327 mg (0,63 mmole) du composé intermédiaire 4 dans 20 ml de tétrahydrofurane, puis une solution de 139 mg (0,67 mmole) de perchlorate d'argent dans 1 ml de tétrahydrofurane. On a agité le mélange pendant 1 heure à 0° C, puis pendant 2 heures à la température ambiante. Le solvant a été évaporé sous vide en donnant le composé 5 sous la forme d'une gomme légèrement jaune que l'on a fait digérer avec 300 mg de «CÉLITE» pour obtenir une substance solide amorphe. Spectre infrarouge (KBr) γ_{\max} : 3400, 1770, 1700 et 1100 cm^{-1} . Le composé 5 a été hydrogéné sans autre purification.

On a donc ajouté à un mélange en suspension du composé 5 dans 50 ml d'éther et 50 ml de tétrahydrofurane une solution de 126 mg (1,26 mmole) de bicarbonate de potassium et de 110 mg (0,63 mmole) de monohydrogénophosphate dipotassique dans 50 ml d'eau. Ensuite, on a ajouté 350 mg de palladium à 10% fixé sur du charbon et on a hydrogéné le mélange sous pression de 0,28 MPa sur une secoueuse de Parr pendant 60 minutes. Le mélange a ensuite été filtré et le catalyseur a été lavé avec de l'eau (2 \times 10 ml). Le filtrat et les liqueurs de lavage rassemblés ont été extraits à l'éther (2 \times 100 ml), puis lyophilisés en donnant une poudre jaune. La poudre jaune brute a été purifiée sur une colonne de chromatographie en phase inversée «BONDAPAK» C_{18} (8 g) (Waters Associates), avec élution par l'eau sous pression de 56 kPa. Chaque fraction de 15 ml a été titrée par chromatographie en phase liquide sous haute pression, et les fractions absorbant dans l'ultraviolet à λ_{\max} 300 nm ont été rassemblées et lyophilisées en donnant 40 mg (rendement 19% sur la base du composé 4) du produit 6 indiqué dans le titre, sous la forme d'une substance solide amorphe blanche.

RMN (D_2O) δ : 1,20 (3H, d, $J=6,0$ Hz), 2,90-3,70 (7H, m), 3,75-4,20 (2H, m) et 7,70-8,80 (5H, m); IR (KBr) γ_{\max} : 3400, 1760 et 1590 cm^{-1} .

Analyse pour $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

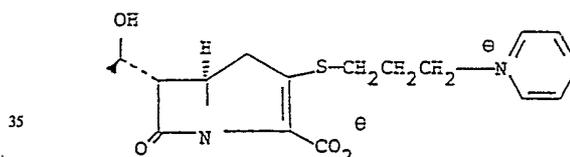
Calculé: C 51,89 H 5,40 N 7,56%

Trouvé: C 49,91 H 5,08 N 7,11%

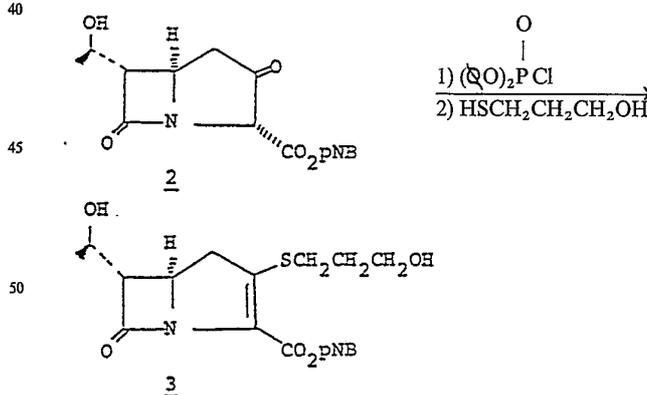
UV λ_{\max} ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) 296 nm ($\epsilon=7696$).

Exemple 2

Préparation du 3-[2-(1-pyridinium)propylthio]-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate



A. 3-(2-Hydroxypropylthio)-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle



Une solution de 926 mg (2,66 moles) de 6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (2) dans 15 ml d'acétonitrile a été refroidie à -10° sous une atmosphère d'azote. Une solution de 349 mg (2,8 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 1 ml d'acétonitrile a été ajoutée, suivie d'une addition goutte à goutte de 725 mg (2,0 mmoles) de chlorophosphate de diphenyle dans 0,7 ml d'acétonitrile, en une période de 2 minutes. La solution résultante a été agitée à -10° pendant 15 minutes en donnant le p-nitrobenzyl-3-(diphénylphosphoryloxy)-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate. On a ajouté à cette solution une solution de 326 mg (2,8 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 1 ml d'acétonitrile, puis une solution de 273 mg (3,0 mmoles) de 3-mercaptoopropanol dans 0,5 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel a été agité pendant

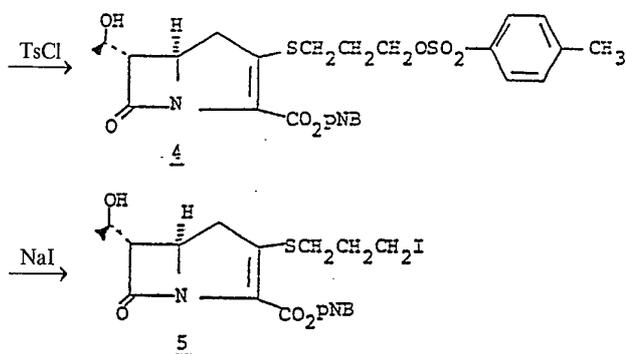
5 heures à la température ambiante, puis pendant la nuit à 5°. Il a été dilué avec 100 ml d'acétate d'éthyle et lavé avec 100 ml d'eau, puis une solution saturée de sel. Par condensation du solvant déshydraté (MgSO₄) à un volume d'environ 5 ml, on a obtenu des cristaux blancs qui ont été lavés à l'éther en donnant 830 mg (74%) du produit (3) indiqué dans le titre, sous la forme de cristaux blancs; P.F. 142-144° C.

RMN (DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H, d, J = 6,0 Hz), 1,5-2,0 (2H, m), 2,8-3,6 (7H, m), 4,60 (1H, t, J = 5,0 et 5,0 Hz), 5,1 (1H, d, J = 5,0 Hz), 5,25 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,50 (1H, d, J = 14,0 Hz), 7,70 (2H, d, J = 8,5 Hz) et 8,23 (2H, d, J = 8,5 Hz); IR (KBr) γ_{max}: 3400, 1770 et 1600 cm⁻¹.

Analyse pour C₁₉H₂₂N₂O₇S · ½H₂O:

Calculé: C 52,90 H 5,33 N 6,49 S 7,42%
 Trouvé: C 53,10 H 5,08 N 6,61 S 7,65%

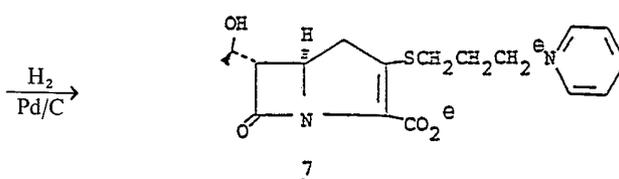
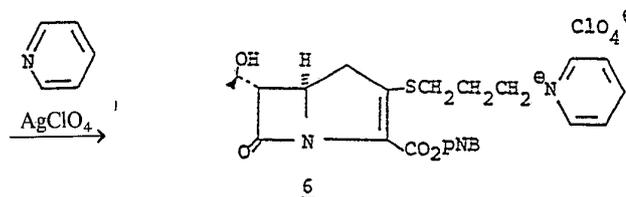
B. 3-[2-(2-Iodopropylthio)-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle



On a ajouté 400 mg (2,10 mmole) de chlorure de p-toluènesulfonyle à une solution de 810 mg (1,91 mmole) du composé 3 dans 200 ml de tétrahydrofurane anhydre, puis 268 mg (2,20 mmole) de diméthylaminopyridine et agité le mélange pendant 2 heures à la température ambiante sous atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel a ensuite été versé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau glacée. La phase organique a été lavée avec de l'acide phosphorique à 40%, puis déshydratée sur MgSO₄. L'évaporation des solvants déshydratés a donné le tosylate 4 sous la forme d'une huile jaune qui a été convertie en le composé iodé 5, sans aucune autre purification. Le produit brut 4 a été dissous dans 30 ml d'acétone, 1,5 g (10 mmole) d'iodure de sodium a été ajouté et le mélange a été agité pendant 16 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel a été versé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'eau. L'évaporation du solvant déshydraté (MgSO₄) a donné un sirop jaune qui a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice [élution avec un mélange de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle (9:1 volume/volume)] et on a obtenu 142 mg (rendement 18,5%) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une poudre amorphe blanche.

RMN (acétone-d₆) δ: 1,25 (3H, d, J = 6,0 Hz), 2,7-3,5 (7H, m), 4,0-4,4 (2H, m), 5,30 (1H, d, J = 14,0 Hz), 5,65 (1H, d, J = 14,0 Hz), 7,80 (2H, d, J = 8,5 Hz), 8,30 (2H, d, J = 8,5 Hz); IR (KBr) γ_{max}: 3500, 1770 et 1600 cm⁻¹.

C. 3-[2-(1-Pyridinium)propylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate



On a ajouté 50 mg (0,6 mmole) de pyridine, puis une solution de 100 mg (0,5 mmole) de perchlorate d'argent dans 1 ml de tétrahydrofurane à une solution de 140 mg (0,3 mmole) du composé iodé 5 dans 5 ml de tétrahydrofurane anhydre. Le mélange a été agité pendant 2 heures à la température ambiante, puis le solvant a été évaporé sous vide, ce qui a donné le composé 6 sous la forme d'une gomme légèrement jaune.

Spectre infrarouge (KBr) γ_{max}: 3400, 1770, 1600 et 1100 cm⁻¹. Sans aucune autre purification, on a hydrogéné le composé 6.

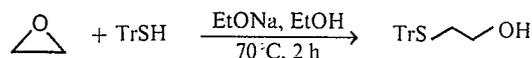
Ainsi, on a ajouté à un mélange en suspension du composé 6 dans 20 ml d'éther et 20 ml de tétrahydrofurane une solution de 30 mg (0,3 mmole) de bicarbonate de potassium et de 52 mg (0,3 mmole) de monohydrogénophosphate dipotassique dans 20 ml d'eau. On a ajouté ensuite 100 mg de palladium à 10% fixé sur du charbon, et on a hydrogéné le mélange sous pression de 0,28 MPa dans la secoueuse de Parr pendant 60 minutes. Le mélange a ensuite été filtré et le catalyseur a été lavé avec de l'eau (2 × 5 ml). Le filtrat et l'eau de lavage rassemblés ont été extraits à l'éther (2 × 5 ml), puis lyophilisés en donnant des matières solides jaunes. La matière brute a été purifiée sur une colonne chromatographique à phase inversée «BONDAPAK» C₁₈ (8 g) (Waters Associates), l'éluant étant effectuée avec de l'eau sous pression de 56 kPa. Chaque fraction de 10 ml a été titrée par chromatographie en phase liquide sous haute pression, et les fractions ayant une absorption ultraviolette à λ_{max} = 300 nm ont été rassemblées et lyophilisées en donnant 8 mg du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre vitreuse légèrement jaune.

RMN (D₂O) δ: 1,25 (3H, d, J = 6,5 Hz), 1,5-1,8 (2H, m), 2,2-3,70 (7H, m), 4,0-4,3 (2H, m), 7,9-8,9 (m, 5H); IR (KBr) γ_{max}: 3400, 1760 et 1590 cm⁻¹. UV λ_{max} (H₂O) 294 nm (E = 6082), 265 nm (E = 6317).

Exemple 3

Préparation du 3-[2-(1-pyridinium)éthylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate (Procédé préconisé)

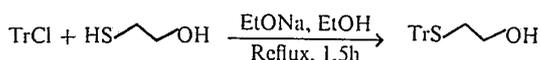
A. 2-(Triphénylméthylthio)éthanol
 Procédé A



On a ajouté une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium (0,25 ml, 4N, 1,0 mmole) à une suspension de triphénylméthylmercaptan (2,74 g, 0,010 mole) dans de l'éthanol (10 ml). Le mélange a été agité pendant 5 minutes, traité avec de l'oxyde d'éthylène (0,75 ml, 0,015 mole), agité pendant 15 minutes et chauffé à 70° C pendant 2 heures. Après refroidissement à 35° C, le mélange réactionnel a été neutralisé au «Rexyn-102» sous la forme H⁺ et filtré. Le filtrat a été concentré jusqu'à l'obtention d'un sirop qui a cristallisé au repos. Par trituration de la matière solide dans l'hexane, on a obtenu après filtration 3,20 g (100%) de composé fondant à 102-108° C [la littérature indique un point de fusion de 114-115° C (C.C. Culvenor, D. Davies et W.E. Savage, J. Chem. Soc., 4480 (1952))]. Un échantillon analytique a été obtenu après une recrystallisation dans un mélange de dichlorométhane et d'hexane; P.F. = 108-110° C.

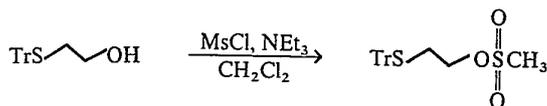
IR (KBr) ν_{max}: 3340 (OH, large), 1590 (aromatique), 1483, 1445, 1439, 1182, 1060, 1035, 1010, 751, 738, 695 cm⁻¹. Résonance magnétique des protons (CDCl₃) δ: 1,61 (1H, s, OH), 2,48 (2H, t, J = 6,1 Hz, H-2), 3,39 (2H, t, J = 6,1 Hz, H-1), 6,7-7,7 (15H, m, phényle).

Procédé B



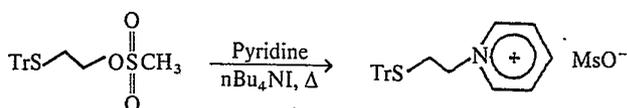
On a ajouté à une solution d'éthylate de sodium dans l'éthanol [préparée à partir d'hydroxyde de sodium (3,4 g, 0,85 mole) dans l'éthanol (35 ml)] du 2-mercaptoéthanol (5,6 ml, 0,080 mole) et du chlorure de triphénylméthyle (23,4 g, 0,084 mole) à une vitesse choisie de manière que la température soit maintenue à 45-60° C. On a fait refluer le mélange réactionnel pendant 1,5 heure, on l'a refroidi à 30° C et on l'a filtré. La matière solide a été lavée avec de l'éther (3 × 30 ml). Le filtrat a été concentré jusqu'à l'obtention d'un sirop qui a été dissous dans de l'éther (150 ml). La solution organique a été lavée avec de l'eau, diluée avec de l'acide acétique et de l'eau, déshydratée (MgSO₄-MgO) et concentrée sous pression réduite en donnant un sirop qui a été solubilisé dans un mélange de dichlorométhane et d'hexane (1:1). Par filtration des cristaux, on a obtenu 5,7 g (22%) du composé indiqué dans le titre, fondant à 109-110° C [le point de fusion indiqué dans la littérature (C.C. Culvenor et collaborateurs, supra) est de 114-115° C]. Le filtrat a été purifié par chromatographie («Silicagel» 60, particules de 0,062 à 0,210 mm, 240 g). Les fractions intéressantes ont été rassemblées et concentrées en donnant un sirop à partir duquel on a obtenu par cristallisation (dichlorométhane-hexane) 4,61 g (18%) de composé fondant à 107-109° C, soit un rendement total de 40%. Les résultats analytiques ont été identiques à ceux qui ont été mentionnés pour le composé préparé dans le procédé A.

B. Méthanesulfonate de 2-(triphénylméthylthio)éthyle



On a ajouté du chlorure de méthanesulfonyle (0,704 ml, 9,10 mmoles) à une solution de 2-(triphénylméthylthio)éthanol (2,66 g, 8,30 mmoles) dans du dichlorométhane (33 ml) froid (0° C) maintenue sous une atmosphère d'azote; le mélange résultant a été traité par addition goutte à goutte (15 minutes) de triéthylamine (1,34 ml, 9,6 mmoles). Après agitation pendant 15 minutes, le bain de refroidissement a été retiré et le mélange réactionnel a été agité pendant 7 heures, puis lavé successivement avec de l'eau (10 ml), de l'acide citrique 0,5N (10 ml), de l'eau (10 ml), du bicarbonate de sodium saturé et de l'eau. Les extraits organiques ont été déshydratés (MgSO₄-MgO) et concentrés sous pression réduite en donnant un sirop épais qui a cristallisé au repos. Par trituration des cristaux dans l'éther, on a obtenu 2,1 g (61%) de substances solides blanches fondant à 95-98° C; IR (KBr) ν_{max} : 1580, 1565 (phényle), 1350, 1175, 1165 cm⁻¹ (sulfonate); résonance magnétique des protons (CDCl₃): 2,51 (2H, t, J=6,6 Hz, CH₂S), 3,07 (3H, s, CH₃SO₃⁻), 3,87 (2H, t, J=6,6 Hz, CH₂O), 7,34 (15H, m, phényle).

C. Méthanesulfonate de 1-(2-triphénylméthylthioéthyl)pyridinium

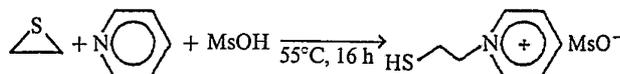


Un mélange de méthanesulfonate de 2-(triphénylméthylthio)éthyle (0,598 g, 1,50 mmole), d'iodure de tétra-n-butylammonium (0,020 g) et de pyridine (1,2 ml, 15,0 mmoles) a été chauffé à 90° C sous une atmosphère d'azote pendant 3 heures. Après refroidissement à 25° C, la pyridine a été évaporée sous pression réduite en donnant une substance solide blanche qui a été triturée dans l'éther et filtrée; 0,66 g (92%), P.F. = 135-150° C (décomposition); IR (KBr) ν_{max} : 1628 (pyridinium), 1590, 1575 (phényle), 1190 cm⁻¹ (sulfonate); résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) δ : 2,31 (3H, s, CH₃SO₃⁻), 2,82 (2H, m, CH₂S), 4,40 (2H, m, CH₂N⁺), 7,28 (15H, m, phényle), 8,12 (2H, m, Hm de pyridinium), 8,59 (1H, m,

Hp de pyridinium), 8,84-8,85 (2H, dd, J=1,3 Hz, J=6,7 Hz, Ho de pyridinium).

