

①9 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE  
 INSTITUT NATIONAL  
 DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE  
 PARIS

①1 N° de publication :  
 (à n'utiliser que pour les  
 commandes de reproduction)

**2 563 831**

②1 N° d'enregistrement national :

**84 06970**

⑤1 Int Cl<sup>4</sup> : C 07 D 495/04, 333/36; A 61 K 31/44.

⑫

## DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 4 mai 1984.

③0 Priorité :

④3 Date de la mise à disposition du public de la  
 demande : BOPI « Brevets » n° 45 du 8 novembre 1985.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-  
 rentés :

⑦1 Demandeur(s) : Société anonyme dite : SANOFI. — FR.

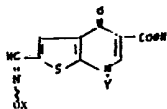
⑦2 Inventeur(s) : Louis Giral et Marc Puygrenier.

⑦3 Titulaire(s) :

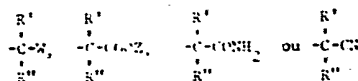
⑦4 Mandataire(s) : Cabinet Beau de Loménie.

⑤4 Nouveaux dérivés de thiéno-pyridinone, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

⑤7 L'invention se rapporte à de nouveaux dérivés de thiéno-  
 pyridinone oxime de formule :



dans laquelle Y représente l'hydrogène ou un alkyle inférieur, X  
 représente l'hydrogène, un groupe alcanyle inférieur, un  
 groupe alkyle inférieur non substitué ou substitué par un  
 groupe hydroxy, alkoxy inférieur, dialkylamino inférieur, pipéri-  
 dino, pyrrolidino, morpholino ou N-(alkyle inférieur)pipérazino ou  
 un groupement de formule :



où R' et R'', qui peuvent être identiques ou différents,  
 représentent chacun l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur,  
 W représente l'hydrogène, un alkyle inférieur, un groupe vinyle,

éthynyle et Z représente l'hydrogène ou un radical alkyle  
 inférieur, ainsi qu'à leurs sels pharmaceutiquement acceptables.  
 Les composés de l'invention sont utiles comme agents  
 antibactériens.

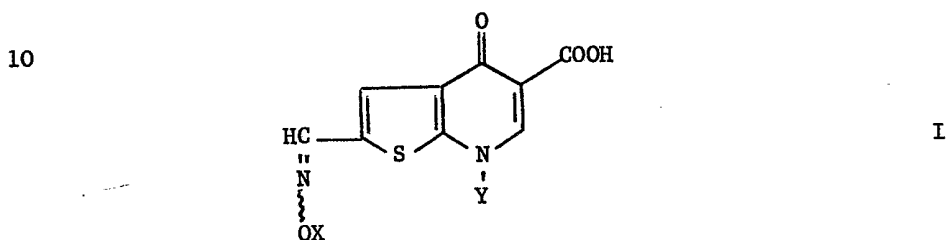
FR 2 563 831 - A1

D

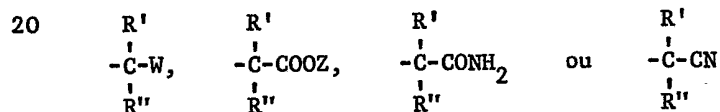
Nouveaux dérivés de thiénopyridinone, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à de nouveaux dérivés de thiénopyridinone à action antibactérienne, à un procédé pour leur préparation et à des compositions pharmaceutiques les contenant en tant que principes actifs.

En particulier, l'invention concerne les dérivés de thiénopyridinone oxime de formule :



dans laquelle Y représente l'hydrogène ou un alkyle inférieur, X représente l'hydrogène, un groupe alcanoylé inférieur, un groupement alkyle inférieur non substitué ou substitué par un groupement hydroxy, alkoxy inférieur, dialkylamino inférieur, pipéridino, pyrrolidino, morpholino ou N-(alkyle inférieur)pipérazino ou un groupement de formule :



dans laquelle R' et R'', qui sont identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, W représente l'hydrogène, un alkyle inférieur, un groupe vinyle, éthyne et Z représente l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur.

Le terme "alkyle inférieur", tel qu'utilisé ici, désigne les restes d'hydrocarbures aliphatiques saturés contenant jusqu'à 4 atomes de carbone.

Les termes "alcanoyle inférieur", "alcoxy inférieur" et "dialkylamino inférieur" désignent, respectivement, les groupes carbonyle, hydroxyle et amino substitués par des alkyles inférieurs tels que définis ci-dessus.

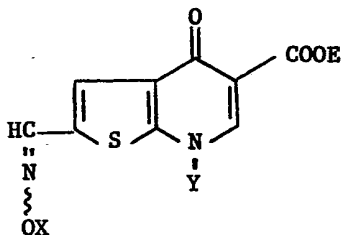
5 En raison du groupement oxyimino  $-CH=N\sim OX$ , les composés de formule I peuvent exister sous forme d'isomères syn- ou anti-. Les isomères pris individuellement et leurs mélanges sont compris dans la présente invention.