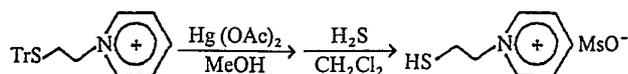
Analyse pour C₂₇H₃₇NO₃S₂·H₂O:

5	Calculé:	C 65,43	H 5,90	N 2,83	S 12,94%
	Trouvé:	C 65,77	H 5,81	N 3,25	S 12,55%

D. Méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium
Procédé A

On a ajouté du sulfure d'éthylène (1,96 ml, 0,033 mole) à une suspension de méthanesulfonate de pyridinium dans la pyridine, préparée par addition goutte à goutte d'acide méthanesulfonique (1,95 ml, 0,03 mole) à de la pyridine (8,0 ml, 0,099 mole) en refroidissant. Le mélange résultant a été agité à 55° C pendant 16 heures et concentré sous pression réduite en donnant un sirop épais qui a été mélangé avec quelques millilitres d'eau. La solution a été versée à la partie supérieure d'une colonne (40 × 16 cm) de «μ-bondapak» C-18 qui a été éluée avec de l'eau. Par lyophilisation des fractions intéressantes, on a obtenu un sirop incolore en quantité de 6,5 g (91%); IR (film) ν_{max} : 2300-2600 (large, SH), 1635 (pyridinium), 1490, 1200 (sulfonate), 1068, 1060, 1045, 791, 780 cm⁻¹, résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) δ : 2,32 (3H, s, CH₃SO₃⁻), 2,61, 2,70, 2,73, 2,82 (1H, partie B du système A₂B, SH), 3,07 (2H, m [avec D₂O, 3,08 (2H, t, J=6,5 Hz)], CH₂S), 4,76 (2H, t, J=6,5 Hz, CH₂N⁺), 8,19 (2H, m, Hm de pyridinium), 8,6 (1H, m, Ho de pyridinium), 9,08 (2H, dd, J=6,8 Hz, J=1,4 Hz, Ho de pyridinium); UV (H₂O) λ_{max} : 206 (ε=5230), 258 (ε=3760) mμ.

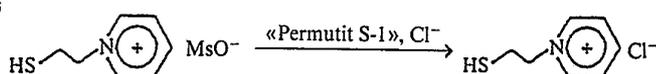
Procédé B



Une solution de méthanesulfonate de 1-(2-triphénylméthylthio)éthylpyridinium (0,477 g, 1,0 mmole) dans du méthanol (25 ml) a été traitée avec de l'acétate mercurique (0,335 g, 1,05 mmole) et agitée à 25° C pendant 2 heures. Le mélange a été concentré sous pression réduite et le résidu a été trituré dans l'éther (30 ml) en donnant une substance solide blanche après filtration. Une suspension de cette substance dans du dichlorométhane (25 ml) a été traitée à 25° C avec du sulfure d'hydrogène gazeux pendant 1,75 heure, et filtrée. Le filtrat a été concentré sous pression réduite et le résidu a été dilué dans de l'eau et chargé à la partie supérieure d'une colonne (1,5 × 6,0 cm) de «μ-bondapak» C-18. Par élution de la colonne avec un mélange de 15% d'acétonitrile et 85% d'eau, on a obtenu, après lyophilisation des fractions intéressantes un sirop épais incolore, en quantité de 0,179 g (76%). Les données analytiques ont été identiques à celles qui sont rapportées pour le composé indiqué dans le titre, préparé dans le procédé A.

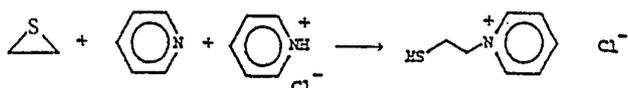
E. Chlorure de 1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium

Procédé A:



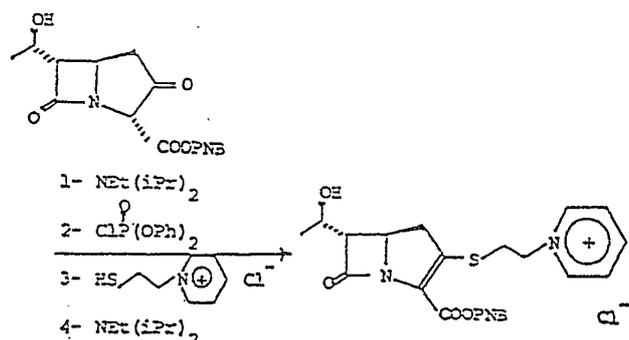
Une solution aqueuse de méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium brut (9,4 g, 0,04 mole) a été chargée à la partie supérieure d'une colonne (2,5 × 41 cm) de «Permutit S-1» sous la forme Cl⁻. La colonne a été éluée avec de l'eau à une vitesse de 0,5 ml par minute et les fractions intéressantes ont été rassemblées et lyophilisées en donnant un sirop jaunâtre en quantité de 7,0 g (100%) qui a été utilisé tel quel dans l'étape suivante; résonance magnétique des protons (D₂O) δ : 3,22 (2H, m, CH₂S), 4,88 (m, CH₂N⁺), 8,18 (2H, m, Hm de pyridinium), 8,7 (1H, m, Hp de pyridinium), 9,0 ppm (2H, m, Ho de pyridinium).

Procédé B:



On a ajouté du chlorhydrate de pyridine (4,05 g, 35 mmoles) et du sulfure d'éthylène (2,1 ml, 35 mmoles) à de la pyridine préalablement refroidie (bain de glace) (5,6 ml, 70 mmoles). Le mélange a été chauffé à 65° C et agité pendant 75 minutes en donnant un système de deux phases. La phase la plus légère a été enlevée. L'huile restante a été lavée à l'éther (5 × 10 ml) et maintenue sous le vide poussé de la pompe en donnant le composé indiqué dans le titre (90-100%) qui a été utilisé tel quel dans l'étape suivante.

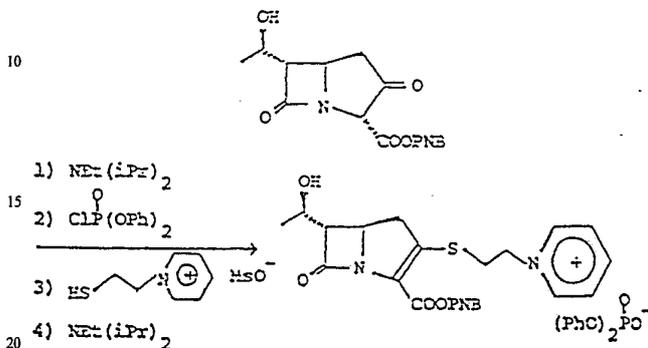
F. Chlorure de 3-[2-(1-pyridinium)éthylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle



Une solution de 6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (6,09 g, 17,5 mmoles) dans l'acétonitrile (20 ml) a été refroidie à +5° C sous une atmosphère d'azote et traitée successivement avec de la diisopropyléthylamine (3,65 ml, 21,0 mmoles) et du chlorophosphate de diphenyle (4,34 ml, 21,0 mmoles). Le mélange résultant a été agité pendant 30 minutes à 5° C, refroidi à -5° C et traité successivement avec une solution de chlorure de 1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium brut (4,3 g, 24 mmoles) dans du N,N-diméthylformamide (1,0 ml) avec addition goutte à goutte de diisopropyléthylamine (3,65 ml, 21,0 mmoles). Le mélange réactionnel a été agité à 0° C pendant 1 heure, refroidi à -30° C et agité pendant encore 15 minutes. La substance solide a été séparée par filtration et lavée avec de l'acétonitrile froid (-30° C); on a obtenu 5,77 g de composé (65%); IR (nujol) ν_{\max} : 3300 (OH), 1775 (C=O de β -lactame), 1690 (C=O d'ester de paranitrobenzyle), 1630 (pyridinium), 1605 (phényle de l'ester de para-nitrobenzyle), 1515 (NO₂), 1335 cm⁻¹ (NO₂); résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) δ : 1,17 (3H, d, J = 6,1 Hz, CH₃CHOH), 3,2-3,75 (5H, H-4, H-6, CH₂S), 3,75-4,5 (2H, H-5, CH₃CHOH), 4,92 (2H, large, J = 6,5 Hz, CH₂N⁺), 5,18 (1H, d, J = 4,9 Hz, OH), 5,37 (centre de ABq, J_{a,b} = 14,2 Hz, CH₂ de PNB), 7,69 (2H, d, J = 8,7 Hz, Ho de PNB), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, Hm de PNB), 8,0-8,4 (4H, Hm de PNB, Hm de pyridinium), 8,66 (1H, m, Hp de pyridinium), 9,17 (2H, large, J = 5,5 Hz, Ho de pyridinium). Le filtrat et la liqueur de lavage ont été rassemblés et dilués avec de l'éther (150 ml). La liqueur surnageante a été décantée et la gomme a été dissoute dans de l'eau (40 ml) contenant une quantité suffisante d'acétonitrile pour former une solution qui a été versée à la partie supérieure d'une colonne (3 × 10 cm) de « μ -bondapak» C-18. La colonne a été éluée avec un mélange de 10% d'acétonitrile et 90% d'eau (150 ml) et un mélange de 50% d'acétonitrile et de 50% d'eau (100 ml). Les fractions intéressantes ont été rassemblées et lyophilisées après que l'acétonitrile avait été chassé sous vide, en donnant une poudre jaunâtre. Une analyse par résonance magnétique nucléaire de cette poudre a révélé la présence du composé indiqué dans le titre en mélange avec un peu de diphenylphosphate de 3-[2-(1-pyridinium)éthylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (2:1).

La poudre a été dissoute dans l'eau (quantité minimale) et la solution a été chargée sur une colonne (1,5 × 21 cm) de «Permutit S-1» sous la forme Cl⁻, avec de l'eau. Une lyophilisation des fractions intéressantes a donné 1,8 g (20%) du composé indiqué dans le titre.

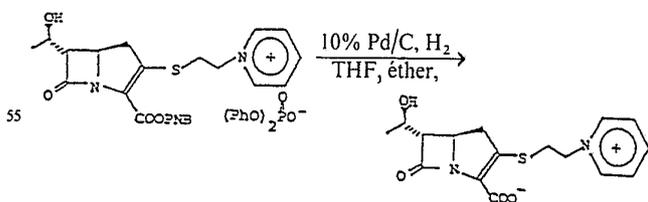
G. Diphenylphosphate du 3-[2-(1-pyridinium)éthylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle



Une solution de 6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,174 g, 0,50 mmole) dans l'acétonitrile (2 ml) a été refroidie à 0° C sous une atmosphère d'azote et traitée successivement avec de la diisopropyléthylamine (0,105 ml, 0,60 mmole) et du chlorophosphate de diphenyle (0,124 ml, 0,60 mmole). La solution résultante a été agitée pendant 30 minutes à 0° C et traitée successivement avec une solution de méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium (0,170 g, 0,72 mmole) dans l'acétonitrile (0,6 ml) et la diisopropyléthylamine (0,105 ml, 0,60 mmole). Le mélange réactionnel a été agité à 0° C pendant 15 minutes, dilué avec 7 ml d'eau froide (0° C) et versé à la partie supérieure d'une colonne (1,5 × 6,4 cm) de « μ -bondapak» C-18. La colonne a été éluée avec un mélange d'acétonitrile (25-50%) et d'eau (75-50%). Les fractions intéressantes ont été rassemblées et lyophilisées après que l'acétonitrile avait été chassé sous vide, en donnant une poudre jaunâtre en quantité de 0,33 g (92%); IR (KBr) ν_{\max} : 3600-3000 (OH), 1765 (C=O du β -lactame), 1690 (C=O de l'ester de PNB), 1625 (pyridinium), 1585 (phényle), 1510 (NO₂), 1330 (NO₂), 885 cm⁻¹ (NO₂); résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) δ : 1,16 (3H, d, J = 6,2 Hz, CH₃CHOH), 4,87 (2H, large, J = 6,6 Hz, CH₂S), 5,37 (centre de ABq, J_{a,b} = 14,3 Hz, CH₂ de PNB), 6,7-7,5 (phényle), 7,68 (d, J = 8,8 Hz, Ho de PNB), 8,23 (d, J = 8,8 Hz, Hm de PNB), 8,0-8,3 (m, Hm de pyridinium), 8,4-8,8 (1H, Hp de pyridinium), 9,09 (2H, dd, J = 6,7 Hz, J = 1,3 Hz, Ho de pyridinium).

H. 3-[2-(1-Pyridinium)éthylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate

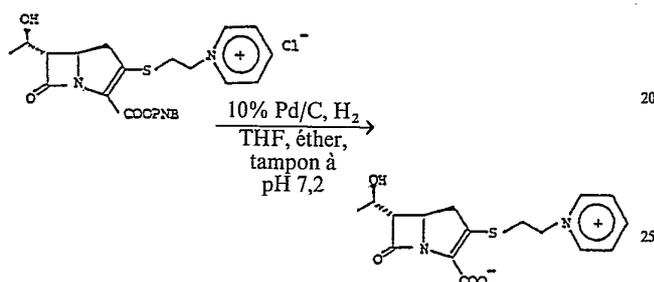
Procédé A



On a ajouté de l'éther (10 ml), un tampon de dihydrogénophosphate monopotassique et d'hydroxyde de sodium à pH 7,4 (16 ml, 0,05 M) et du palladium à 10% fixé sur du charbon (0,16 g) à une solution de diphenylphosphate de 3-[2-(1-pyridinium)éthylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,16 g, 0,22 mmole) dans du tétrahydrofur anhydre (10 ml). Le mélange résultant a été hydrogéné sous pression de 0,28 MPa pendant 1 heure à 25° C. Les deux phases ont été séparées et la phase organique a été extraite avec de l'eau (2 × 3 ml). Les solutions aqueuses ont été rassemblées, lavées à l'éther

(2 × 10 ml) et versées à la partie supérieure d'une colonne (1,5 × 6,2 cm) de «μ-bondapak» C-18 après que les traces de solvants organiques avaient été chassées sous vide. Par élution de la colonne avec de l'eau, on a obtenu après lyophilisation des fractions intéressantes une poudre jaunâtre en quantité de 0,062 g (84%); IR (KBr) ν_{\max} : 3700-3000 (OH), 1755 (C=O de β-lactame), 1630 (pyridinium), 1590 cm^{-1} (carboxylate), résonance magnétique des protons (D_2O): 1,22 (3H, d, $J=6,4$ Hz, CH_3CHOH), 2,92 (d, $J=9,1$ Hz, H-4), 2,97 (d, $J=9,1$ Hz, H-4), 3,20 (dd, $J=2,5$ Hz, $J=6,1$ Hz, H-6), 3,44 (t, $J=6,0$ Hz, CH_2S), 3,93 (dd, $J=9,1$ Hz, $J=2,5$ Hz, H-5), 4,82 (t, $J=6,0$ Hz, CH_2N^+), 8,04 (m, Hm de pyridinium), 8,5 (m, Hp de pyridinium), 8,82 (dd, $J=3,2$ Hz, $J=1,1$ Hz, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 259 ($\epsilon=5800$), 296 ($\epsilon=7030$) m μ ; $t_{1/2}$ = 13,5 heures (mesuré à une concentration de 10^{-4} M dans un tampon au phosphate à pH 7,4 à 36,8° C).

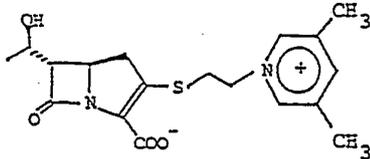
Procédé B



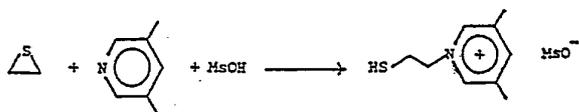
On a ajouté du tétrahydrofurane (30 ml), de l'éther (30 ml) et du palladium à 10% fixé sur du charbon (5,7 g) à une solution de chlorure de 3-[2-(1-pyridinium)éthylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de nitrobenzyle (5,77 g, 11,4 mmole) dans un tampon de dihydrogénophosphate monopotassique et d'hydroxyde de sodium (170 ml, 0,2 M, pH 7,22). Le mélange résultant a été hydrogéné à 22° C sous pression de 0,28 MPa pendant 1 heure et filtré sur un tampon de «Célite». Le tampon a été lavé avec de l'eau (2 × 15 ml). Le filtrat et l'eau de lavage ont été rassemblés et dilués avec de l'éther (100 ml). La phase aqueuse a été séparée, lavée à l'éther (3 × 100 ml) et versée à la partie supérieure d'une colonne (4,5 × 20 cm) de «μ-bondapak» C-18 après que les solvants organiques avaient été chassés sous vide. L'élution de la colonne avec de l'eau suivie d'un mélange à 1% d'acétonitrile dans l'eau a donné après lyophilisation des fractions intéressantes 2,48 g (65%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre jaunâtre. Les données analytiques ont été identiques à celles qui ont été rapportées pour le composé préparé dans le procédé A.

Exemple 4

Préparation du 3-[2-(1-(3,5-diméthylpyridinium))éthylthiol]-6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate



A. Méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-3,5-diméthylpyridinium



On a ajouté du sulfure d'éthylène (0,655 ml, 0,011 mole) à une suspension de méthanesulfonate de 3,5-lutidinium dans de la 3,5-lutidine préparée par addition d'acide méthanesulfonique (0,65 ml,

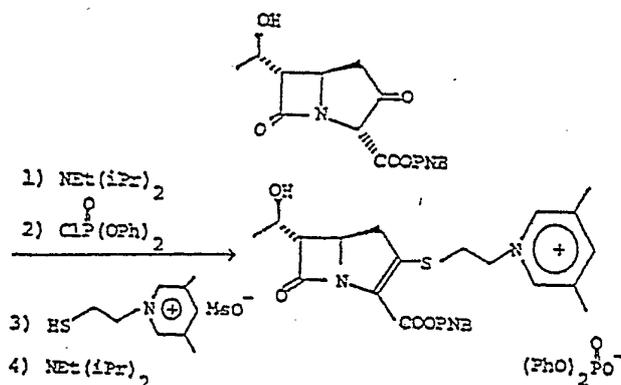
0,010 mole) à de la 3,5-lutidine froide (2,51 ml, 0,022 mole). Le mélange résultant a été agité sous une atmosphère d'azote à 55° C pendant 24 heures, refroidi à 23° C et dilué avec de l'eau (5 ml) et de l'éther (5 ml). La phase organique a été séparée et la solution aqueuse a été lavée à l'éther (6 × 4 ml). Les traces d'éther ont été chassées sous vide et la solution a été chargée à la partie supérieure d'une colonne (2,5 × 6,0 cm) de «μ-bondapak» C-18. La colonne a été éluee avec de l'eau et la lyophilisation des fractions intéressantes a donné un sirop incolore en quantité de 2,4 g (91%). IR (film) ν_{\max} : 2520 (SH), 1628 (pyridinium), 1600, 1495, 1325, 1305, 1283, 1200 (sulfonate), 1040, 938, 765, 680 cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (DMSO-d_6) δ : 2,31 (3H, s, CH_3SO_3^-), 2,47 (6H, s, CH_3 sur pyridinium), 2,57, 2,66, 2,69, 2,78 (1H, partie B du système A₂B, SH), 3,06 (2H, m [avec addition de D_2O (2H, t, $J=6,5$ Hz)], CH_2S), 4,65 (2H, t, $J=6,5$ Hz, CH_2N^+), 8,34 (1H, s, Hp de pyridinium), 8,79 (2H, s, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 271 ($\epsilon=4860$) m μ .