De même, l'invention se rapporte aux sels pharmaceuti-  
10 quement acceptables des composés de formule I.

Par sels pharmaceutiquement acceptables, on entend plus particulièrement les sels de métaux alcalins, tels que lithium, sodium ou potassium, les sels de métaux alcalino-terreux, tels que calcium ou magnésium ou les sels d'ammonium, tels que ceux obtenus  
15 à partir de l'ammoniac ou d'une amine, telle que la méthylamine, l'éthylamine, la diméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, l'éthanolamine, la diéthanolamine, le throméthanol, et similaires.

Les composés de l'invention se sont révélés doués d'intéressantes propriétés antibactériennes susceptibles de les  
20 rendre utiles dans le traitement d'affections provoquées par le développement de bactéries pathogènes.

Selon un autre de ses aspects, la présente invention a pour objet un procédé pour la préparation des composés de formule I ci-dessus et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé  
25 en ce qu'on hydrolyse un ester de l'acide thiénopyridinonecarboxylique de formule :



II

dans laquelle X et Y sont tels que définis ci-dessus et E représente un alkyle inférieur et, si nécessaire, lorsque X est l'hydrogène, on soumet le produit ainsi obtenu à une réaction d'acylation avec un halogénure d'alcanoyle et l'on transforme éventuellement le produit  
5 d'hydrolyse et d'acylation éventuelle en ses sels pharmaceutiquement acceptables.

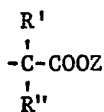
L'hydrolyse peut être conduite selon les techniques de saponification connues par traitement à reflux avec une base minérale, telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, suivi par une aci-  
10 dification avec un acide minéral, tel que l'acide chlorhydrique.

Lorsque, dans le composé de départ II, le substituant X représente le groupement :



dans lequel R' et R'' sont tels que définis ci-dessus et Z représente un alkyle inférieur, la saponification peut être conduite de telle sorte que le groupe COOZ ne soit pas saponifié. On peut utiliser par exemple un seul équivalent de base à une température d'environ  
20 0°C. Il est cependant préférable d'utiliser comme composé de départ un ester de l'acide thiénopyridinonecarboxylique de formule II ci-dessus qui s'hydrolyse dans des conditions dans lesquelles le groupe COOZ est stable. Dans ce but, un groupement E très avantageux est le groupe t-butyle qui est aisément clivé par action de l'acide  
25 trifluoroacétique. Dans ce cas, l'hydrolyse peut être conduite à la température ambiante en utilisant le même acide trifluoroacétique en tant que solvant de réaction.

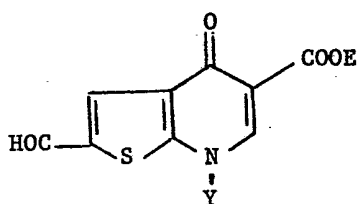
Le composé de formule I obtenu après l'hydrolyse peut être transformé en ses sels pharmaceutiquement acceptables selon les  
30 techniques connues. Lorsque X représente un groupement :



dans lequel Z est l'hydrogène, la salification peut être effectuée en même temps sur les deux groupes carboxyliques.

Pour préparer un composé de formule I dans laquelle X représente un groupe alcanoylé inférieur, le produit provenant de l'hydrolyse du composé de formule II, dans laquelle X est l'hydrogène, est soumis à une réaction d'acylation selon les techniques connues avec un halogénure, le chlorure ou le bromure de préférence, d'alcanoylé.

Les composés de formule II utilisés comme composés de départ sont préparés à partir des aldéhydes correspondants de formule :



III

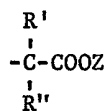
dans laquelle Y et E sont tels que définis ci-dessus.

Pour préparer les composés de formule II, où X est hydrogène, on traite la thiénylpyridinone de formule III avec le chlorhydrate d'hydroxylamine à la température ambiante dans un solvant organique, tel que l'éthanol.

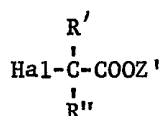
Pour préparer les composés de formule II, où X est un alkyle inférieur non substitué ou substitué par un groupe hydroxy, alcoxy inférieur, dialkylamino inférieur, pipéridino, pyrrolidino, morpholino ou N-(alkyle inférieur)pipérazino, on traite les composés de formule II, où X est l'hydrogène, avec un chlorure, bromure ou iodure d'alkyle inférieur dont le radical alkyle est non substitué ou substitué comme indiqué ci-dessus, en présence d'un agent basique, tel qu'un carbonate de métal alcalin comme le carbonate de sodium ou de potassium ou un bicarbonate alcalin comme le bicarbonate de sodium ou de potassium.