Analyse pour $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 0,5\text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 44,09 H 6,66 N 5,14 S 23,54%

Trouvé: C 44,26 H 6,49 N 5,17 S 24,18%

B. Diphénylphosphate de 3-[2-(1-(3,5-diméthylpyridinium))éthylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle



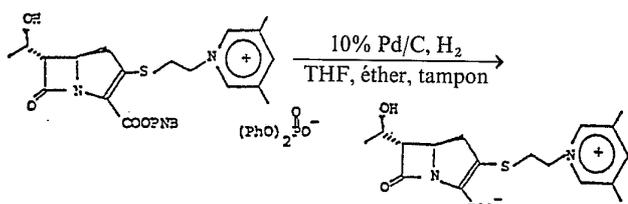
On a ajouté de la diisopropyléthylamine (0,314 ml, 1,8 mmole) à une solution froide (0° C) de 6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,523 g, 1,50 mmole) dans de l'acétonitrile (6,0 ml) maintenue sous une atmosphère d'azote, puis on a ajouté du chlorophosphate de diphenyle (0,373 ml, 1,8 mmole). Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes et traité avec une solution de méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-3,5-diméthylpyridinium (0,493 g, 1,87 mmole) dans l'acétonitrile (1,9 ml), suivie de diisopropyléthylamine (0,314 ml, 1,8 mmole). Le mélange réactionnel a été agité à 0° C pendant 1 heure, dilué avec de l'eau (26 ml) froide (0° C) et versé à la partie supérieure d'une colonne (7,0 × 3,5 cm) de «μ-bondapak» C-18. L'élution de la colonne avec un mélange de 25-50% d'acétonitrile-75-50% d'eau a donné après lyophilisation des fractions intéressantes 1,01 g (90%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre jaunâtre; IR (KBr) ν_{\max} : 3700-3100 (OH), 1778 (C=O de β-lactame), 1700 (C=O de l'ester de PNB), 1635 (pyridinium), 1595 (phényle), 1521 (NO_2), 1335 (NO_2), 895 cm^{-1} (NO_2); résonance magnétique des protons (DMSO-d_6) δ : 1,16 (3H, d, $J=6,1$ Hz, CH_3CHOH), 2,43 (s, CH_3 sur pyridinium), 4,75 (2H, m, CH_2N^+), 5,38 (centre de ABq, $J_{a,b}=14,3$ Hz, CH_2 de PNB), 6,6-7,5 (10H, m, phényle), 7,70 (2H, d, $J=8,7$ Hz, Ho de PNB), 8,0-8,5 (3H, m, Hp de pyridinium, Hm de PNB), 8,82 (2H, s, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 270 ($\epsilon=11570$), 306 ($\epsilon=7343$) m μ .

Analyse pour $\text{C}_{37}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SP} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 58,03 H 5,26 N 5,48 S 4,18%

Trouvé: C 57,98 H 5,05 N 5,22 S 4,34%

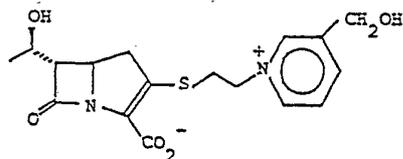
C. 3-[2-(1-(3,5-Diméthylpyridinium))éthylthio]-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



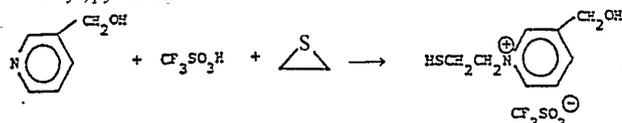
On a ajouté de l'éther (36 ml), un tampon au dihydrogénophosphate monopotassique et à l'hydroxyde de sodium (0,05M, pH 7,4, 44 ml) et du palladium à 10% fixé sur du charbon (0,60 g) à une solution de diphénylphosphate de 3-[2-(1-(3,5-diméthylpyridinium))éthylthio]-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle dans du tétrahydrofurane humide (36 ml). Le mélange résultant a été hydrogéné sous pression de 0,28 MPa à 23° C pendant 1,25 heure. La phase organique a été séparée et extraite avec un tampon (2 × 5 ml). Les phases aqueuses ont été rassemblées, filtrées sur un tampon de «Célite», lavées à l'éther (40 ml), mises sous vide pour éliminer les traces de solvants organiques et versées à la partie supérieure d'une colonne (2,5 × 10,0 cm) de «μ-bondapak» C-18. Par élution de la colonne avec de l'eau et lyophilisation des fractions intéressantes, on a obtenu le composé indiqué dans le titre, en quantité de 0,196 g (64%) sous la forme d'une poudre jaunâtre; IR (KBr) ν_{\max} : 3700-3100 (OH), 1760 (C=O de β -lactame), 1595 cm^{-1} (carboxylate); résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 1,21 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH_3CHOH), 2,45 (6H, s, CH_3 sur pyridinium), 2,81 (d, $J=9,2$ Hz, H-4), 2,96 (d, $J=9,2$ Hz, H-4), 3,22 (dd, $J=2,6$ Hz, $J=6,2$ Hz, H-6), 3,40 (t, $J=6,2$ Hz, CH_2S), 3,84 (dd, $J=9,2$ Hz, $J=2,6$ Hz, H-5), 4,15 (m, CH_2CHOH), 4,71 (t, $J=6,2$ Hz, CH_2N^+), 8,21 (1H, s, Hp de pyridinium), 8,46 (2H, s, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 279 ($\epsilon=8345$), 296 ($\epsilon=7714$) m μ , $[\alpha]_D^{25} + 40,7$ (c 0,53, H_2O); $\tau_{1/2} = 16,9$ heures (mesuré à une concentration de 10^{-4} M dans un tampon au phosphate à pH 7,4 à 36,8° C).

Exemple 5

Préparation du (5R,6S)-3-[2-(3-hydroxyméthylpyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



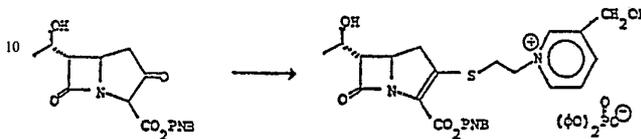
A. Trifluorométhanesulfonate de 3-hydroxyméthyl-1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium



On a ajouté goutte à goutte de l'acide trifluorométhanesulfonique (1,327 ml, 0,015 mole) à du 3-pyridineméthanol (2,91 ml, 0,030 mole), puis du sulfure d'éthylène (0,89 ml, 0,015 mole). Le mélange homogène résultant a été chauffé (bain d'huile) à 50-70° C sous atmosphère d'azote pendant 20 heures. Le mélange réactionnel a été repris dans l'eau (15 ml) et extrait avec CH_2Cl_2 (5 × 5 ml). La phase aqueuse a été concentrée sous vide, puis chargée sur une colonne à phase inversée de C-18. L'élution avec de l'eau suivie d'une évaporation des fractions intéressantes a donné une huile de couleur jaune pâle. Cette matière a été rechromatographiée en donnant une huile pratiquement incolore. Après déshydratation sous vide (P_2O_5), on a obtenu le produit (4,50 g, 94%) sous la forme d'une huile visqueuse, IR (film) ν_{\max} : 3450 (s, OH), 2560 (w, SH)

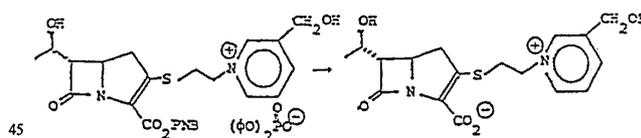
cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (d_6 -acétone) δ : 9,10-8,05 (m, 4H, aromatique), 5,01 (t, $J=5,5$ Hz, 2H, N- CH_2), 4,93 (s, 2H, - CH_2OH), 4,43 (large s, 1H, -OH), 3,43-3,18 (m, 2H, S- CH_2), 2,34-2,10 (m, 1H, SH).

5 B. Diphénylphosphate de (5R,6S)-3-[2-(3-hydroxyméthylpyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle



On a ajouté de la diisopropylméthylamine (0,096 ml, 0,55 mmole) à 0° C sous atmosphère d'azote à une solution de (5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,174 g, 0,50 mmole) dans 2 ml d'acétonitrile anhydre. On a ensuite ajouté goutte à goutte du chlorophosphate de diphenyle (0,114 ml, 0,55 mmole) et on a agité le mélange réactionnel à 0° C pendant 30 minutes. On a ensuite ajouté une solution de trifluorométhanesulfonate de 3-hydroxyméthyl-1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium (0,223 g, 0,70 mmole) dans 0,50 ml d'acétonitrile, puis de la diisopropyléthylamine (0,122 ml, 0,70 mmole). Après avoir maintenu le mélange réactionnel à 0° C pendant 30 minutes, on l'a concentré sous vide et on a repris la gomme résiduelle jaune dans de l'eau (en ajoutant suffisamment d'acétonitrile pour faciliter la dissolution de la gomme). Cette solution a été chargée sur une colonne à phase inversée «C-18» qui a été éluee avec de l'acétonitrile à 15% dans l'eau. Par lyophilisation des fractions intéressantes, on a obtenu le produit (0,305 g, 81%) sous la forme d'une substance solide de couleur beige. IR (KBr) ν_{\max} : 3420 (large, OH), 1775 (CO de β -lactame), 1695 (- CO_2PNB) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (d_6 -acétone) δ : 9,44-7,72 (m, 8H, aromatique), 7,22-6,91 (m, 10H, diphénylphosphate), 5,53, 5,27 (ABq, $J=14$ Hz, 2H, benzylique), 5,04 (t, $J=7,4$ Hz, 2H, N- CH_2), 4,75 (s, 2H, CH_2OH), 4,5-3,1 (m, 8H), 1,21 (d, $J=6,3$ Hz, 3H, CHMe).

C. (5R,6S)-3-[2-(3-hydroxyméthylpyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate

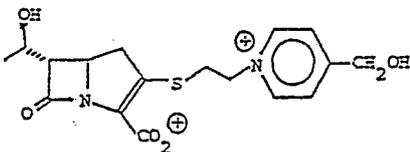


On a ajouté 6,0 ml de tampon au phosphate (0,05M, pH 7,4), 0,145 g de palladium à 10% fixé sur du charbon et 10 ml d'éther à une solution de diphénylphosphate de (5R,6S)-3-[2-(3-hydroxyméthylpyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,145 g, 0,194 mmole) dans 10 ml de THF contenant 5 gouttes d'eau. Le mélange a été hydrogéné (Parr) sous pression de 0,28 MPa pendant 1 heure, puis filtré sur un tampon de «Célite». Le résidu du filtre a été lavé avec un peu d'eau et d'éther et la phase aqueuse a été séparée et extraite à l'éther (3 fois). La solution aqueuse a été refroidie ensuite à 0° C et le pH a été ajusté à 7,0 avec un tampon à pH 7,4. Après élimination sous vide des substances volatiles résiduelles, la solution aqueuse a été chargée sur une colonne à phase inversée «C-18» qui a été éluee avec de l'eau. Une lyophilisation des fractions intéressantes a donné le produit (36 mg, 51%) sous la forme d'une substance solide de couleur jaune clair. Une purification subséquente par chromatographie en phase liquide sous haute pression à phase inversée a donné le produit pur (31 mg, 41%) sous la forme d'une matière solide. IR (KBr) ν_{\max} : 3300 (large, OH), 1755 (CO de β -lactame), 1590 (- CO_2^-) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 8,78-7,94 (m, 4H, aromatique), 4,83 (t, $J=6,0$ Hz, 2H, N- CH_2), 4,83 (s, 2H, CH_2OH), 4,16 (d de q, $J=J'=6,2$ Hz, 1H,

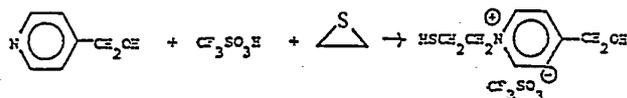
H-1'), 3,98 (d de t, $J=9,1$ Hz, $J'=2,6$ Hz, 1H, H-5), 3,75-3,20 (m, 3H), 3,20-2,65 (m, 2H), 1,22 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, CHMe); UV (H_2O) λ_{max} : 294 ($\epsilon=7614$), 266 ($\epsilon=6936$) nm; $t_{1/2}$ (pH 7,4, 36,8°C) 14,0 h.

Exemple 6

Préparation du (5R,6S)-3-[2-(4-hydroxyméthylpyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate

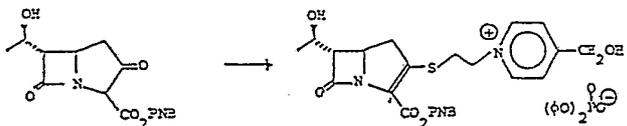


A. Trifluorométhanesulfonate de 4-hydroxyméthyl-1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium



On a ajouté goutte à goutte de l'acide trifluorométhanesulfonique (1,327 ml, 0,015 mole) à une solution de 4-pyridineméthanol (1,635 g, 0,015 mole) dans 10 ml de chlorure de méthylène à 0°C sous atmosphère d'azote. Une huile de couleur brun-jaune s'est rapidement séparée. Un équivalent additionnel de 4-pyridineméthanol (1,635 g, 0,015 mole) a été ajouté à ce mélange et le solvant a été chassé sous pression réduite en donnant une huile. On a ajouté à cette huile du sulfure d'éthylène (0,891 ml, 0,015 mole) et on a chauffé le mélange homogène résultant (bain d'huile) à environ 60°C pendant 3 heures. Le mélange réactionnel a ensuite été repris dans 15 ml d'eau et la solution aqueuse a été lavée avec du chlorure de méthylène (5 x 5 ml). Après élimination du solvant organique résiduel sous vide, la solution aqueuse a été chargée sur une colonne à phase inversée de «C-18». L'élué avec de l'eau et l'évaporation subséquente des fractions intéressantes ont donné une huile qui a ensuite été déshydratée sous vide sur du P_2O_5 , en donnant le produit (4,64 g, 97%) sous la forme d'une huile incolore. IR (film) ν_{max} : 3455 (s, OH), 2565 (w, SH) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 9,07, 8,18 (ABq, $J=6,8$ Hz, 4H, aromatique), 5,03 (s, 2H, CH_2OH), 4,96 (t, $J=6,5$ Hz, 2H, $N-CH_2$), 4,09 (large s, 1H, -OH), 3,5-3,1 (m, 2H, $S-CH_2$), 2,25 (large s, 1H, -SH).

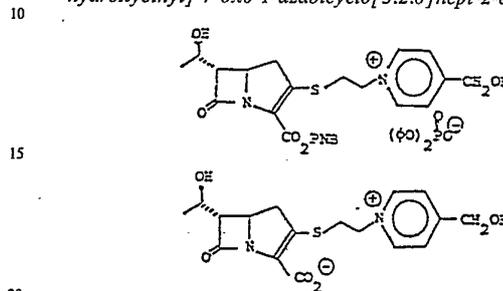
B. Diphénylphosphate de (5R,6S)-3-[2-(4-hydroxyméthylpyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle



On a ajouté goutte à goutte de la diisopropyléthylamine (0,191 ml, 1,1 mmole), puis du chlorophosphate de diphényle (0,228 ml, 1,1 mmole) à une solution de (5R,6S)-6-[1-(R)-1-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,348 g, 1,0 mmole) dans 5 ml d'acétonitrile anhydre, à 0°C sous atmosphère d'azote. La solution résultante de couleur jaune d'or a été agitée à 0°C pendant 40 minutes. On a ajouté à cette solution une solution de trifluorométhanesulfonate de 4-hydroxyméthyl-1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium (0,447 g, 1,4 mmole) dans 1 ml d'acétonitrile, puis de la diisopropyléthylamine (0,191 ml, 1,1 mmole). Une gomme de couleur noir rougeâtre s'est séparée du mélange réactionnel. Après 20 minutes à 0°C, le mélange réactionnel a été filtré et concentré sous vide. Le résidu a été repris dans un volume minimal de mélange d'acétonitrile et d'eau (1:1) et chargé sur une colonne à phase inversée de «C-18». L'élué avec de l'acétonitrile à 25% dans l'eau et la lyophilisation subséquente des fractions intéressantes

ont donné le produit (0,353 g, 47%) sous la forme d'une substance solide de couleur crème. IR (KBr) ν_{max} : 3240 (large, OH), 1775 (CO de β -lactame), 1695 ($-CO_2PNB$) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (d_6 -acétone) δ : 9,24-7,84 (m, H, aromatique), 7,4-6,9 (m, 10H, diphénylphosphate), 5,52, 5,24 (ABq, $J=14$ Hz, 2H, benzylrique), 5,15-4,80 (m, 4H), 4,45-3,05 (m, 7H), 1,35 (d, $J=6,6$ Hz, 3H, CHMe).

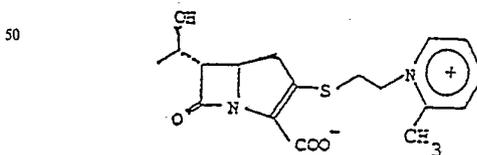
C. (5R,6S)-3-[2-(4-hydroxyméthylpyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



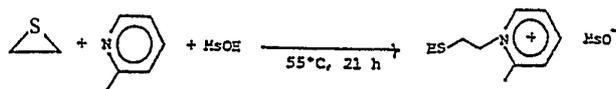
Un mélange de diphénylphosphate de (5R,6S)-3-[2-(4-hydroxyméthylpyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,348 g, 0,465 mmole) et de palladium à 10% sur du charbon (0,35 g) dans 11 ml de tampon au phosphate (0,05 M, pH 7,4), 5 ml de THF et 10 ml d'éther, a été hydrogéné sous pression de 0,28 MPa pendant 1,25 heure. Le mélange a ensuite été filtré sur un tampon de «Célite» et la phase aqueuse a été lavée avec de l'éther (3 fois). Le pH de la solution aqueuse a ensuite été ajusté à 7,0 en utilisant une quantité additionnelle de tampon à pH 7,4. Après élimination sous vide des substances volatiles résiduelles, la solution aqueuse a été chargée sur une colonne à phase inversée de «C-18». L'élué avec de l'acétonitrile à 2% dans l'eau et la lyophilisation subséquente ont donné une substance solide de couleur brun-jaune. Cette matière a été rechromatographiée (phase inversée sur «C₁₈»/eau) en donnant le produit désiré (0,060, 36%) sous la forme d'une substance solide jaune clair. IR (KBr) ν_{max} : 3400 (large, OH), 1755 (CO de β -lactame), 1590 ($-CO_2^-$) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 8,73, 7,96 (ABq, $J=6,8$ Hz, 4H, aromatique), 4,93 (s, 2H, CH_2OH), 4,77 (t, $J=6,0$ Hz, 2H, $N-CH_2$), 4,15 (d de q, $J=J'=6,3$ Hz, 1H, H-1'), 3,96 (d de t, $J=9,2$ Hz, $J'=2,6$ Hz, 1H, H-5), 3,65-3,20 (m, 3H), 3,13-2,62 (m, 2H), 1,21 (d, $J=6,3$ Hz, 3H, CHMe); UV (H_2O) λ_{max} : 295 ($\epsilon=6880$), 256 ($\epsilon=5595$), 224 ($\epsilon=8111$) nm; $t_{1/2}$ (pH 7,4, 36,8°C) 14,5 h.

Exemple 7

Préparation du 3-[2-(1-(2-méthylpyridinium))éthylthio]-6a-[1-(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-carboxylate



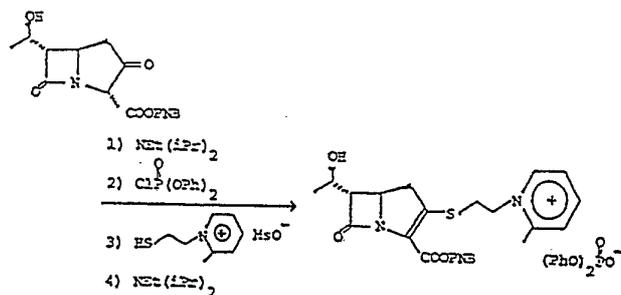
A. Méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-2-méthylpyridinium



On a ajouté du sulfure d'éthylène (0,655 ml, 0,011 mole) à une suspension de méthanesulfonate de 2-méthylpyridinium dans de la méthylpyridine, préparée par addition d'acide méthanesulfonique (0,65 ml, 0,010 mole) à de la 2-méthylpyridine froide (2,17 ml, 0,022 mole). Le mélange réactionnel a été agité sous une atmosphère d'azote à 55°C pendant 21 heures, refroidi à 23°C et dilué avec de l'eau (5 ml). La solution aqueuse a été lavée avec de l'éther (6 x 4 ml), mise sous vide pour éliminer les traces de solvants organiques

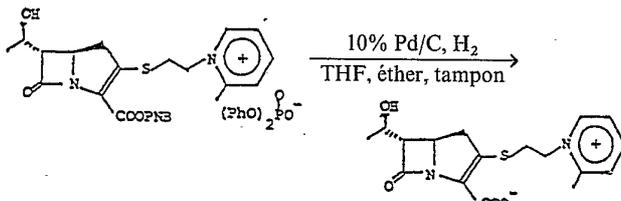
et versée à la partie supérieure d'une colonne (2,5 × 10,0 cm) de «μ-bondapak» C-18. La colonne a été éluée avec de l'eau et la lyophilisation des fractions intéressantes a donné 2,13 g (85%) du composé indiqué dans le titre; IR (film) ν_{\max} : 2520 (SH), 1623 (pyridinium), 1574, 1512, 1485, 1412, 1195 (sulfonate), 1038 cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (DMSO- d_6 + D_2O) δ : 2,37 (3H, s, CH_3SO_3^-), 2,83 (3H, s, CH_3 sur pyridinium), 3,09 (2H, $J=6,9$ Hz, CH_2S), 4,71 (2H, t, $J=6,9$ Hz, CH_2N^+), 7,93 (2H, m, Hm de pyridinium), 8,44 (1H, m, Hp de pyridinium), 8,89 (1H, m, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 266 ($\epsilon=3550$) m μ .

B. Diphénylphosphate de 3-[2-(1-(2-méthylpyridinium))éthylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle



On a ajouté de la diisopropyléthylamine (0,314 ml, 1,80 mmole), puis du chlorophosphate de diphenyle (0,373 ml, 1,80 mmole) à une solution froide (0° C) de 6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,523 g, 1,50 mmole) dans de l'acétonitrile (6 ml) maintenu sous une atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes à 0° C et traité avec une solution de méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-2-méthylpyridinium (0,530 g, 2,16 mmoles) dans de l'acétonitrile (18 ml), puis avec de la diisopropyléthylamine (0,314 ml, 1,8 mmole). Le mélange réactionnel a été agité à 0° C pendant 1 heure, dilué avec de l'eau (26 ml) froide (0° C) et versé à la partie supérieure d'une colonne (3,5 × 7,0 cm) de «μ-bondapak» C-18. Par élution de la colonne avec un mélange de 25% d'acétonitrile et de 75% d'eau et avec un mélange de 50% d'acétonitrile et de 50% d'eau, on a obtenu après lyophilisation des fractions intéressantes 1,06 g (96%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre jaunâtre; IR (KBr) ν_{\max} : 3650-3100 (OH), 1770 (C=O de β -lactame), 1695 et 1690 (C=O de l'ester de PNB), 1630 (pyridinium), 1595 (phényle), 1518 (NO_2), 1335 (NO_2), 8,90 cm^{-1} (NO_2); résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) δ : 1,15 (3H, d, $J=6,1$ Hz, CH_3CHOH), 2,87 (s, CH_3 sur pyridinium), 3,6-4,4 (2H, m, H-5, CH_3CHOH), 4,75 (2H, m, CH_2N^+), 5,37 (centre de ABq, $J=14$ Hz, CH_2 de PNB), 6,5-7,4 (10H, m, phényle), 7,70 (2H, d, $J=8,8$ Hz, Ho de PNB), 8,0 (2H, m, Hm de pyridinium), 8,24 (2H, d, $J=8,8$ Hz, Hm de PNB), 8,50 (1H, m, Hp de pyridinium), 8,95 (1H, large, $J=6,1$ Hz, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 265 ($\epsilon=11990$), 314 ($\epsilon=8020$) m μ .

C. 3-[2-(1-(2-Méthylpyridinium))éthylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-carboxylate



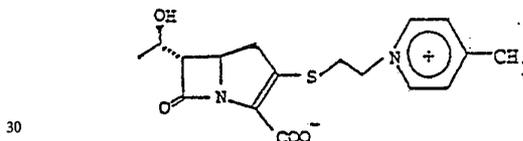
On a ajouté de l'éther (34 ml), un tampon au dihydrogénophosphate monopotassique et à l'hydroxyde de sodium (0,15 M, 16,5 ml, pH 7,22) et du palladium à 10% fixé sur du charbon (0,68 g) à une solution de diphénylphosphate de 3-[2-(1-(2-méthylpyridinium))éthylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-

ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,66 g, 0,90 mmole) dans du tétrahydrofur humide (34 ml). Le mélange résultant a été hydrogéné sous pression de 0,28 MPa à 23° C pendant 1,25 heure. La phase organique a été séparée et extraite avec un tampon (2 × 6 ml).

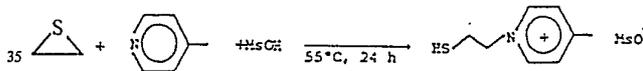
Les phases aqueuses ont été rassemblées, filtrées sur un tampon de «Célite», lavées avec de l'éther (40 ml), mises sous vide pour éliminer les traces de solvants organiques et versées à la partie supérieure d'une colonne (2,5 × 10 cm) de «μ-bondapak» C-18. L'élution de la colonne avec de l'eau et la lyophilisation des fractions intéressantes ont donné le composé indiqué dans le titre, en quantité de 0,098 g (31%), sous la forme d'une poudre jaunâtre; IR (KBr) ν_{\max} : 3650-3100 (OH), 1755 (C=O de β -lactame), 1630 (pyridinium), 1595 cm^{-1} (carboxylate); résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 1,20 (3H, d, $J=6,3$ Hz, CH_3CHOH), 2,83 (s, CH_3 sur pyridinium), 2,7-3,1 (5H, H-4, CH_3 sur pyridinium), 3,1-3,7 (3H, m, CH_2S , H-6), dd, $J=9,1$ Hz, $J=2,6$ Hz, H-5), 3,1 (m, CH_3CHOH), 4,78 (t, $J=6,2$ Hz, CH_2N^+), 7,8 (2H, m, Hm de pyridinium), 8,3 (1H, m, Hp de pyridinium), 8,65 (1H, m, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 268 ($\epsilon=9350$), 296 ($\epsilon=8840$) m μ ; $[\alpha]_D^{25} + 41^\circ$ [c 0,5, H_2O]; $\tau_{1/2} = 15,0$ h (mesuré à une concentration de 10^{-4} M dans un tampon au phosphate à pH 7,4 à 36,8° C).

Exemple 8

Préparation du 3-[2-(1-(4-méthylpyridinium))éthylthio]-6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate



A. Méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-4-méthylpyridinium



On a ajouté du sulfure d'éthylène (0,655 ml, 0,011 mole) à une suspension de méthanesulfonate de 4-picolinium dans de la 4-picoline préparée par l'addition d'acide méthanesulfonique (0,65 ml, 0,010 mole) à de la 4-picoline (2,14 ml, 0,022 mole) en refroidissant. Le mélange réactionnel a été agité sous une atmosphère d'azote à 55° C pendant 24 heures, refroidi à 23° C et dilué avec de l'eau (5 ml) et de l'éther (10 ml). La phase organique a été séparée et la phase aqueuse a été lavée avec de l'éther (5 × 5 ml) et chargée à la partie supérieure d'une colonne (2,5 × 10 cm) de «μ-bondapak» C-18 après que les traces d'éther ont été chassées sous pression réduite. L'élution de la colonne avec un mélange de 15% d'acétonitrile et 85% d'eau a donné après lyophilisation des fractions intéressantes d'un sirop incolore en quantité de 2,66 g (100%); IR (film) ν_{\max} : 2500 (SH), 1640 (pyridinium), 1572, 1520, 1478, 1200 (sulfonate), 1040, 833 et 768 cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) δ : 2,31 (3H, s, CH_3SO_3^-), 2,62 (s, CH_3 sur pyridinium), 2,2-2,9 (4H, SH, CH_3 sur pyridinium), 3,04 (2H, m, CH_2S), 4,68 (2H, t, $J=6,4$ Hz, CH_2N^+), 8,01 (2H, d, $J=6,6$ Hz, Hm de pyridinium), 8,89 (2H, d, $J=6,6$ Hz, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 256 ($\epsilon=4100$), 221 ($\epsilon=7544$) m μ .

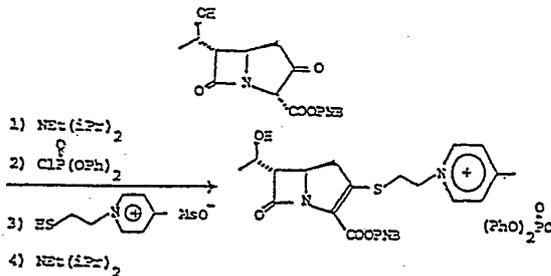
B. p-Toluènesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-4-méthylpyridinium



On a ajouté de la 4-picoline (1,17 ml, 0,012 mole) à une suspension d'acide p-toluènesulfonique (1,72 g, 0,01 mole) dans du benzène (6,5 ml). Le mélange résultant a été agité sous une atmosphère d'azote à 23° C pendant 30 minutes, traité avec du sulfure d'éthylène (0,65 ml, 0,011 mole) et agité à 75° C pendant 24 heures. On a ajouté davantage de sulfure d'éthylène (0,65 ml, 0,011 mole) et on a continué d'agiter à 75° C pendant encore 24 heures. Le mélange réaction-

nel a été refroidi à 23° C et dilué avec de l'eau (5 ml) et de l'éther (8 ml). La phase aqueuse a été séparée et lavée avec de l'éther (3 × 8 ml). Les traces de solvants organiques ont été chassées sous vide et le composé a été chromatographié sur «μ-bondapak» C-18 en utilisant l'eau comme solvant d'éluion, ce qui a donné 2,94 g (90%) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'un sirop incolore; IR (film) ν_{\max} : 2510 (SH), 1640 (pyridinium), 1595, 1582, 1475, 1200 (sulfonate), 1031, 1010, 818 cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) δ : 2,29 (3H, s, CH_3 sur pyridinium), 2,61 (s, CH_3 Ph), 2,4-2,8 (4H, SH, CH_3 Ph), 3,03 (2H, m [addition de D_2O a donné un t, $J=6,4$ Hz, à 3,04], CH_2 S), 4,68 (2H, t, $J=6,4$ Hz, CH_2N^+), 7,11, 7,49 (4H, 2d, $J=7,9$ Hz, phényle), 8,00 (2H, d, $J=6,5$ Hz, Hm de pyridinium), 8,89 (2H, d, $J=6,5$ Hz, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 256 ($\epsilon=4315$), 222 ($\epsilon=17045$) m μ .

C. *Diphénylphosphate de 3-[2-(1-(4-méthylpyridinium)éthylthio)]-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle*



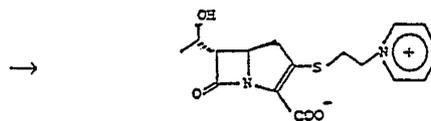
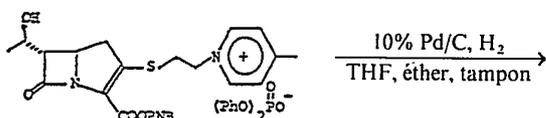
On a ajouté de la diisopropyléthylamine (0,314 ml, 1,8 mmole), puis du chlorophosphate de diphenyle (0,373 ml, 1,9 mmole) à une solution froide (0° C) de 6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,522 g, 1,5 mmole) dans de l'acétonitrile (6 ml) maintenu sous une atmosphère d'azote. On a agité le mélange réactionnel pendant 45 minutes et on l'a traité par addition goutte à goutte d'une solution de méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-4-méthylpyridinium (0,539 g, 2,16 mmoles) dans de l'acétonitrile (1,8 ml), avec addition subséquente de diisopropyléthylamine (0,74 ml, 1,8 mmole). Le mélange réactionnel a été agité à 0° C pendant 1 heure, dilué avec de l'eau (24 ml) froide (0° C) et versé à la partie supérieure d'une colonne (2,5 × 8,5 cm) de «μ-bondapak» C-18. L'éluion de la colonne d'abord avec un mélange de 25% d'acétonitrile et de 75% d'eau (100 ml), puis avec un mélange de 50% d'acétonitrile et de 50% d'eau (100 ml) a donné, après lyophilisation des fractions intéressantes, 0,91 g (83%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre jaunâtre; IR (KBr) ν_{\max} : 3700-2800 (OH), 1770 (C=O de β -lactame), 1700 (C=O de l'ester de PNB), 1640 (pyridinium), 1595 (phényle), 1520 (NO_2), 1340 (NO_2), 890 cm^{-1} (NO_2); résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) δ : 1,16 (3H, d, $J=6,2$ Hz, CH_3CHOH), 2,61 (s, CH_3 sur pyridinium), 3,1-3,7 (3H, m, H-6, CH_2S), 3,7-4,4 (2H, m, H-5, CH_2CHOH), 4,79 (2H, large t, $J=6,3$ Hz, CH_2N^+), 5,17 (d, $J=4,9$ Hz, OH), 5,37 (centre de ABq , $J=14,1$ Hz, CH_2 de PNB), 6,7-7,4 (10H, m, phényle), 7,69 (2H, d, $\bar{J}=8,8$ Hz, Ho de PNB), 8,00 (2H, d, $J=6,5$ Hz, Hm de pyridinium), 8,23 (2H, d, $J=8,8$ Hz, Hm de PNB), 8,92 (2H, d, $J=6,5$ Hz, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 262 ($\epsilon=10835$), 311 ($\epsilon=9670$) m μ .

Analyse pour $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SP} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 56,84 H 5,17 N 5,52 S 4,21%

Trouvé: C 56,89 H 5,13 N 5,19 S 4,41%

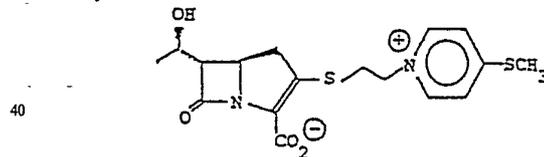
D. *3-[2-(1-(4-Méthylpyridinium)éthylthio)]-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate*



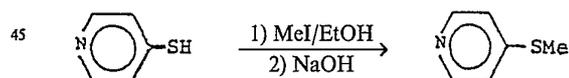
On a ajouté de l'éther (30 ml), un tampon de dihydrogénophosphate monopotassique et d'hydroxyde de sodium (0,15 M, 14,7 ml, pH 7,22) et du palladium à 10% fixé sur du charbon (0,59 g) à une solution de diphénylphosphate de 3-[2-(1-(4-méthylpyridinium)éthylthio)]-6a-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,587 g, 0,80 mmole) dans du tétrahydrofurane humide (30 ml). Le mélange résultant a été hydrogéné sous pression de 0,28 MPa à 23° C pendant 1,25 heure. La phase organique a été séparée et extraite avec le tampon (2 × 6 ml). Les extraits aqueux ont été rassemblés, filtrés sur un tampon de «Célite», lavés à l'éther (3 × 20 ml), mis sous vide pour éliminer des traces de solvants organiques et versés à la partie supérieure d'une colonne (2,5 × 10 cm) de «μ-bondapak» C-18. L'éluion de la colonne avec de l'eau et la lyophilisation des fractions intéressantes ont donné 0,136 g (49%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre jaunâtre; IR (KBr) ν_{\max} : 3700-3000 (OH), 1770 (C=O de β -lactame), 1642 (pyridinium), 1592 cm^{-1} (carboxylate); résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 1,19 (3H, t, $J=6,3$ Hz, CH_3CHOH), 2,59 (3H, s, CH_3 sur pyridinium), 2,84 (d, $\bar{J}=9,1$ Hz, H-4), 2,90 (d, $J=9,1$ Hz, H-4), 3,0-3,6 (3H, m, CH_2S , H-6), 3,86 (dd, $J=9,1$ Hz, $J=2,6$ Hz, H-5), 4,12 (m, CH_3CHOH), 4,5-4,9 (CH_2N^+ masqué par HOD), 7,80 (2H, d, $J=6,6$ Hz, Hm de pyridinium), 8,58 (2H, d, $J=6,6$ Hz, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 256 ($\epsilon=5510$), 262 ($\epsilon=5360$), 296 ($\epsilon=7050$) m μ ; $[\alpha]_D^{25} +20,8^\circ$ (C 0,48, H_2O), $\tau_{1/2} = 12,8$ h (mesuré à une concentration de 10^{-4}M dans un tampon au phosphate de pH 7,4 à 36,8° C).

Exemple 9

Préparation du (5R)-3-[2-(4-méthylthiopyridinio)éthylthio]-[(6S)-[(1R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



A. 4-Méthylthiopyridine*



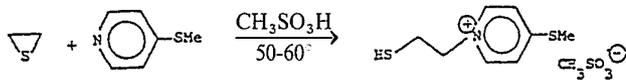
On a dissous de la 4-mercaptopyridine (5,55 g, 50,0 mmoles; Aldrich) dans de l'éthanol absolu bouillant (50 ml). La matière insoluble a été enlevée par filtration sur «Célite». Le filtrat a été chauffé jusqu'à redissolution, puis il a été refroidi à environ 50° C et de l'iode de méthyle (3,17 ml, 51,0 mmoles; Aldrich) a été ajouté en une seule fois. Le mélange a été refroidi pour provoquer la cristallisation. En filtrant la matière solide, on a obtenu 6,77 g (26,7 mmoles, rendement 53,5%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme de l'iodhydrate. Résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 2,70 (3H, s, $-\text{SCH}_3$) et 7,65-7,77-8,35-8,48 ppm (4H, type A_2B_2 , H aromatiques); IR (Nujol) ν_{\max} : 1615, 1585 (aromatique) et 780 cm^{-1} ; UV (H_2O) λ_{\max} : 227 ($\epsilon=2,02 \times 10^4$) et 298 nm ($\epsilon=1,64 \times 10^4$).