Pour préparer les composés de formule II, dans laquelle X représente un groupe :

5

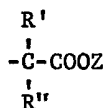


où R', R'' et Z sont tels que définis ci-dessus, on traite les  
5 composés de formule II, où X est hydrogène, avec un composé de formule :



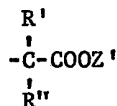
dans laquelle Hal est le chlore, le brome ou l'iode, R' et R'' sont  
10 tels que définis ci-dessus et Z' est un alkyle inférieur, en présence  
d'une base, telle que le carbonate de sodium ou de potassium,  
l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou la triéthylamine.

Le produit ainsi obtenu peut être hydrolysé selon les  
techniques classiques. Par saponification, on provoque le clivage,  
15 en même temps, des substituants Z' et E et la formation de composés  
de formule I, dans laquelle X représente un groupe :



20 où Z est l'hydrogène.

Pour obtenir les composés de formule II, dans laquelle  
X représente un groupe :



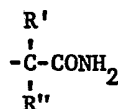
25

la saponification est effectuée dans des conditions douces afin de  
ne pas saponifier le groupe COOE. Si le groupe Z' est convenablement  
choisi, l'hydrolyse peut être effectuée d'une façon sélective. Dans

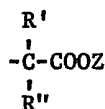
ce but, un groupement Z' très convenable est le groupe t-butyle qui est clivé facilement par action de l'acide trifluoroacétique.

Pour préparer les composés de formule II, dans laquelle X représente un groupe :

5



où R' et R'' sont tels que définis ci-dessus, on transforme les composés correspondants de formule II, dans laquelle X représente un  
10 groupement :

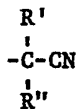


où Z est l'hydrogène, préparés comme décrit ci-dessus, en leurs  
15 dérivés fonctionnels sur l'acide carboxylique libre et on traite lesdits dérivés fonctionnels par l'ammoniac gazeux.

Comme dérivé fonctionnel, on peut utiliser un anhydride mixte, tel que formé in situ, par action du chloroformiate d'isobutyle, un ester actif, tel que l'ester de p-nitrophényle ou  
20 l'anhydride symétrique formé par action d'un carbodiimide, tel que le cyclohexylcarbodiimide.

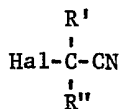
Pour préparer les composés de formule II, dans laquelle X représente un groupe :

25



où R' et R'' sont tels que définis ci-dessus, on traite un composé de formule II, dans laquelle X est l'hydrogène, avec un composé de formule :

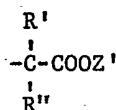
7



dans laquelle Hal est le chlore, le brome ou l'iode, en présence  
5 d'une base, telle que le carbonate de sodium ou de potassium,  
l'hydroxyde de sodium ou de potassium ou la triéthylamine.

Selon une variante du procédé de la présente invention,  
qui peut être utilisée pour la préparation de composés de formule I,  
dans laquelle X représente un groupement :

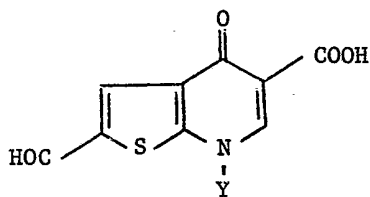
10



où Z' est tel que défini ci-dessus, on hydrolyse d'abord le composé III  
selon les techniques classiques de saponification, par chauffage au  
15 reflux en milieu basique, par exemple en présence d'hydroxyde de  
sodium ou de potassium, suivi par une acidification avec un acide  
minéral, tel que l'acide chlorhydrique.

L'aldéhyde ainsi obtenu de formule :

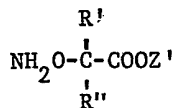
20



IV

dans laquelle Y est tel que défini ci-dessus, est traité avec un  
composé de formule :

25



selon le mode opératoire décrit plus haut.

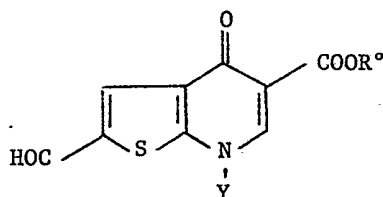
L'ensemble des procédés décrits ci-dessus permet de préparer les composés de formule I sous forme de mélanges d'isomères syn- et anti-. Ces isomères individuels peuvent être obtenus, selon des méthodes classiques, par exemple en les séparant de leur mélange, par exemple par chromatographie, cristallisation fractionnée, etc.

D'une autre manière, les isomères individuels syn- et anti- des composés de formule I peuvent être préparés par hydrolyse des isomères individuels syn- et anti- des composés correspondants de formule II selon la méthode décrite précédemment pour la préparation des mélanges d'isomères de formule I.

Les composés III et IV sont nouveaux et utiles en tant qu'intermédiaires de synthèse.

Ainsi, la présente invention a pour objet, selon un autre de ses aspects, des composés de formule :

15

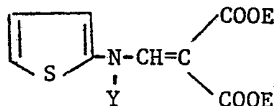


V

dans laquelle Y et R°, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle inférieur.