L'iodhydrate (6,33 g, 25,0 mmoles) a été dissous dans de l'eau (40 ml) et la matière insoluble a été enlevée et lavée avec de l'eau (40 ml). On a ajouté au filtrat à 0-5° de l'hydroxyde de sodium en pastilles (5 g) et on l'a extrait à l'éther diéthylique (3 × 25 ml), en saturant la phase aqueuse de NaCl. Les extraits organiques rassem-

* La préparation de ce composé a été rapportée par King et Ware dans J. Chem. Soc., 873 (1939). On a suivi le mode opératoire décrit dans cette publication.

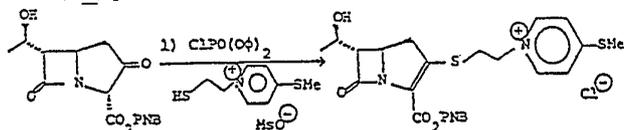
blés ont été lavés avec de la saumure (2 fois), déshydratés (sur MgSO_4) et évaporés en donnant 2,92 g (23,4 mmoles, rendement total 50%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une huile: résonance magnétique des protons (CDCl_3) δ : 2,48 (3H, s, $-\text{SCH}_3$) et 7,03-7,13-8,38-8,48 ppm (4H, type A_2B_2 , H aromatiques); IR (film) ν_{max} : 1580 et 800 cm^{-1} .

B. Méthanesulfonate de 4-méthylthio-N-(2-mercaptoéthyl)pyridinium



On a ajouté lentement de la 4-méthylthiopyridine (2,75, 22,0 mmoles) à de l'acide méthanesulfonique* (0,65 ml, 10,5 mmoles) en refroidissant au bain de glace. On a ajouté du sulfure d'éthylène* (0,66 ml, 11,0 mmoles; Aldrich) à cette matière solide et on a chauffé le mélange à 50-60° C pendant 21 heures. A mesure que la réaction a progressé, la matière solide s'est dissoute. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été dissous dans l'eau (50 ml) et lavé avec de l'éther diéthylique (5 x 4 ml). La phase aqueuse trouble a été filtrée sur «Célite» et le filtrat a été purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice à phase inversée (micro«bondapak» C-18, 10 g) en effectuant l'élution avec de l'eau. On a recueilli chaque fraction de 10 ml. Les fractions 2 et 3 ont été rassemblées et repurifiées par la colonne à phase inversée. La fraction 2 a donné 1,258 g (4,48 mmoles, rendement 42,6%) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une huile visqueuse: résonance magnétique des protons ($\text{DMSO}-d_6$, CFT-20) δ : 2,32 (3H, s, MeSO_3^-), 2,72 (3H, s, $-\text{SMe}$), 2,68 (1H, m, SH), 2,9-3,2 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{S}-$), 4,59 (2H, t, $\text{J}=6,4$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}^+$), 7,97 (2H, «d», $\text{J}=7,2$ Hz, H aromatiques) et 8,72 ppm (2H, «d», $\text{J}=7,2$ Hz, H aromatiques); IR (sans dilution) ν_{max} : 1630, 1200 (large, $-\text{SO}_3^-$), 785 et 770 cm^{-1} .

C. Chlorure de 3-[2-(4-méthylthiopyridino)éthylthio]-(6S)-[(1R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-carboxylate de (5R)-p-nitrobenzyle



On a ajouté à 0-5° C sous une atmosphère d'azote du chlorophosphate de diphenyle (0,29 ml, 1,41 mmole) à une solution de 3,7-dioxo-(6S)-[(1R)-hydroxyéthyl]-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-(2R)-carboxylate de (5R)-p-nitrobenzyle (475 mg, 1,36 mmole) et de diisopropyléthylamine (0,24 ml, 1,4 mmole) dans du CH_3CN (5 ml). On a agité le mélange à 0-5° C pendant 30 minutes. On a ajouté une suspension huileuse de méthanesulfonate de 4-méthylthio-N-(2-mercaptoéthyl)pyridinium (678 mg, 1,45 mmole; pureté 60%) dans CH_3CN (1,5 ml), puis de la diisopropyléthylamine (0,24 ml, 1,4 mmole). On a agité le mélange à 0-5° C pendant 1 heure. Immédiatement après l'addition de la base, un précipité jaunâtre s'est formé. Le précipité a été filtré et lavé avec CH_3CN froid (3 ml) en donnant 314 mg d'une substance solide jaunâtre. Cette substance a été triturée dans du méthanol à 10% dans l'eau (5 ml) pour obtenir 341 mg (0,618 mmole, rendement 45,4%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme de cristaux blancs: P.F. 118-120° C; résonance magnétique des protons ($\text{DMSO}-d_6$, CFT-20) δ : 1,16 (3H, d, $\text{J}=6,1$ Hz, $1'-\text{CH}_3$), 2,72 (3H, s, $-\text{CH}_2$), 3,1-3,7 (5H, m), 3,7-4,3 (2H, m), 4,71 (2H, t, $\text{J}=6,3$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}^+$), 5,15 (1H, d, $\text{J}=4,9$ Hz, OH), 5,20-5,35-5,40-5,55 (2H, ABq, $\text{CO}_2\text{CH}_2-\text{Ar}$), 7,70 (2H, «d», $\text{J}=8,8$ Hz, H de nitrophényle), 7,97 (2H, «d», $\text{J}=7,0$ Hz, H de pyridinio), 8,25 (2H, «d», $\text{J}=8,8$ Hz, H de nitrophényle) et 8,76 ppm (2H, «d», $\text{J}=7,1$ Hz, H de pyridinio); IR (Nujol) ν_{max} : 3250 (OH), 1775 (β -lactame), 1700 (ester) et 1625 cm^{-1} (pyridinio); UV (abs, EtOH) λ_{max} : 308 nm ($\epsilon=4,47 \times 10$); $[\alpha]_D^{23} +24,8$ (c 0,5, MeOH).

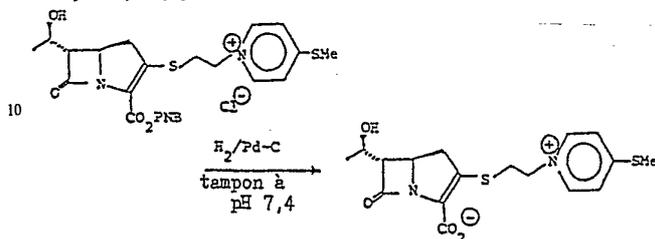
* On a distillé ces réactifs avant de les utiliser.

Analyse pour $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_3\text{O}_6\text{S}_2\text{Cl} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 50,56 H 4,95 N 7,37%

Trouvé: C 50,63 H 4,72 N 6,89%

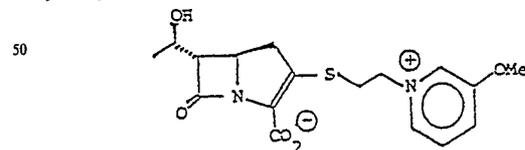
D. (5R)-3-[2-(4-méthylthiopyridinio)éthylthio]-(6S)-[(1R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



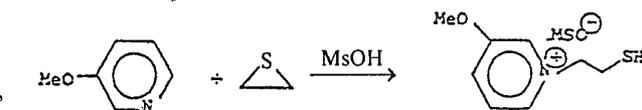
Du chlorure de (5R)-3-[2-(4-méthylthiopyridinio)éthylthio]-(6S)-[(1R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (380 mg, 0,688 mmole) a été dissous dans du THF (31,5 ml) et un tampon au phosphate à pH 7,40 (31,5 ml, 0,05M; Fisher) et dilué avec de l'éther diéthylique (31,5 ml). Cette solution a été mélangée avec du palladium à 10% fixé sur du carbone (380 mg, Engelhard) et hydrogéné sous pression de 0,245 MPa sur une secoueuse de Parr à la température ambiante pendant 1 heure. La phase aqueuse a été filtrée sur «Célite» pour enlever le catalyseur, et elle a été lavée avec de l'eau (2 x 5 ml). Le filtrat et l'eau de lavage ont été rassemblés et lavés avec de l'éther diéthylique (2 x 30 ml). La phase aqueuse a été mise sous le vide de la pompe pour éliminer tous solvants organiques et elle a été purifiée par chromatographie sur colonne à phase inversée (micro«bondapak» C-18, 13 g, Waters Associates) en effectuant l'élution avec de l'eau. On a recueilli les fractions ayant une absorption ultraviolette à 307 nm (environ 1 litre) et on les a lyophilisées pour obtenir 127 mg (0,334 mmole, rendement 48,5%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre jaunâtre: résonance magnétique des protons (D_2O , CFT-20) δ : 1,20 (3H, d, $\text{J}=6,4$ Hz, $1'-\text{CH}_3$), 2,64 (3H, s, $-\text{SCH}_3$), 2,81 (2H, m, $-\text{SCH}_2-$), 3,19 (1H, dd, $\text{J}_{6,1'}=6,1$ Hz, $\text{J}_{6,5}=2,6$ Hz, 6-H), 3,32 (2H, dd, $\text{J}=11$ Hz, $\text{J}=5,5$ Hz, 4-Hs), 3,92 (1H, dt, $\text{J}=9,2$ Hz, $\text{J}_{5,6}=2,6$ Hz, 5-H), 4,1 (1H, m, $1'-\text{H}$), 4,61 (2H, t, $\text{J}=5,9$ Hz, $-\text{CH}_2\text{N}^+$), 7,70 (2H, «d», $\text{J}=7,1$ Hz, H aromatiques), et 8,40 ppm (2H, «d», $\text{J}=7,1$ Hz, H aromatiques); IR (disque de KBr) ν_{max} : 3400 (OH), 750 (β -lactame), 1630 (pyridinium) et 1590 cm^{-1} (carboxylate); UV (H_2O) λ_{max} : 231 ($\epsilon=9800$) et 307 nm ($\epsilon=25000$); $[\alpha]_D^{23} +4,14$ (c 0,5, H_2O).

Exemple 10

Préparation du 3-[2-(3-méthoxy-1-pyridinium)éthylthio]-6a[1'-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



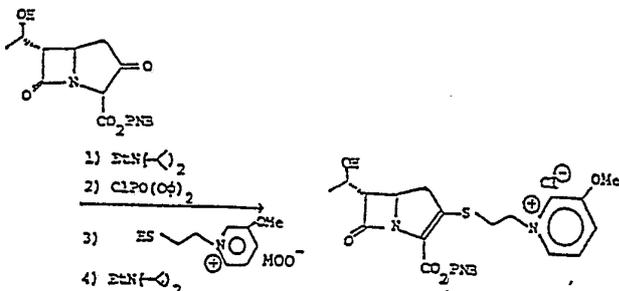
A. Méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-3-méthoxy-pyridinium



On a ajouté goutte à goutte de l'acide méthanesulfonique (0,216 ml, 3,05 mmoles) et du sulfure d'éthylène (0,19 ml, 3,2 mmoles) à de la 3-méthoxy-pyridine (698 mg, 6,4 mmoles) pré-refroidis (5° C). On a ensuite chauffé le mélange à 60° C pendant 18 heures, refroidi à 20° C, dilué avec de l'eau (10 ml) et lavé avec de l'éther (3 x 10 ml). La phase aqueuse a été mise sous vide poussé à l'aide d'une pompe pendant 15 minutes et versée sur une colonne à phase inversée C_{18} . Le composé indiqué dans le titre a été élué avec

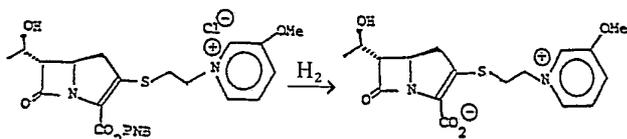
de l'eau. Les fractions intéressantes ont été rassemblées et évaporées sous vide poussé en donnant le thiol désiré (61,6 mg, rendement 76,3%); IR (CH₂Cl₂) ν_{\max} : 2550 (w, SH) et 1620, 1600, 1585 cm⁻¹ (m, aromatique); résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) δ : 8,90-7,90 (4H, m, C-H aromatique), 4,72 (2H, t, J=6,6 Hz, CH₂N⁺), 4,01 (3H, s, OCH₃), 3,5-3,0 (m, CH₂S caché), 2,66 (1H, dd, J=9,5 Hz, J=7,5 Hz, SH) et 2,31 ppm (3H, s, CH₃SO₃).

B. 3-[2-(Chlorure de 3-méthoxy-1-pyridinium)éthylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de para-nitrobenzyle



Une solution froide (0° C) de 6 α -[1'-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)heptane-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (1,04 g, 3 mmoles) dans l'acétonitrile (12 ml) a été traitée par addition goutte à goutte de diisopropyléthylamine (0,63 ml, 3,6 mmoles) et de chlorophosphate de diphenyle (0,75 ml, 36 mmoles) et agitée à 0° C pendant 30 minutes. Le phosphate d'énol résultant a été traité avec du méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-3-méthoxy-1-pyridinium (1,14 g, 4,30 mmoles) dans CH₃CN (7 ml), de la diisopropyléthylamine (0,63 ml, 4,30 mmoles), agité pendant 30 minutes et refroidi à -10° C pendant 30 minutes. La matière solide qui a précipité dans le mélange a été filtrée, lavée avec de l'acétonitrile froid (2 ml) et séchée en donnant le composé indiqué dans le titre (1,32 g, rendement 82%); IR (Nujol) ν_{\max} : 3320 (m, OH), 1780, 1765 (s, C=O de β -lactame), 1700, 1695 (m, C=O d'ester) et 1520 cm⁻¹ (s, NO₂); résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) δ : 9,01 (1H, large s, H-3 aromatique), 8,75 (1H, large, J=5,4 Hz, aromatique H-6), 8,35-7,95 (4H, m, H aromatique), 7,70 (2H, d, J=7,7 Hz, H aromatique), 5,37 (2H, centre de Abq, J=13 Hz, CH₂PNB), 5,17 (1H, d, J=4,9 Hz, OH), 4,87 (2H, t, J=6,3, CH₂-N⁺), 4,35-3,75 (2H, m, H-5 et H-1'), 4,00 (3H, s, OCH₃), 3,56 (partie d'un t, J=6,3 Hz, CH₂S), 3,5-3,20 (3H, m, H-6, H-3) et 1,16 ppm (3H, d, J=6,1 Hz, CH₃CHO).

C. 3-[2-(3-Méthoxy-1-pyridinium)éthylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate

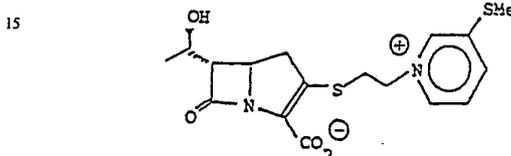


Une solution de 3-[2-(3-méthoxy-1-chlorure de pyridinium)éthylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de para-nitrobenzyle (600 mg, 1,12 mmole) dans THF (25 ml), de l'éther (25 ml) et un tampon au phosphate à pH 7,4 (0,1M, 25 ml) a été hydrogénée dans une secoueuse de Parr sur du palladium à 10% sur du carbone (1,1 g) pendant 1 heure sous pression de 0,28 MPa. Le mélange a été dilué à l'éther et la phase aqueuse a été filtrée sur un papier-filtre durci N° 52. La phase aqueuse a été lavée à l'éther (2 x 20 ml), mise sous vide à l'aide d'une pompe et versée sur une colonne de gel de silice à phase inversée. Le composé indiqué dans le titre a été élué avec de l'eau contenant 2 à 5% d'acétonitrile. Les fractions intéressantes ont été rassemblées et lyophilisées en donnant une substance solide jaune qui a été repurifiée par chromatographie en phase liquide sous haute pression en donnant le carboxylate de penem (150 mg, 38%); IR (Nujol) ν_{\max} : 1750 (s, C=O de β -lactame) et 1580 cm⁻¹ (s, carboxylate); ré-

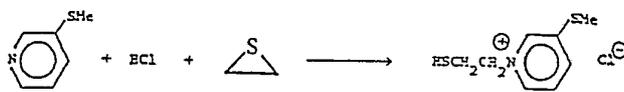
sonance magnétique des protons (D₂O) δ : 8,55-8,30 (2H, m, H-2, aromatique H-6), 8,17-7,75 (2H, m, H-3, aromatique H-4), 4,77 (2H, t, J=5,9 Hz, CH₂N⁺), 4,10 (1H, partie de 5 lignes, J=6,3 Hz, H-1'), 3,97 (3H, s, OCH₃), 3,85, 3,82 (2 lignes, partie de dt, J=2,6 Hz, partie de H-5), 3,42 (2H, t, J=5,9 Hz, CH₂-S), 3,25 (1H, dd, J=6,1 Hz, J=2,6 Hz, H-6), 2,99-2,60 (2H, 6 lignes, partie de H-3) et 1,20 ppm (3H, d, J=6,4 Hz, CH₃); UV (H₂O, c 0,05) λ_{\max} : 290 (ϵ =10517), 223 (ϵ =6643); T_{1/2} (tampon au phosphate 0,1M à pH 7,4, 37° C) 20 heures.

10 Exemple 11

Préparation du 5R,6S-3-[2-(3-méthylthiopyridinio)éthylthio]-6-[1'-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate

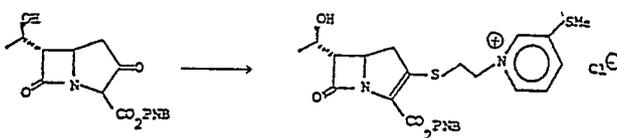


A. Chlorure de 3-méthylthio-1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium



On a ajouté 15 ml de HCl 1N à une solution de 3-méthylthiopyridine¹ (2,00 g, 0,016 mole) dans 10 ml d'éther et on a agité le mélange correctement par secousses. La phase aqueuse a été séparée, lavée avec 10 ml d'éther, puis évaporée. Le chlorhydrate résiduel a ensuite été séché sous vide (P₂O₅) en donnant une substance solide blanche. On a ajouté à ce chlorhydrate solide de la 3-méthylthiopyridine (1,88 g, 0,015 mole) et du sulfure d'éthylène (0,89 ml, 0,015 mole) et on a chauffé le mélange résultant (bain d'huile) à 55-65° C sous atmosphère d'azote pendant 15 heures. On a ainsi obtenu une huile légèrement trouble qui a été reprise dans 125 ml d'eau et lavée avec du chlorure de méthylène. La solution aqueuse a été concentrée à environ 25 ml, puis quelques gouttes d'acétonitrile on été ajoutées pour rendre le mélange homogène. La solution aqueuse résultante a été chargée sur une colonne de «C-18» à phase inversée. Par élution avec de l'eau et évaporation subséquente des fractions intéressantes, on a obtenu le produit (2,66 g, 80%) sous la forme d'une huile visqueuse de couleur jaune pâle. IR (film) ν_{\max} : 2410 (large, -SH) cm⁻¹; résonance magnétique des protons (d₆-DMSO + D₂O) δ : 8,88-7,88 (m, 4H, aromatique), 4,70 (t, J=6,5 Hz, 2H, N-CH₂), 3,08 (t oblique, J=6,5 Hz, 2H, S-CH₂), 2,64 (s, 3H, S-Me).

B. Chlorure de (5R,6S)-3-[2-(3-méthylthiopyridinio)éthylthio]-6-[1'-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle

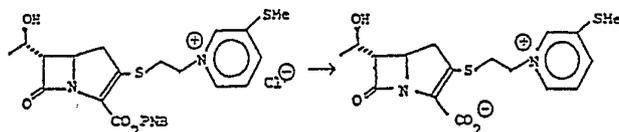


Une solution de (5R,6S)-6-[1'-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)heptane-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,522 g, 1,50 mmole) dans 7 ml d'acétonitrile anhydre a été refroidie à 0° C, puis de la diisopropyléthylamine (0,287 ml, 1,65 mmole) a été ajoutée goutte à goutte. On a ajouté du chlorophosphate de diphenyle (0,342 ml, 1,65 mmole) goutte à goutte à la solution brun-jaune résultante et on a maintenu le mélange réactionnel à 0° C pendant 30 minutes. On a ensuite ajouté de la diisopropyléthylamine (0,313 ml, 1,80 mmole), puis une solution de chlorure de 3-méthyl-

¹ Préparée par le procédé décrit par J.A. Zoltewicz et C. Nisi dans *J. Org. Chem.*, 34, 765 (1969).

thio-1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium (0,398 g, 1,80 mmole) dans 0,70 ml de DMF anhydre. Environ 1 minute après la fin de l'addition, un précipité s'est séparé du mélange réactionnel et en continuant de refroidir à -10°C pendant 10 minutes, on a obtenu une masse solide de couleur orangée. Cette matière solide a ensuite été triturée avec de l'acétonitrile et le résidu a été recueilli par filtration. Le résidu a été lavé avec de l'acétonitrile, puis de l'acétone et finalement séché sous vide en donnant le produit (0,455 g, 55%) sous la forme d'une substance solide de couleur crème. Le filtrat total a été évaporé en donnant une huile jaune qui a été reprise dans un volume minimal d'acétonitrile, et le mélange a été refroidi à 0°C pendant 30 minutes. La filtration de ce mélange a donné encore 0,139 g du produit sous la forme d'une substance solide de couleur jaune clair. Le rendement total a été de 0,594 g (72%). IR (KBr) ν_{max} : 3345 (large, $-\text{OH}$), 1770 (CO de β -lactame), 1680 ($-\text{CO}_2\text{PNB}$) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (d_6 -DMSO) δ : 8,98-7,96 (m, 4H, aromatique de pyridinium), 8,20-7,65 (ABq, $J=7,0$ Hz, 4H, aromatique de PNB), 5,53-4,80 (m, 4H), 4,3-3,7 (m, 2H), 3,6-3,25 (m, 6H), 2,66 (s, 3H, S-Me), 1,16 (d, $J=6,0$ Hz, 3H, CHMe).

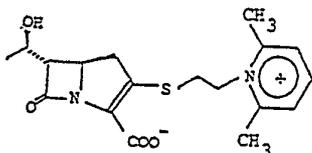
C. (5*R*,6*S*)-3-[2-(3-méthylthiopyridinio)éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



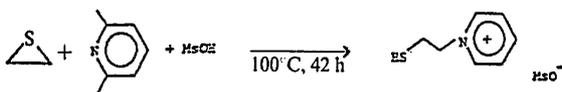
On a ajouté 5 ml de THF et 25 ml d'éther à un mélange de chlorure de (5*R*,6*S*)-3-[2-(3-méthylthiopyridinio)éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,551 g, 1,0 mmole) et de palladium à 10% fixé sur du charbon (0,55 g) dans 25 ml de tampon au phosphate (0,05M, pH 7,4). Ce mélange a été hydrogéné (Parr) sous pression de 0,28 MPa pendant 1 heure. Le mélange réactionnel a ensuite été filtré sur «Célite» et le résidu du filtre a été lavé avec de l'eau et de l'éther. La phase aqueuse a été séparée et lavée avec une quantité aditionnelle d'éther (3 fois). Après élimination des solvants organiques résiduels sous vide, la solution aqueuse a été refroidie à 0°C et le pH a été ajusté à 7,0 avec du bicarbonate de sodium aqueux saturé. Cette solution a été immédiatement chargée sur une colonne à phase inversée de «C-18». Par élution avec de l'eau et lyophilisation subséquente des fractions intéressantes, on a obtenu 0,25 g d'une solution solide d'un jaune brillant. Cette matière a été repurifiée par chromatographie en phase liquide sous haute pression à phase inversée en donnant le produit (0,210 g, 55%) sous la forme d'une substance solide de couleur jaune clair. IR (KBr) ν_{max} : 3400 (large, $-\text{OH}$), 1755 (CO de β -lactame), 1590 ($-\text{CO}_2-$) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 8,60-7,76 (m, 4H, aromatique), 4,76 (t, $J=5,8$ Hz, 2H, N- CH_2), 4,13 (d de q, $J=J'=6,3$ Hz, 1H, H-1'), 3,95 (d de t, $J=9,0$ Hz, $J'=2,8$ Hz, 1H, H-5), 3,45-2,75 (m, 5H), 2,59 (s, 3H, S-Me), 1,20 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, CHMe); UV (H_2O) λ_{max} : 296 ($\epsilon=8509$), 273 ($\epsilon=13005$), 231 ($\epsilon=11576$) nm; t_{R} (pH 7,4, $36,8^{\circ}\text{C}$) 20 heures.

Exemple 12

Préparation du 3-[2-(1-(2,6-diméthylpyridinium)) α -éthylthio]-6 α -[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



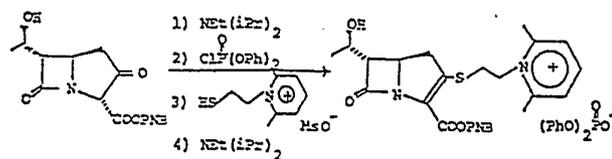
A. Méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-2,6-diméthylpyridinium



Un mélange de 2,6-diméthylpyridine (19,2 ml, 0,165 mole) et d'acide méthanesulfonique (3,27 ml, 0,050 mole) a été agité pendant 15 minutes, traité avec du sulfure d'éthylène (4,17 ml, 0,070 mole) et agité à 100°C pendant 42 heures sous une atmosphère d'azote.

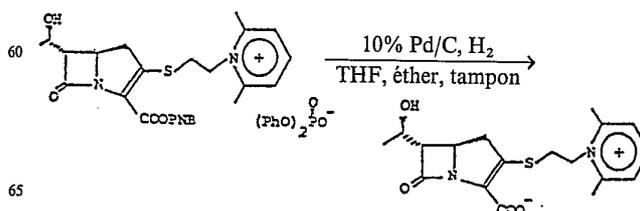
Après refroidissement à 25°C , le mélange réactionnel a été dilué avec de l'éther (45 ml) et de l'eau (30 ml). Les deux phases ont été séparées et la phase organique a été extraite à l'eau (2×5 ml). Les phases aqueuses ont été rassemblées, filtrées sur un tampon de «Célite», lavées à l'éther (2×15 ml), mises sous vide pour éliminer les traces de solvants organiques et versées à la partie supérieure d'une colonne (3,0 \times 12 cm) de « μ -bondapak» C-18. Par élution avec un mélange de 3% d'acétonitrile et 97% d'eau, on a obtenu après lyophilisation des fractions intéressantes, 2,5 g du composé impur indiqué dans le titre, sous la forme d'un sirop. Il a été repurifié par chromatographie en phase liquide sous haute pression (« μ -bondapak» C-18) en donnant 0,90 g (7%) du composé indiqué dans le titre. IR (film) ν_{max} : 2520 (SH), 1640 et 1625 (pyridinium), 1585, 1490, 1200 cm^{-1} (sulfonate); résonance magnétique des protons ($\text{DMSO}-d_6 + \text{D}_2\text{O}$) δ : 2,36 (3H, s, CH_3SO_3^-), 4,62 (2H, m, CH_2N^+), 7,74 (2H, m, Hm de pyridinium), 8,24 (1H, m, Hp de pyridinium); UV (H_2O) λ_{max} : 272 ($\epsilon=4080$) μm .

B. Diphenylphosphate de 3-[2-(1-(2,6-diméthylpyridinium))éthylthio]-6 α -[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-carboxylate de paranitrobenzyle



On a ajouté de la diisopropyléthylamine (0,394 ml, 2,26 mmoles) et du chlorophosphate de diphenyle (0,468 ml, 2,26 mmoles) à une solution froide (0°C) de 6 α -[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,658 g, 1,89 mmole) dans l'acétonitrile (6 ml) maintenue sous une atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes et traité avec une solution de méthanesulfonate de 1-(2-mercaptoéthyl)-2,6-diméthylpyridinium (0,720 g, 2,73 mmoles) dans l'acétonitrile (3 ml), suivi d'une addition de diisopropyléthylamine (0,394 ml, 2,26 mmoles). Le mélange réactionnel a été agité à 0°C pendant 2 heures, dilué avec de l'eau (27 ml) froide (0°C) et versé à la partie supérieure d'une colonne (2,5 \times 9,0 cm) de « μ -bondapak» C-18. Par élution avec des mélanges d'acétonitrile et d'eau et lyophilisation des fractions intéressantes, on a obtenu 0,92 g (65%) du composé indiqué dans le titre, IR (KBr) ν_{max} : 3700-3000 (OH), 1765 (C=O de β -lactame), 1690 (C=O de l'ester de PNB), 1620 (pyridinium), 1590 (phényle), 1517 (NO_2), 1330 (NO_2), 880 cm^{-1} (NO_2); résonance magnétique des protons ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1,15 (3H, d, $J=6,2$ Hz, CH_3CHOH), 2,7-3,7 (11H, CH_2S , 2- CH_3 sur pyridinium, H-4, H-6), 3,7-4,4 (2H, CH_3CHOH , H-5), 4,7 (2H, m, CH_2N^+), 5,14 (1H, d, $J=4,5$ Hz, OH), 5,37 (centre de ABq, $J=13,2$ Hz, CH_2 de PNB), 6,7-7,5 (10H, m, phényle), 7,5-8,7 (7H, pyridinium, H de PNB); UV (H_2O) λ_{max} : 274 ($\epsilon=14150$), 319 ($\epsilon=9445$) μm .

C. 3-[2-(1-(2,6-Diméthylpyridinium))éthylthio]-6 α -[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



On a ajouté de l'éther (42 ml), un tampon au dihydrogénophosphate de potassium et à l'hydroxyde de sodium (0,15M, pH 7,22,

21 ml) et du palladium à 10% fixé sur du charbon (0,80 g) à une solution de 3-[2-(1-(2,6-diméthylpyridinium))éthylthio]-6 α -[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de *p*-nitrobenzyle (0,80 g, 1,07 mmole) dans du tétrahydrofurane humide (42 ml). Le mélange résultant a été hydrogéné pendant 1 heure sous pression de 0,28 MPa à 23° C et filtré sur un tampon de «Célite». Les deux phases ont été séparées et la phase organique a été extraite avec le tampon (3 \times 8 ml). Les phases aqueuses ont été rassemblées, lavées à l'éther (50 ml), mises sous vide pour éliminer les traces de solvant organique et versées à la partie supérieure d'une colonne (3,0 \times 10,2 cm) de « μ -bondapak» C-18. L'élué de la colonne avec un mélange de 5% d'acétonitrile et de 95% d'eau et la lyophilisation des fractions intéressantes ont donné 0,216 g (63%) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une poudre jaunâtre, IR (KBr) ν_{\max} : 3700-2800 (OH), 1750 (C=O de β -lactame), 1620 (pyridinium), 1585 cm^{-1} (carboxylate); résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 1,23 (3H, d, $J=6,4$ Hz, CH_2CHOH), 2,5-3,5 (11H, H-4, H-6, CH_2S , 2CH_3 sur pyridinium), 3,8-4,4 (2H, CH_2CHOH , H-5), 4,5-4,9 (CH_2N^+ , HOD), 7,64 et 7,74 (2H, partie A du système A_2B , Hm de pyridinium), 8,07, 8,16, 8,18 et 8,27 (1H, partie B du système A_2B , Hp de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 277 ($\epsilon=9733$), 300 ($\epsilon=8271$) m μ , [α_{D}^{25}] +50,7° (C 0,48, H_2O).

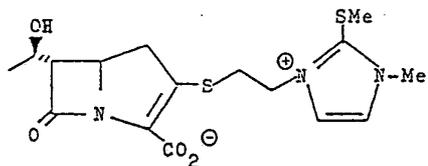
Analyse pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4\text{S} \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 55,51 H 6,47 N 7,19%

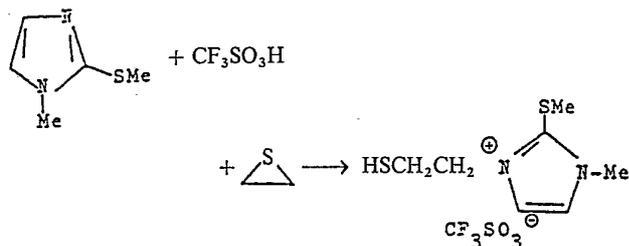
Trouvé: C 55,14 H 6,23 N 6,46%

Exemple 13

Préparation du (5*R*,6*S*)-3-[2-(2-méthylthio-3-méthylimidazolium)-éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



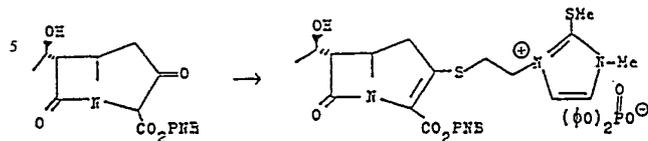
A. Trifluorométhanesulfonate de 2-méthylthio-3-méthyl-1-(2-mercaptoéthyl)imidazolium



On a ajouté goutte à goutte de l'acide trifluorométhanesulfonique (1,38 ml, 0,015 mole) à du 2-méthylthio-1-méthylimidazole¹ (4,0 g, 0,03 mole) à 0° C sous atmosphère d'azote. On a ensuite ajouté du sulfure d'éthylène (0,9 ml, 0,015 mole) et on a chauffé le mélange à 55° C sous atmosphère d'azote pendant 24 heures. Le mélange réactionnel a été trituré avec de l'éther (3 fois) et le résidu a été repris dans l'acétone, filtré et évaporé. On a ainsi obtenu le produit (4,2 g, 82%) sous la forme d'une substance solide semi-cristalline qui a été utilisée telle quelle sans autre purification. IR (film) ν_{\max} : 2550 (w, ép.) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (d_6 -acétone) δ : 7,97 (s, 2H), 4,66 (t, $J=7$ Hz, 2H, méthylène), 4,17 (s, 3H, N-Me), 3,20 (d de t, $J=7$ Hz, $J'=9$ Hz, 2H, méthylène), 2,72 (s, 3H, S-Me), 2,20 (t, $J=9$ Hz, 1H, -SH).

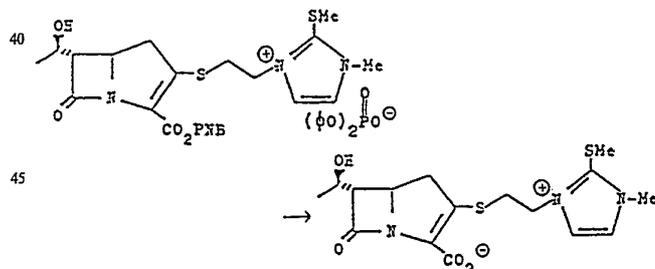
¹ Préparé comme décrit par A. Wohl et W. Marckwald dans *Chem. Ber.*, 22, 1353 (1889).

B. Diphénylphosphate de (5*R*,6*S*)-3-[2-(2-méthylthio-3-méthylimidazolium)-éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de *p*-nitrobenzyle



On a ajouté goutte à goutte de la diisopropyléthylamine (0,76 ml, 4,4 mmole), puis du chlorophosphate de diphenyle (0,91 ml, 4,1 mmole) à une solution de (5*R*,6*S*)-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-2-carboxylate de *p*-nitrobenzyle (1,40 g, 4,0 mmole) dans 50 ml d'acétonitrile anhydre, à 0° C sous atmosphère d'azote. Après agitation du mélange réactionnel à la température ambiante pendant 1 heure, on a ajouté de la diisopropyléthylamine (0,76 ml, 4,4 mmole), puis on a ajouté goutte à goutte une solution de trifluorométhanesulfonate de 2-méthylthio-3-méthyl-1-(2-mercaptoéthyl)imidazolium (2,0 g, 5,9 mmole) dans 5 ml d'acétonitrile. Le mélange réactionnel a été maintenu à la température ambiante pendant une heure et demie, puis concentré sous vide en donnant une gomme. Cette gomme a été reprise dans l'eau et la solution a été chargée sur une colonne de «C₁₈» à phase inversée. Par élution avec de l'eau, puis un mélange à 20% d'acétonitrile et d'eau et finalement avec un mélange à 30% d'acétonitrile et d'eau, suivie d'une lyophilisation des fractions intéressantes, on a obtenu le produit (0,90 g, 30%) sous la forme d'une substance solide de couleur jaune clair. IR (KBr) ν_{\max} : 3380 (large, OH), 1770 (CO de β -lactame) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (d_6 -acétone) δ : 8,35 (large s, 1H), 8,24, 7,78 (ABq, $J=8,8$ Hz, 4H, aromatique), 7,89 (large s, 1H), 7,25-6,92 (m, 10H, diphénylphosphate), 5,50, 5,25 (ABq, $J=12$ Hz, 2H, benzylique), 4,75-4,27 (m, 3H), 4,03 (s, 3H, N-Me), 4,15-2,75 (m, 8H), 2,53 (s, 3H, S-Me), 1,22 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, -CHMe).