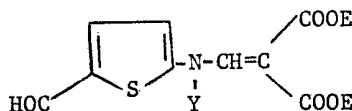
Les composés de formule V sont préparés, selon un autre aspect de la présente invention, à partir des dérivés de thiophène de formule :

25



VI

dans laquelle Y et E sont tels que définis ci-dessus, que l'on soumet à une réaction avec l'oxychlorure de phosphore et le N-méthylformanilide pour obtenir un aldéhyde de formule :



VII

dans laquelle Y et E sont tels que définis ci-dessus.

5 On effectue ensuite une cyclisation thermique de l'aldéhyde de formule VII en présence d'acide polyphosphorique pour obtenir, après décomposition, les aldéhydes de formule III qui peuvent, si nécessaire, être saponifiés comme décrit ci-dessus.

10 Les composés de formule VI peuvent être obtenus, lorsque Y représente hydrogène, selon la méthode décrite dans Eur. J. Med. Chem. 1978, 13 (3), 265-269. Le composé de formule VI, dans laquelle Y est hydrogène et E est éthyle, est décrit dans la publication ci-dessus.

15 Lorsque, dans la formule VI, Y représente alkyle inférieur, les produits concernés peuvent être préparés en faisant réagir un (2-thiényl)aminomalonate d'éthyle avec un p-toluène-sulfonate d'alkyle inférieur en présence d'un carbonate de métal alcalin.

20 Les composés de formule VII ci-dessus sont nouveaux et représentent un objet de la présente invention, selon un autre de ses aspects.

25 Les composés de formule I ci-dessus et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont doués d'importantes propriétés bactéricides vis-à-vis d'un nombre élevé de souches pathogènes, à savoir des bactéries gram-positives, gram-négatives et d'autres micro-organismes. En outre, la toxicité présentée par les composés de l'invention s'est montrée compatible avec leur utilisation à des fins thérapeutiques.

30 A cet effet, les composés de l'invention peuvent être utilisés, à la dose journalière de 10 à 100 mg/kg, dans les infections bactériennes chez les mammifères où interviennent par exemple Escherichia coli, Proteus, Klebsiella, Salmonella, Shigella, Serratia ou Enterobacter.

35 Ainsi, la présente invention a pour objet, selon un aspect ultérieur, des compositions pharmaceutiques pour le traitement

des infections bactériennes contenant, en tant que principe actif, un composé de formule I ci-dessus ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

Les compositions thérapeutiques de l'invention peuvent  
5 être présentées sous toutes les formes convenant à l'administration en thérapie humaine ou vétérinaire.

Pour ce qui concerne l'unité d'administration, celle-ci peut prendre la forme, par exemple, d'un comprimé dragéifié ou non, d'une capsule, d'une gélule, d'une poudre, d'un granulé, d'une  
10 suspension ou d'un sirop pour l'administration orale, d'un suppositoire pour l'administration rectale, d'une solution stérile ou suspension pour l'administration parentérale ou d'une forme d'administration intra-utérine ou intramammaire.

La quantité totale de principe actif peut varier entre  
15 100 et 5000 mg par unité d'administration, ledit principe actif pouvant être seul ou en mélange avec les véhicules ou excipients pharmaceutiques appropriés tels que, par exemple, eau distillée, amidons, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale, chlorure de sodium, dioxyde de titane, beurre de cacao,  
20 agents édulcorants et similaires.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

#### PREPARATIONS

##### a) N-éthyl-N-(2-thiényl)-aminoéthylènemalonate de diéthyle

25 On dissout 18 g (0,067 mol) de (2-thiényl)-aminométhylène-malonate de diéthyle dans 150 ml d'acétone avec 11 g (0,08 mol) de carbonate de potassium. On porte au reflux pendant 3 h et on filtre le précipité qui s'est formé. Après lavage à l'éther éthylique, on sèche. On dissout le solide obtenu dans une solution de 150 ml de  
30 N,N-diméthylformamide contenant 13 g (0,066 mol) de p-toluène-sulfonate d'éthyle puis on porte au reflux pendant 10 h. Après refroidissement, on élimine le solvant sous vide. On reprend le résidu dans le chloroforme, on lave à l'eau et on sèche. On évapore à sec la phase organique et on dissout le résidu dans l'hexane chaud.

Après précipitation à froid, on essore le précipité obtenu sur verre fritté.

On obtient ainsi le N-éthyl-N-(2-thiényl)-aminoéthylène-malonate de diéthyle avec un rendement de 80%.