C. (5*R*,6*S*)-3-[2-(2-méthylthio-3-méthylimidazolium)-éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate

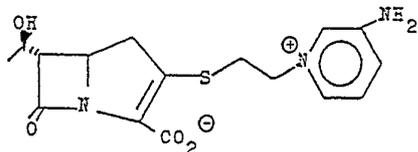


On a ajouté 1,2 g de palladium à 10% fixé sur du charbon à une solution de diphénylphosphate de (5*R*,6*S*)-3-[2-(2-méthylthio-3-méthylimidazolium)-éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate de *p*-nitrobenzyle (1,20 g, 1,56 mmole) dans un mélange de 70 ml de THF, 70 ml d'éther et 31 ml de tampon au phosphate (0,05M, pH 7,4). Le mélange a été hydrogéné (Parr) sous pression de 0,245 MPa pendant 55 minutes. Le mélange réactionnel a ensuite été filtré sur «Célite» et le gâteau du filtre a été lavé avec de l'eau et de l'éther. La phase aqueuse a été séparée, refroidie à 0° C et le pH a été ajusté à 7,0 avec une solution aqueuse saturée de NaHCO_3 . Après élimination des solvants organiques résiduels sous vide, la solution aqueuse a été chargée sur une colonne à phase inversée de «C-18». Par élution avec de l'eau, puis avec de l'acétonitrile à 8% dans l'eau et lyophilisation subséquente des fractions intéressantes, on a obtenu 0,25 g d'une substance solide. Cette substance a été repurifiée par chromatographie en phase liquide sous haute pression à phase inversée en donnant le produit (0,114 g, 19%) sous la forme d'une substance solide d'un blanc légèrement sale. IR (KBr) ν_{\max} : 3420 (OH), 1750 (CO de β -

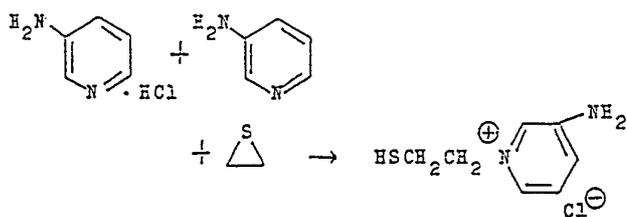
lactame), 1590 ($-\text{CO}_2^-$) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 7,58 (s, 2H), 4,52 (t, $J=6$ Hz, 2H), 4,28-3,82 (m, 2H), 3,90 (s, 3H, n-Me), 3,40-2,87 (m, 5H), 2,40 (s, 3H, S-Me), 1,20 (d, $J=6,4$ Hz, 3H, -CHMe); UV (H_2O) λ_{max} : 297 ($\epsilon=7572$), 262 ($\epsilon=6259$), 222 ($\epsilon=7955$) nm.

Exemple 14

Préparation du (5R,6S)-3-[2-(3-aminopyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate

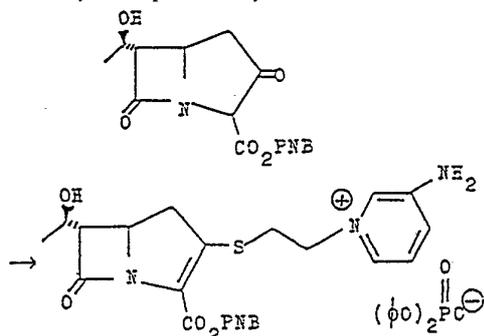


A. Chlorure de 3-amino-1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium



De la 3-aminopyridine (1,50 g, 0,016 mmole) a été reprise dans 15 ml de HCl méthanolique 1N et la solution résultante a été évaporée en donnant le chlorhydrate sous la forme d'une huile. On a ajouté à cette huile de la 3-aminopyridine (1,32 ml, 0,015 mmole) et du sulfure d'éthylène (0,89 ml, 0,015 mmole) et on a chauffé le mélange résultant (bain d'huile) à 60-65° C sous atmosphère d'azote pendant 2 heures. On a ajouté un autre équivalent de sulfure d'éthylène (0,89 ml, 0,015 mmole) et on a poursuivi le chauffage à 55-65° C pendant 65 heures. Le mélange réactionnel a été lavé au chlorure de méthylène, puis repris dans l'eau (25 ml). La solution aqueuse a été chargée sur une colonne à phase inversée «C₁₈» qui a été éluée avec de l'eau. Par évaporation des fractions intéressantes, on a obtenu le produit (1,26 g, 44%) sous la forme d'une huile visqueuse incolore. IR (film) ν_{max} : 3180 (NH_2) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (d_6 -DMSO) δ : 8,19-7,59 (m, 4H, aromatique), 4,59 (t, $J=6,2$ Hz, 2H, N-CH₂), 3,5 (large s, 2H, -NH₂), 3,20-2,77 (m, 3H).

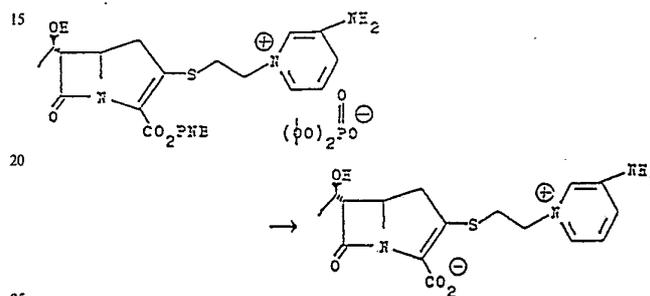
B. Diphenylphosphate de (5R,6S)-3-[2-(3-aminopyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle



On a ajouté goutte à goutte de la diisopropyléthylamine (0,382 ml, 2,2 mmol), puis du chlorophosphate de diphenyle (0,457 ml, 2,2 mmol) à une solution de (5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)heptane-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,696 g, 2,0 mmol) dans 10 ml d'acétonitrile anhydre à 0° C sous atmosphère d'azote. Après agitation à 0° C pendant 30 minutes, on a ajouté une solution de chlorure de 3-amino-1-(2-mercaptoéthyl)pyridinium (0,475 g, 2,5 mmol) dans 1 ml de DMF anhydre, puis une quantité additionnelle de diisopropyléthylamine (0,435 ml, 2,5 mmol). Le mélange réactionnel a été maintenu à 0° C pendant 1,5 heure, puis concentré sous vide. La gomme résultante a été

reprise dans un mélange d'acétonitrile et d'eau (1:1) et la solution a été chargée sur une colonne à phase inversée «C₁₈». Par élution avec de l'eau suivie d'un mélange de 20% d'acétonitrile et d'eau et lyophilisation subséquente des fractions intéressantes, on a obtenu le produit (0,730 g, 50%) sous la forme d'une substance solide de couleur beige. IR (KBr) ν_{max} : 3300 (large, OH), 3180 (large, NH₂), 1770 (CO de β -lactame), 1690 ($-\text{CO}_2\text{PNB}$) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (d_6 -DMSO) δ : 8,29-7,63 (m, 8H, aromatique), 7,2-6,7 (m, 10H, diphenylphosphate), 5,47, 5,18 (ABq, $J=14$ Hz, 2H, benzylique), 4,73-4,45 (m, 3H), 4,2-3,8 (m, 1H), 3,6-2,6 (m, 8H), 1,15 (d, $J=6,2$ Hz, 3H, CHMe).

C. (5R,6S)-3-[2-(3-aminopyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate

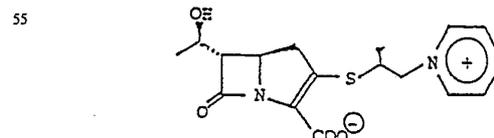


On a ajouté 8 ml de THF et 20 ml d'éther à un mélange de diphenylphosphate de (5R,6S)-3-[2-(3-aminopyridinio)éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de p-nitrobenzyle (0,730 g, 1,0 mmol) et de palladium à 10% fixé sur du charbon (0,7 g) dans 20 ml d'un tampon au phosphate (0,05M, pH 7,4). Ce mélange a ensuite été hydrogéné (Parr) sous pression de 0,28 MPa pendant 1 heure. Le mélange résultant est filtré sur un tampon de «Célite» et le résidu du filtre a été lavé avec de l'eau et de l'éther. La phase aqueuse a été séparée, lavée à l'éther (2 fois), puis les matières volatiles résiduelles ont été chassées sous vide. La solution aqueuse a été immédiatement chargée sur une colonne à phase inversée «C₁₈» qui a été éluée avec de l'eau. Par lyophilisation des fractions intéressantes, on a obtenu 0,45 g d'une substance solide d'un blanc légèrement sale. Cette matière a été purifiée par chromatographie en phase liquide sous haute pression à phase inversée en donnant le produit désiré (0,123 g, 35%) sous la forme d'une substance solide de couleur ivoire.

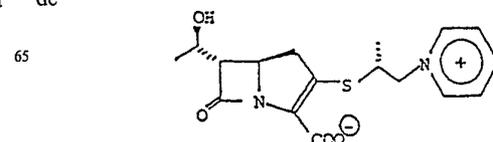
IR (KBr) ν_{max} : 3340 (large), 1750 (large, CO de β -lactame), 1580 (large, $-\text{CO}_2^-$) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 8,07-7,59 (m, 4H, aromatique), 4,61 (t, $J=5,8$ Hz, 2H, N-CH₂), 4,4 (d de q, $J=J'=6,3$ Hz, 1H, H-1'), 3,97 (d de t, $J=9,2$ Hz, $J'=2,6$ Hz, 1H, H-5), 3,38 (t, $J=5,8$ Hz, 2H, S-CH₂), 3,24 (d de d, $J=6,0$ Hz, $J'=2,6$ Hz, 1H, H-6), 3,17-2,57 (m, 2H, H-4), 1,21 (d, $J=6,3$ Hz, 3H, CHMe); UV (H_2O) λ_{max} : 299 ($\epsilon=7949$), 256 ($\epsilon=8822$) nm; $t_{1/2}$ (pH 7,4, 36,8° C) 18,5 heures.

Exemple 15

Préparation de



(5R,6S)-3-[1-(S)-méthyl-2-(1-pyridinium)éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate et de



(5*R*,6*S*)-3-[1-(*R*)-méthyl-2-(1-pyridinium)éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate.

A. Méthanesulfonate de dl-1-(2-mercapto-2-méthyléthyl)pyridinium
Méthanesulfonate de dl-1-(2-mercapto-1-méthyléthyl)pyridinium



De l'acide méthanesulfonique (1,95 ml, 0,030 mole) a été ajouté lentement à de la pyridine froide (7,83 ml, 0,097 mole) et le mélange résultant a été agité à 40° C pendant 15 minutes, traité avec du sulfure de dl-propylène (2,59 ml, 0,033 mole) et agité à 60° C sous une atmosphère d'azote pendant 90 heures. La pyridine a été chassée sous vide; le résidu a été mélangé avec de l'eau et purifié par chromatographie (chromatographie en phase liquide sous haute pression, «Bondapak» C-18 pour chromatographie préparative). Les fractions intéressantes ont été rassemblées et lyophilisées en donnant le méthanesulfonate de dl-1-(2-mercapto-2-méthyléthyl)pyridinium (1,14 g, 15%) sous la forme d'un sirop incolore; IR (film) ν_{\max} : 2520 (SH), 1640 (pyridinium), 1180 (s, CH_3SO_3^-), 1040 (CH_3SO_3^-) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) δ : 1,35 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, CH_3CHS), 2,30 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 2,90 (d, $J=8,5$ Hz, 1H, SH), 3,2-3,7 (m, CHSH), 4,52 (dd, $J_{\text{gem}}=12,9$ Hz, $J=8,4$ Hz, CHCH_2N^+), 4,87 (dd, $J_{\text{gem}}=12,9$ Hz, $J=6,0$ Hz, CHCH_2N^+), 8,0-8,4 (m, 2H, Hm de pyridinium), 8,5-8,8 (m, 1H, Hp de pyridinium), 9,04 (dd, $J=1,4$ Hz, $J=6,7$ Hz, 2H, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 208 ($\epsilon=5267$), 259 ($\epsilon=3338$).

Analyse pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 37,88 H 6,71 N 4,91 S 22,47%

Trouvé: C 37,49 H 6,85 N 4,86 S 22,09%

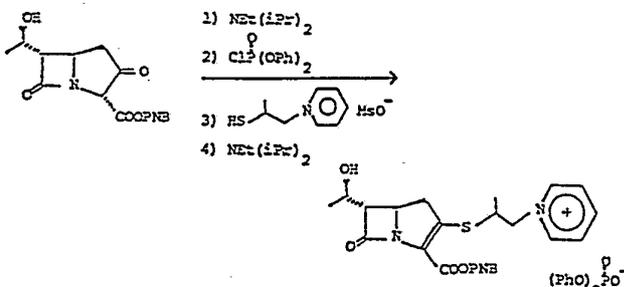
et le méthanesulfonate de dl-1-(2-mercapto-1-méthyléthyl)pyridinium (0,82 g, 11%) sous la forme d'un sirop incolore; IR (film) ν_{\max} : 2500 (SH), 1628 (pyridinium), 1180 (sulfonate), 1035 (sulfonate) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) δ : 1,69 (d, $J=6,8$ Hz, 3H, CH_3CHN^+), 2,31 (s, 3H, CH_3SO_3^-), 3,0-3,3 (m, 2H, CH_2S), 4,2-5,2 (m, 1H, CHN^+), 8,8-8,4 (m, 2H, Hm de pyridinium), 8,5-8,8 (m, 1H, Hp de pyridinium), 9,0-9,2 (m, 2H, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 209 ($\epsilon=4987$), 258 ($\epsilon=3838$).

Analyse pour $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{S}_2 \cdot 1,5\text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 39,11 H 6,56 N 5,07%

Trouvé: C 39,13 H 5,92 N 5,20%

B. Diphénylphosphate de (5*R*,6*S*)-3-[1-(*R,S*)-méthyl-2-(1-pyridinium)éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle



On a ajouté de la diisopropyléthylamine (0,314 ml, 1,8 mmole), puis du chlorophosphate de diphényle (0,373 ml, 1,8 mmole) à une solution froide (0° C) de (5*R*,6*S*)-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle (0,523 g, 1,5 mmole) dans de l'acétonitrile (6 ml) maintenue sous une atmosphère d'azote. Le mélange réactionnel a été agité pendant 30 minutes et traité avec une solution de méthanesulfonate de dl-1-

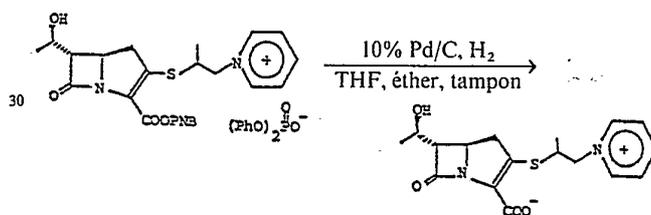
(2-mercapto-2-méthyléthyl)pyridinium (0,539 g, 2,16 mmoles) dans l'acétonitrile (2 ml) et la diisopropyléthylamine (0,314 ml, 1,8 mmole). Le mélange réactionnel a été agité à 0° C pendant 1 heure, dilué avec de l'eau (24 ml) froide (0° C) et chromatographie sur colonne préparative de «bondapak» C-18 (2,5 \times 8,5 cm) en utilisant comme solvants d'élution de l'acétonitrile à 25-50% dans l'eau pour obtenir 1,07 g (97%) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une poudre jaunâtre, après lyophilisation; IR (KBr) ν_{\max} : 3700-3100 (OH), 1770 (C=O de β -lactame), 1695 (C=O de l'ester de PNB), 1630 (pyridinium), 1590 (phényle), 1518 (NO_2), 1348 (NO_2), 885 (NO_2) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (DMSO- d_6) δ : 1,14 (d, $J=6,1$ Hz, 3H, CH_3CHO), 1,33 (d, $J=6,3$ Hz, 3H, CH_3CHS), 4,6-5,0 (m, CH_2N^+), 5,14 (d, $J=5,2$ Hz, 1H, OH), 5,37 (centre de ABq, $J=12,4$ Hz, 2H, CH_2 de PNB), 6,6-7,5 (m, 10H, phényle du phosphate), 7,69 (d, $J=8,7$ Hz, 2H, Ho de PNB), 8,0-8,4 (m, 4H, Hm de PNB, Hm de pyridinium), 8,4-8,8 (m, 1H, Hp de pyridinium), 9,08 (d, $J=5,6$ Hz, 2H, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 263 ($\epsilon=13325$), 308 ($\epsilon=8915$).

Analyse pour $\text{C}_{36}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_{10}\text{SP} \cdot \text{H}_2\text{O}$:

Calculé: C 57,52 H 5,10 N 5,59 S 4,27%

Trouvé: C 57,76 H 4,96 N 5,36 S 4,35%

C. (5*R*,6*S*)-3-[1-(*R* et *S*)-méthyl-2-(1-pyridinium)éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate



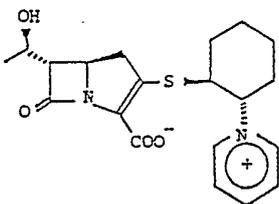
On a ajouté de l'éther (33 ml), un tampon de dihydrogénophosphate monopotassique et d'hydroxyde de sodium (17 ml, 0,15N, pH 7,22) et du palladium à 10% fixé sur du charbon (0,60 g, 0,82 mmole) à une solution de diphénylphosphate de (5*R*,6*S*)-3-[1-(*R,S*)-méthyl-2-(1-pyridinium)éthylthio]-6-[1-(*R*)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle dans du tétrahydrofurane humide (33 ml). Le mélange résultant a été hydrogéné pendant 1 heure sous pression de 0,28 MPa à 23° C. Les deux phases ont été séparées et la phase organique a été extraite avec de l'eau (3 \times 7 ml). Les phases aqueuses ont été rassemblées, filtrées sur un tampon de «Célite», lavées à l'éther (3 \times 20 ml) et chromatographiées sur colonne préparative «bondapak» C-18 (2,5 \times 9,5 cm) en utilisant l'eau comme solvant d'élution pour obtenir 0,18 g (63%) de mélange de diastéréo-isomères. Les deux diastéréo-isomères ont été séparés par chromatographie en phase liquide sous haute pression (colonne préparative de «bondapak» C-18) en utilisant l'eau comme solvant d'élution: isomère ayant le plus court temps de rétention, 0,068 g (23%) composé «B».