5 P.F. : 41-42°C.  
C.C.M. : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : 6 Rf : 0,8  
éther : 4

b) N-éthyl-N-(5-formyl-2-thiényl)-aminoéthylènemalonate de diéthyle

Au réactif de VILSMEIR (N-méthylformanilide et oxychlorure  
10 de phosphore), on ajoute lentement sous agitation 5 g de N-éthyl-N-(2-thiényl)-aminométhylènemalonate de diéthyle dissous dans 20 ml de 1,2-dichloro-éthane. On maintient l'agitation pendant 5 h puis on verse le mélange réactionnel sur 100 g de glace contenant 5 g d'acétate de sodium de manière à neutraliser la solution. On extrait l'aldéhyde  
15 puis on lave la phase organique à l'eau. On sèche et évapore à sec. On reprend ensuite le résidu dans l'hexane chaud et on filtre le précipité sur verre fritté.

On obtient ainsi le N-éthyl-N-(5-formyl-2-thiényl)-aminoéthylènemalonate de diéthyle avec un rendement de 70%.

20 P.F. : 45°C (hexane).

#### EXEMPLE I

Sous agitation, on chauffe à 120°C 20 g d'acide polyphosphorique auquel on additionne 1,5 g de N-éthyl-N-(5-formyl-2-thiényl)-aminométhylènemalonate de diéthyle. On maintient l'agitation  
25 et le chauffage pendant 30 min. Après refroidissement, à température ambiante, on décompose par 100 g de glace pilée. Après homogénéisation, on amène la solution refroidie à pH 3-4 avec du carbonate de sodium puis on extrait au chloroforme. On lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore à sec.

30 On obtient ainsi 1 g d'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-formyl-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique avec un rendement de 78%.

F.P. : 205°C (éthanol).

EXEMPLE II

On chauffe au bain-marie pendant quelques minutes un mélange de 3 parties de 7-éthyl-4,7-dihydro-2-formyl-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylate d'éthyle et 100 parties en volume d'une solution d'hydroxyde de potassium dans de l'éthanol à 10%. On laisse le mélange 6 h à la température ambiante, on filtre le précipité, on le lave avec de l'éthanol et on ajoute de l'acide chlorhydrique dilué. On obtient ainsi l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-formyl-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique.

10 EXEMPLE III

On dissout 0,5 g d'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-formyl-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique dans 50 ml d'éthanol chaud. On refroidit la solution à température ambiante, puis on ajoute 0,2 g de chlorhydrate d'hydroxylamine suivi de 2 ml d'une solution d'hydroxyde de sodium à 5%. Après filtration, on obtient l'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-hydroxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique avec un rendement de 80%.

EXEMPLE IV

On dissout à chaud 0,8 g (2,8 millimoles) d'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-formyl-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique dans 50 ml d'éthanol. Après refroidissement de la solution jusqu'à la température ambiante, on ajoute 0,25 g (3,6 millimoles) de chlorhydrate d'hydroxylamine dissous dans 1 ml d'eau. A cette solution, on ajoute une solution diluée d'hydroxyde de sodium jusqu'à obtenir un pH voisin de 7. On maintient l'agitation durant 2 h à température ambiante.

On place le mélange réactionnel au congélateur de manière à obtenir la précipitation de l'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-hydroxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique qui est filtré. Rendement : 70%.

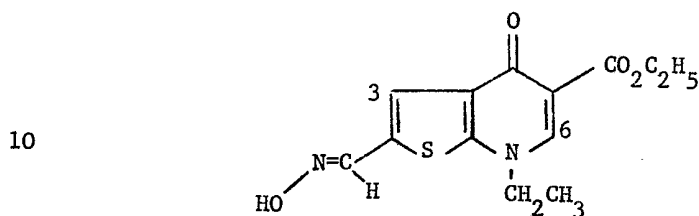
La C.C.M. sur gel de silice (éluant : chloroforme/éthanol 18:2) montre 2 spots :  $R_f = 0,43$  et  $R_f = 0,36$ .

On sépare les deux isomères obtenus par recristallisation dans un mélange de N,N-diméthylformamide et de méthanol.

Le composé de Rf = 0,43 est cristallin dans le N,N-diméthylformamide à température ambiante, le composé de Rf = 0,36 est cristallin dans le méthanol froid.

L'étude des spectres de RMN montre que l'isomère de Rf = 0,43 est l'isomère anti-, celui de Rf = 0,36 est l'isomère syn-.

Isomère anti-



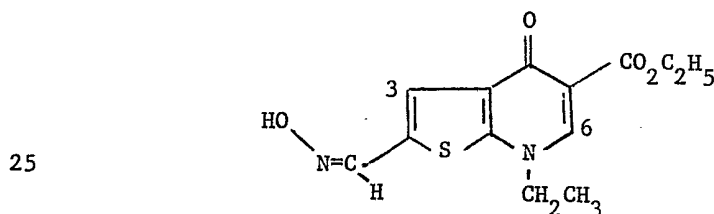
P.F. : 288-290°C (décomposition)

R.M.N.