IR (KBr) ν_{\max} : 1770 (C=O de β -lactame), 1633 (pyridinium), 1593 (carboxylate) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 1,20 (d, $J=6,3$ Hz, 3H, CH_3CHO), 1,42 (d, $J=6,9$ Hz, 3H, CH_3CHS), 2,3-3,2 (m, 3H, H-4, H-6), 3,5-3,9 (m, 1H, SCH), 3,9-4,2 (m, 2H, H-5, CH_3CHO), 4,3-5,1 (m, CH_2N^+), 7,8-8,2 (m, 2H, Hm de pyridinium), 8,4-8,7 (m, 1H, Hp de pyridinium), 8,7-9,0 (m, 2H, Ho de pyridinium); UV (H_2O) λ_{\max} : 260 ($\epsilon=6727$), 300 ($\epsilon=8245$), $[\alpha]_D^{25} -39,3^\circ$ (dans un tampon au phosphate à pH 7,4 à 36,8° C); isomère ayant le temps de rétention le plus long, 0,081 g (28%), composé «A», IR (KBr) ν_{\max} : 1755 (C=O de β -lactame), 1630 (pyridinium), 1590 (carboxylate) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (D_2O) δ : 1,18 (d, $J=6,3$ Hz, 3H, CH_3CHO), 1,40 (d, $J=7,0$ Hz, 3H, CH_3CHS), 2,84 (d, $J=9,3$ Hz, 2H, H-4), 3,26 (dd, $J=2,7$ Hz, $J=5,9$ Hz, 1H, H-6), 3,4-4,2 (m, 3H, SCH, CH_3CHO , H-5), 4,2-5,1 (m, CH_2N^+), 7,7-8,1 (m, 2H, Hm de pyridinium), 8,3-8,65 (m,

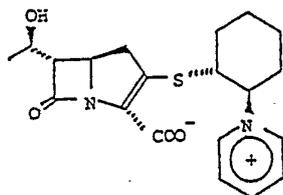
1H, Hp de pyridinium), 8,65-8,9 (m, 2H, Ho de pyridinium); UV (H₂O) λ_{\max} : 259 ($\epsilon = 5694$), 296 ($\epsilon = 6936$), $[\alpha]_D^{25} + 96,9^\circ$ (c 0,56, H₂O), $\tau_{1/2} = 15,6$ heures (mesuré à une concentration de 10^{-4} M dans un tampon au phosphate à pH 7,4 à 36,8° C.

Exemple 16

Préparation de

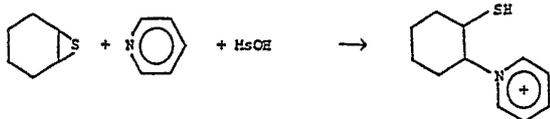


(5R,6S)-3-[2-[(S)-(1-pyridinium)]-1-(S)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate et de



(5R,6S)-3-[2-[(R)-(1-pyridinium)]-1-(R)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate.

A. Méthanesulfonate de dl-1-(2-mercapto-1-cyclohexyl)pyridinium



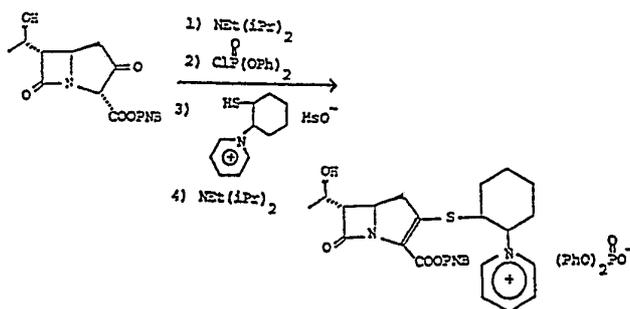
On a ajouté goutte à goutte de l'acide méthanesulfonique (0,65 ml, 0,01 mole) à de la pyridine (2,42 ml, 0,03 mole) en refroidissant. On a agité le mélange sous une atmosphère d'azote pendant 10 minutes, on l'a traité avec du sulfure de dl-cyclohexène [1,377 g (pureté 85%), 0,0102 mole] et on a agité à 72° C pendant 25 heures. L'excès de pyridine a été chassé sous vide et les traces ont été codistillées avec de l'eau. Le résidu a été mélangé avec de l'eau et chromatographié sur colonne préparative de «bondapak» C-18 (5 x 13 cm) en utilisant comme éluant de l'acétonitrile à 0-2% dans l'eau, ce qui a donné après lyophilisation un sirop incolore en quantité de 1,57 g (53%); IR (film) ν_{\max} : 2500 (SH), 1625 (pyridinium), 1190 (SO₃⁻); résonance magnétique des protons (DMSO-d₆) δ : 1,2-2,5 (m, 8H, H de cyclohexyle), 2,32 (s, 3H, CH₃SO₃⁻), 2,82 (d, J=9,8 Hz, SH), 3,0-3,5 (m, 1H, CHSH), 4,2-4,9 (m, 1H, CHN⁺), 8,0-8,3 (m, 2H, Hm de pyridinium), 8,4-8,8 (m, 1H, Hp de pyridinium), 8,9-9,3 (m, 2H, Ho de pyridinium); UV (H₂O) λ_{\max} : 214 ($\epsilon = 5365$), 258 ($\epsilon = 3500$).

Analyse pour C₁₂H₁₉NO₃S₂ · H₂O:

Calculé: C 46,88 H 6,88 N 4,56%

Trouvé: C 46,61 H 6,46 N 4,65%

B. Diphenylphosphate de (5R,6S)-3-[2-[(R ou S)-(1-pyridinium)]-1-(R ou S)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-carboxylate de paranitrobenzyle



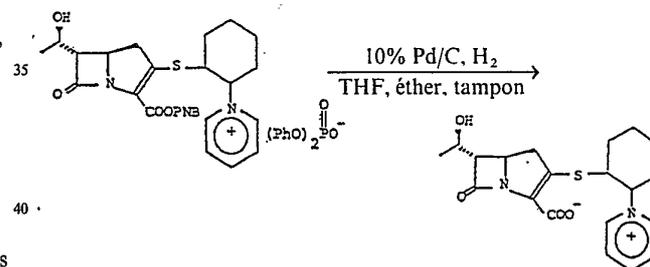
On a ajouté de la diisopropyléthylamine (0,822 ml, 4,7 mmoles) et du chlorophosphate de diphenyle (0,979 ml, 4,7 mmoles) à une solution froide (0° C) de (5R,6S)-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle (1,37 g, 3,93 mmoles) dans l'acétonitrile (15 ml), maintenue sous une atmosphère d'azote. La solution résultante a été agitée pendant 30 minutes et traitée avec une solution de méthanesulfonate de dl-1-(2-mercapto-1-cyclohexyl)pyridinium (1,64 g, 5,66 mmoles) dans l'acétonitrile (4,7 ml), suivie de diisopropyléthylamine (0,822 ml, 4,7 mmoles). Le mélange réactionnel a été agité à 0° C pendant 1 heure, dilué avec de l'eau (75 ml) froide (0° C) et chromatographié sur colonne préparative de «bondapak» C-18 avec 25-50% d'acétonitrile dans l'eau comme solvant d'éluant, ce qui a donné après lyophilisation des fractions intéressantes 1,9 g (53%) du composé indiqué dans le titre; IR (KBr) ν_{\max} : 3700-3000 (OH), 1770 (C=O de β -lactame), 1700 (C=O d'ester de PNB), 1628 (pyridinium), 1590 (phényle), 1515 (NO₂), 1345 (NO₂), 880 (NO₂) cm⁻¹; résonance magnétique des protons (D₂O) δ : 1,13 (d, J=6,1 Hz, 3H, CH₃CHO), 1,2-2,5 (m, 8H, H de cyclohexyle), 2,7-3,5 (m, 4H, H-4, H-6, CHS), 3,5-4,4 (m, 2H, CH₃CHO, H-5), 4,4-5,0 (m, 1H, CHN⁺), 5,30 (centre de ABq, J=12,8 Hz, CH₂ de PNB), 6,7-7,4 (m, 10H, phényle), 7,65 (d, J=8,6 Hz, 2H, Ho de PNB), 7,9-8,4 (m, 4H, Hm de PNB, Hm de pyridinium), 8,4-8,8 (m, 1H, Hp de pyridinium), 9,0-9,4 (m, 2H, Ho de pyridinium); UV (H₂O) λ_{\max} : 263 ($\epsilon = 9038$), 309 ($\epsilon = 6394$).

Analyse pour C₃₉H₄₀N₃O₁₀SP · H₂O:

Calculé: C 59,16 H 5,35 N 5,31%

Trouvé: C 58,95 H 5,15 N 5,57%

C. (5R,6S)-3-[2-[(R ou S)-(1-pyridinium)]-1-(R ou S)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate



On a ajouté de l'éther (96 ml), un tampon au dihydrogénophosphate monopotassique et à l'hydroxyde de sodium (0,15M, pH 7,22, 50 ml) et du palladium à 10% fixé sur du charbon (1,9 g) à une solution de diphenylphosphate de (5R,6S)-2-[2-[(R ou S)-(1-pyridinium)]-1-(R ou S)-cyclohexylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo(3.2.0)hept-2-ène-2-carboxylate de paranitrobenzyle (1,85 g, 2,34 mmoles) dans du tétrahydrofurane humide (96 ml). Le mélange résultant a été hydrogéné à 23° sous pression de 0,22 MPa pendant 1,25 heure. La phase organique a été séparée et lavée à l'eau (3 x 20 ml). Les solutions aqueuses ont été filtrées sur un tampon de «Célite», lavées à l'éther (2 x 60 ml), mises sous vide pour éliminer les traces de solvants organiques et chromatographiées sur colonne préparative de «bondapak» C-18 (4,5 x 9 cm) avec, comme solvant d'éluant, 0,5% d'acétonitrile dans l'eau, ce qui a donné après lyophilisation 0,705 g (76%) d'un mélange de diastéréo-isomères. La séparation des diastéréo-isomères a été effectuée par chromatographie en phase liquide sous haute pression (colonne préparative de «bondapak» C-18) avec comme solvant d'éluant de l'acétonitrile à 4% dans l'eau; diastéréo-isomère ayant le temps de rétention le plus court, composé «A» (0,29 g, 31%); IR (KBr) ν_{\max} : 1750 (C=O de β -lactame), 1620 (épaulement, pyridinium), 1685 (carboxylate) cm⁻¹; résonance magnétique des protons (D₂O) δ : 1,21 d, J=6,3 Hz, 3H, CH₃CHO), 1,4-2,5 (m, 8H, H de cyclohexyle), 2,5-3,05 (m, 2H, H-4), 3,05-3,25 (m, 1H, H-6), 3,3-3,7 (m, 1H, CHS), 3,9-4,3 (m, 2H, H-5, CH₃CHO), 4,3-4,8 (m, CHN⁺), 7,8-8,2 (m, 2H, Hm de pyridinium), 8,3-8,7 (m, 1H, Hp de pyridinium), 8,8-9,1 (m, 2H, Ho

de pyridinium); UV (H₂O) λ_{max} : 260 ($\epsilon = 7123$), 300 ($\epsilon = 8685$), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 6,2^\circ$ (c 0,63, H₂O) $\tau_{1/2} = 16,6$ heures (mesuré à une concentration de 10^{-4} M dans un tampon au phosphate à pH 7,4 à 36,8° C).

Analyse pour C₂₀H₂₄N₂O₄S · 2H₂O:

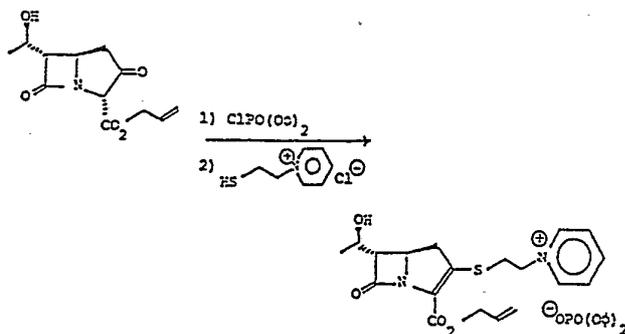
Calculé: C 56,59 H 6,65 N 6,60 S 7,55%

Trouvé: C 56,83 H 6,47 N 6,59 S 7,43%

Diastéréo-isomère ayant le temps de rétention le plus long, composé «B», (0,35 g, 38%), IR (KBr) ν_{max} : 1750 (C=O de β -lactame), 1622 (épaulement, pyridinium), 1588 (carboxylate) cm^{-1} ; résonance magnétique des protons (D₂O) δ : 1,19 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CH₃CHO), 1,3-2,5 (m, 8H, H de cyclohexyle), 2,5-3,1 (m, 2H, H-4), 3,1-3,3 (m, 1H, H-6), 3,3-3,8 (m, 2H, H-5, CHS), 4,1 (centre de m, 1H, CH₃CHO), 4,25-4,7 (m, 1H, CHN⁺), 7,8-8,1 (m, 2H, Hm de pyridinium), 8,3-8,7 (m, 1H, Hp de pyridinium), 8,75-9,0 (m, 2H, Ho de pyridinium); UV (H₂O) λ_{max} : 259 ($\epsilon = 5992$), 296 ($\epsilon = 7646$), $[\alpha]_{\text{D}}^{25} + 65,3^\circ$ (c 0,43, H₂O), $\tau_{1/2} = 20,2$ heures (mesuré à une concentration de 10^{-4} M dans un tampon au phosphate à pH 7,4 à 36,8° C).

Exemple 17

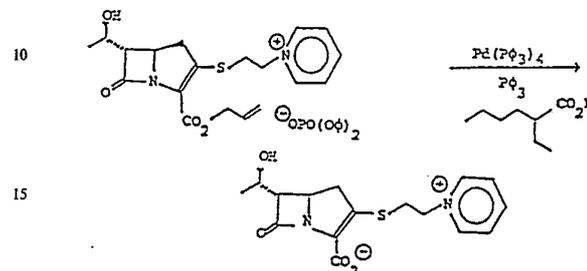
A. Diphénylphosphate de (5R)-3-[(2-pyridinioéthyl)thio]-(6S)-[(1R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate d'allyle



On a ajouté à environ -10°C sous une atmosphère d'azote de la diisopropyléthylamine (0,42 ml, 2,4 mmoles), puis du chlorophosphate de diphenyle (0,50 ml, 2,4 mmoles) à une solution de (5R)-3,7-dioxo-(6S)-[(1R)-hydroxyéthyl]-1-azabicyclo[3.2.0]heptane-(2R)-carboxylate d'allyle (473 mg, 1,87 mmole) dans du CH₃CN (6 ml). On a agité le mélange à 0°C pendant 30 minutes, puis on l'a refroidi à -15°C . On y a ajouté une suspension huileuse de chlorure de N-(2-mercaptoéthyl)pyridinium dans du CH₃CN (1 ml) contenant 5 gouttes de DMF, suivie de diisopropyléthylamine (0,42 ml, 2,4 mmoles). Le mélange a été agité à -15°C pendant 30 minutes, puis dilué avec H₂O (20 ml). Ce mélange a été purifié directement sur une colonne de gel de silice à phase inversée (colonne préparative «PAK» C₁₈, 12 g, Waters Associates) en effectuant l'élution avec de l'eau (200 ml), de l'acétonitrile à 10% dans l'eau (100 ml), de l'acétonitrile à 20% dans l'eau (100 ml), de l'acétonitrile à 30% dans l'eau (100 ml), puis de l'acétonitrile à 40% dans l'eau (100 ml). Les fractions intéressantes ont été recueillies, le solvant organique a été chassé à la pompe à vide et le produit obtenu a été lyophilisé en donnant 786 mg (1,26 mmole, rendement 67,3%) du composé indiqué dans le titre sous la forme d'une poudre brunâtre: résonance magnétique des protons (DMSO-d₆, CFT-20) δ : 1,16 (3H, d, $J = 6$ Hz, 1'-CH₃), 2,6-3,7 (m), 3,75-4,3 (2H, m, 5-H et 1'-H), 4,65 (2H, m, -CO₂CH₂-), 4,87 (2H, t, $J = 6$ Hz, -CH₂-N⁺), 5-6,2 (3H, m, protons oléfiniques), 6,6-7,4 (m, protons aromatiques), 8,15 (2H,

«t», $J \approx 7$ Hz, protons aromatiques en méta par rapport à l'azote), 8,63 (1H, «t», $J \approx 7$ Hz, proton aromatique en para par rapport à l'azote) et 9,07 ppm (2H, «d», $J \approx 7$ Hz, protons aromatiques en ortho par rapport à l'azote); IR (film) ν : 3400 (OH), 1770 (β -lactame), 1690 (ester), 1625 (pyridinio).

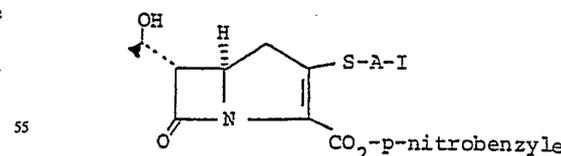
B. (5R)-3-[(2-pyridinioéthyl)thio]-(6S)-[(1R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate



On a ajouté successivement à environ 22°C une solution de 2-éthylhexanoate de potassium dans l'EtOAc (0,5M, 0,6 ml; 0,3 mmole), de triphénylphosphine (15 mg, 0,057 mmole) et de tétrakis-triphénylphosphine-palladium (15 mg, 0,013 mmole) à une solution de (5R)-3-[(2-pyridinioéthyl)thio]-(6S)-[(1R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3.2.0]hept-2-ène-2-carboxylate d'allyle (156 mg, 0,25 mmole) dans CH₃CN (2 ml). Le mélange a été agité à environ 22°C sous une atmosphère d'azote pendant 2 heures. Après addition d'éther diéthylique anhydre (7 ml), le précipité a été filtré, lavé avec de l'éther diéthylique anhydre (7 ml) et séché sous vide en donnant 101 mg de substance solide brunâtre. Cette substance a été purifiée par chromatographie sur colonne à phase inversée («PrepPAK» C₁₈, 12 g, Waters Associates), l'élution étant effectuée avec de l'eau. Les fractions intéressantes (de la 7^e à la 12^e, 20 ml chacune) ont été recueillies et lyophilisées en donnant 53 mg (0,16 mmole, rendement 64%) du composé indiqué dans le titre, sous la forme d'une poudre jaunâtre. Cette matière était contaminée par du diphénylphosphate de potassium et du 2-éthylhexanoate de potassium; résonance magnétique des protons (D₂O, CFT-20) δ : 0,80 (t, $J = 6,4$ Hz, Me d'éthylhexanoate), 1,21 (3H, d, $J = 6,3$ Hz, 1'-Me), 2,93 (2H, dd, $J_{1-4} = 9$ Hz, $J_{\text{gem}} = 4$ Hz, 1-Hs), 3,28 (1H, dd, $J_{6,1} = 6,2$ Hz, $J_{6,5} = 2,5$ Hz, 6-H), 3,42 (2H, t, $J = 6$ Hz, -CH₂S), 3,98 (1H, td, $J_{5,1} = 9$ Hz, $J_{5,6} = 2,5$ Hz, 5-H), 4,15 (1H, q, $J = 6,2$ Hz, 1'-H), 4,80 (2H, t, $J = 6,0$ Hz, -CH₂N⁺) 7-7,5 (m, protons phényles du phosphate de diphenyle), 8,03 (2H, m, Hm de pyridinium), 8,56 (1H, m, Hp de pyridinium) et 8,81 ppm (2H, «d», $J \approx 6,5$ Hz, Ho de pyridinium).

Exemple 18

Les composés des exemples 4-17 peuvent aussi être préparés par le mode opératoire de l'exemple 1 ou 2 par réaction du composé intermédiaire approprié de formule



avec le nucléophile hétéro-aromatique approprié de formule



puis élimination du groupe p-nitrobenzyle protégeant la fonction carboxyle, par hydrogénation catalytique.