15

1,25 ppm triplet  
 1,4 ppm triplet  
 4,2 ppm quartet  
 7,65 ppm singulet CH H<sub>3</sub>  
 8,5 ppm singulet CH oxime  
 8,6 ppm singulet CH H<sub>6</sub>

20 Isomère syn-



P.F. : 315-318°C

R.M.N.

7,8 ppm singulet CH oxime

EXEMPLE V

On dissout 0,3 g (1,1 millimole) d'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-formyl-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique dans 40 ml d'éthanol chaud. On refroidit la solution à 20°C, puis on y ajoute 0,14 g (1,1 millimole) de chlorhydrate de carboxyméthoxyamine dissous dans 10 ml d'eau. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant 1 h à température ambiante.

On suit l'avancement de la réaction par C.C.M. (éluant : chloroforme/éthanol 19:1).

On obtient ainsi une solution contenant l'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-carboxyméthoxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique.

EXEMPLE 1

On chauffe au reflux pendant 1 h, 1 g d'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-hydroxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique dans 30 ml d'hydroxyde de sodium à 10%. Après refroidissement, on filtre la solution et on acidifie avec de l'acide chlorhydrique à 10%. Après filtration, on obtient l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-hydroxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique avec un rendement de 80%.

P.F. : 315-317°C (N,N-diméthylformamide).

EXEMPLE 2

On dissout 0,125 g (0,42 millimole) de l'isomère anti- de l'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-hydroxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique dans 10 ml d'eau contenant 0,4 g d'hydroxyde de sodium.

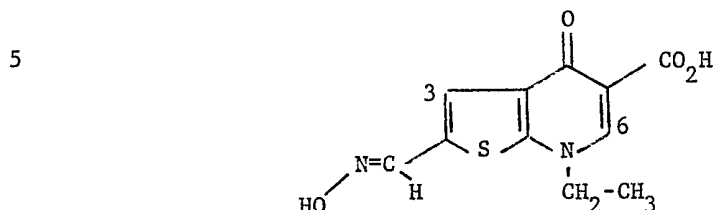
On laisse la solution obtenue sous agitation à la température ambiante pendant 1 h.

On acidifie la solution à l'acide chlorhydrique concentré, on filtre le précipité obtenu, on lave à l'eau puis à l'alcool. Après séchage, on obtient l'isomère anti- de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-hydroxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique avec un rendement de 98%.

P.F. : 332-334°C.

Spectre R.M.N.

L'étude du spectre R.M.N. montre qu'il n'y a pas eu d'isomérisation au cours de la réaction.



10

1,5 ppm triplet	CH <sub>3</sub>
4,4 ppm quartet	CH <sub>2</sub>
7,7 ppm singulet	CH H <sub>3</sub>
8,5 ppm singulet	CH <sub>3</sub> oxime
8,9 ppm singulet	CH H <sub>6</sub>

EXEMPLE 3

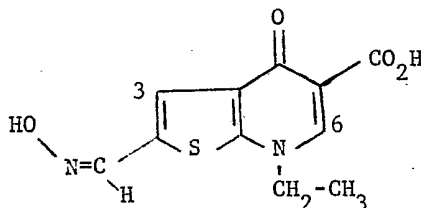
15 Le même processus opératoire que celui décrit à l'exemple 2 fournit, à partir de l'isomère syn- de l'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-hydroxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiéno-  
pyridine-5-carboxylique, l'isomère syn- de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-  
2-hydroxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique avec un  
20 rendement de 58%.

P.F. : 330-335°C.

Spectre R.M.N.

L'étude du spectre R.M.N. montre qu'il n'y a pas eu d'isomérisation au cours de la réaction.

25



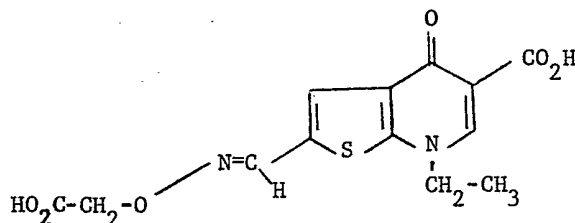
	1,5 ppm triplet	CH <sub>3</sub>	
	4,5 ppm triplet	CH <sub>2</sub>	
	8 ppm singulet	CH	H <sub>3</sub>
	8,15 ppm singulet	CH	oxime
5	9,05 ppm singulet	CH	H <sub>6</sub>

EXEMPLE 4

On ajoute à la solution, obtenue à l'exemple V, contenant l'ester éthylique de l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-carboxyméthoxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique, 0,15 g (3,7 millimoles) d'hydroxyde de sodium dans 5 ml d'eau et on laisse sous agitation  
10 durant 3 h à température ambiante. On filtre le précipité formé, lave à l'éthanol puis à l'éther éthylique. On dissout le produit ainsi recueilli dans 20 ml d'eau et on acidifie la solution avec de l'acide chlorhydrique concentré. On filtre le précipité formé  
15 et on lave à l'eau puis à l'éthanol. Après séchage, on obtient l'acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-carboxyméthoxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique avec un rendement de 40%.

P.F. : 249-250°C (N,N-diméthylformamide/éthanol)

C.C.M. (gel de silice) : R<sub>f</sub> = 0,57 (éluant : chloroforme/  
20 éthanol/eau 10:9,5:0,5)



25 Spectre I.R.

Conforme.

Spectre R.M.N. (DMSO d)

	1,5 ppm triplet	CH <sub>3</sub>	
	4,5 ppm quartet	CH <sub>2</sub>	
30	4,7 ppm singulet	CH <sub>2</sub>	(isomère anti-)
	4,85 ppm singulet	CH <sub>2</sub>	(isomère syn-)

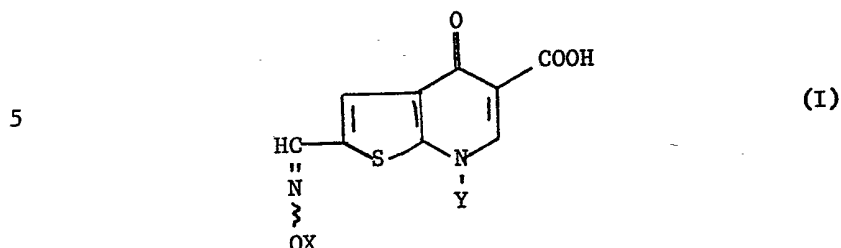
7,9 ppm singulet	CH	H <sub>3</sub>	] isomère anti-
8,7 ppm singulet	CH	oxime	
9,0 ppm singulet	CH	H <sub>6</sub>	

EXEMPLE 5

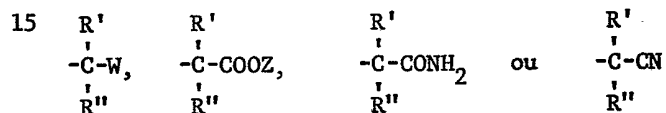
- 5 On prépare une composition aqueuse stérile injectable répondant à la formulation suivante :
- |  |         |
|--|---------|
| acide 7-éthyl-4,7-dihydro-2-hydroxyimino-4-oxo-[2,3-b]-thiénopyridine-5-carboxylique | 1000 mg |
| hydroxyde de sodium, eau qs  | 10 ml   |
- 10 pH de la solution : de 11 à 11,5

## R E V E N D I C A T I O N S

1. Dérivé de thiényridinone oxime de formule

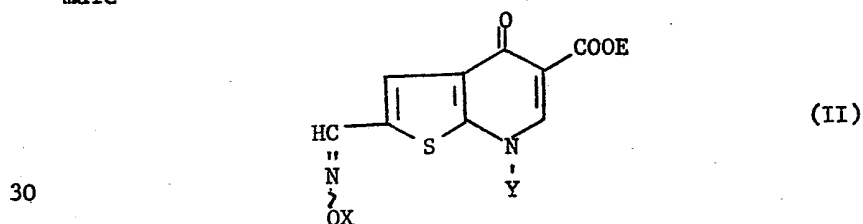


dans laquelle Y représente l'hydrogène ou un alkyle inférieur et  
 10 X représente l'hydrogène, un groupe alcanoylé inférieur, un groupe  
 alkyle inférieur non substitué ou substitué par un groupe hydroxy,  
 alkoxy inférieur, dialkylamino inférieur, pipéridino, pyrrolidino,  
 morpholino ou N-(alkyle inférieur)pipérazino ou un groupement de  
 formule :



où R' et R'', qui peuvent être identiques ou différents, représentent  
 chacun l'hydrogène ou un alkyle inférieur, W représente l'hydrogène,  
 20 un alkyle inférieur, un vinyle ou éthyne et Z représente l'hydro-  
 gène ou un alkyle inférieur ; ou un de ses sels pharmaceutiquement  
 acceptables.

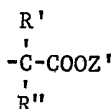
2. Procédé pour la préparation d'un dérivé de thiény-  
 pyridinone oxime selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on  
 25 hydrolyse un ester de l'acide thiénypyridinonecarboxylique de for-  
 mule



dans laquelle X et Y sont tels que définis dans la revendication 1 et  
 E représente un alkyle inférieur et, si nécessaire, lorsque X est

l'hydrogène, on soumet le produit ainsi obtenu à une réaction d'acylation avec un halogénure d'alcanoyle et l'on transforme le produit d'hydrolyse et d'acylation éventuelle en ses sels pharmaceutiquement acceptables.

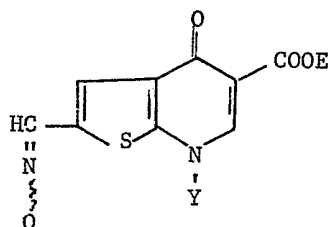
- 5 3. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que, dans le composé de départ de formule II, E représente t-butyle et X représente un groupe



10

dans lequel R' et R'' sont tels que définis dans la revendication 1 et Z' représente un alkyle inférieur, et l'hydrolyse est effectuée avec l'acide trifluoroacétique.

4. A titre de produit intermédiaire utile dans le pro-  
15 cédé selon l'une des revendications 2 ou 3, le composé de formule :

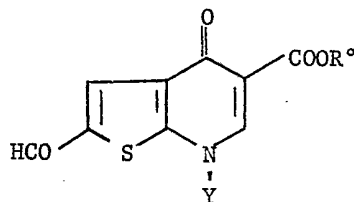


II

20

dans laquelle Y est tel que défini dans la revendication 1 et E et O sont tels que définis dans l'une des revendications 2 ou 3.

5. Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que les composés de départ de formule II sont préparés à partir d'un  
25 aldéhyde de formule :



V

30

dans laquelle Y et R°, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle inférieur,

- a) par réaction du composé de formule V, dans laquelle R° est un

alkyle inférieur, avec le chlorhydrate d'hydroxylamine à la température ambiante dans un solvant organique, puis, si nécessaire, soit  
 b1) par réaction du produit obtenu sous a) avec un halogénure d'alkyle non substitué ou substitué par un groupe hydroxy, alkoxy inférieur,  
 5 di(alkyle inférieur)amino, pipéridino, morpholino ou N-(alkyle inférieur)pipérazino en présence d'un agent basique; soit  
 b2) par réaction du produit obtenu sous a) avec un composé de formule :



dans laquelle R', R'' et W sont tels que définis ci-dessus et Hal représente chlore, brome ou iode, en présence d'une base, soit  
 b3) par réaction du produit obtenu sous a) avec un composé de formule :



dans laquelle Hal, R', R'' sont tels que définis ci-dessus, en présence d'une base, soit

b4) par réaction du produit obtenu sous a) avec un composé de formule :

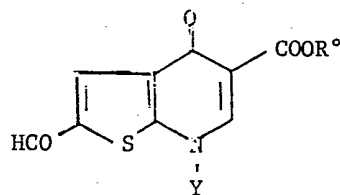


dans laquelle Hal, R' et R'' sont tels que définis ci-dessus et Z' représente un alkyle inférieur et par hydrolyse sélective éventuelle  
 25 du radical Z' ; et, éventuellement,

b5) par transformation de l'acide obtenu sous b4), après hydrolyse sélective, en un de ses dérivés fonctionnels et réaction de ce dernier avec de l'ammoniac gazeux.

6. Composé de formule :

30



V

dans laquelle Y et R°, qui peuvent être identiques ou différents, représentent chacun l'hydrogène ou un alkyle inférieur.

7. Composé selon la revendication 6, dans lequel R° est l'hydrogène.

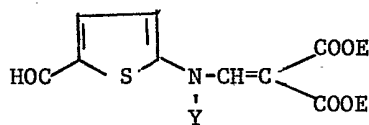
5 8. Composé selon la revendication 6, dans lequel R° est t-butyle.

9. Procédé pour la préparation d'un composé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé du thiophène de formule :

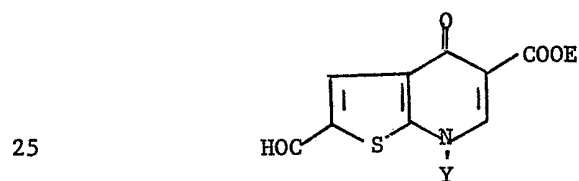


dans laquelle Y représente l'hydrogène ou un alkyle inférieur et E représente un alkyle inférieur, avec l'oxychlorure de phosphore et le N-méthylformanilide, on soumet ensuite l'aldéhyde ainsi obtenu de formule :

15

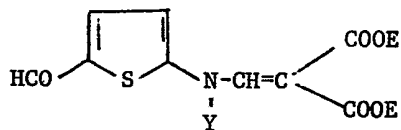


20 dans laquelle Y et E sont tels que définis ci-dessus, à une cyclisation thermique en présence d'acide polyphosphorique et, si nécessaire, on hydrolyse le produit ainsi obtenu de formule :



et on isole l'acide libre ayant la formule V indiquée dans la revendication 5, dans laquelle R° représente l'hydrogène.

10. En tant que produit intermédiaire dans le procédé  
30 selon la revendication 9, un composé de formule :



dans laquelle Y et E sont tels que définis dans la revendication 9.

- 5 11. Composition pharmaceutique pour le traitement des infections bactériennes chez les mammifères contenant, comme ingrédient actif, un dérivé de thiényridinone oxime selon la revendication 1.
12. Composition selon la revendication 11, sous forme  
10 d'unité de dosage.
13. Composition selon l'une des revendications 11 ou 12 contenant de 100 à 5000 mg d'ingrédient actif par unité de dosage, en mélange avec un véhicule ou excipient pharmaceutique.