



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

N° 889.151

Classif. Internat.: C04D/A64K

Mis en lecture le:

09-12-1981

Le Ministre des Affaires Économiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention;**Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle;**Vu le procès-verbal dressé le 9 juin 1981 à 15 h 50*

au Service de la Propriété industrielle;

## ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : SANKYO COMPANY LIMITED,  
1-6, 3-Chome, Nihonbashi, Honcho, Chuo-Ku, Tokyo (Japon)

repr. par l'Office Kirkpatrick-G.C. Plucker à Bruxelles,

un brevet d'invention pour: Dérivés d'acides pénème-3-carboxylique,  
leurs procédés de préparation et leur application en  
thérapeutique,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées au Japon le 6 juin 1980, n° 76128/80 et le  
23 juin 1980, n° 84981/80

Article 2. — Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et  
périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit  
de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.

Au présent arrêté demeurera joint un des doubles de la spécification de l'invention  
(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui  
de sa demande de brevet.

Bruxelles, le 9 décembre 1981

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

Le Directeur

L. SALPETEUR

MÉMOIRE DESCRIPTIF

DÉPOSÉ A L'APPUI D'UNE DEMANDE  
DE

BREVET D'INVENTION

FORMÉE PAR

SANKYO COMPANY LIMITED

p o u r

Dérivés d'acide pénème-3-carboxylique, leurs procédés de  
préparation et leur application en thérapeutique.

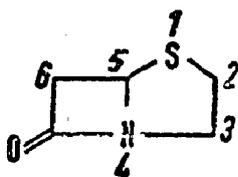
----

Demandes de brevets japonais Nos. 76128/80 du 6 juin 1980  
et 84981/80 du 23 juin 1980 en sa faveur.

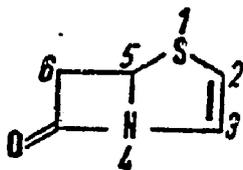
-----

La présente invention concerne une série de nouveaux dérivés de l'acide pénème-5-carboxylique présentant une intéressante activité anti-bactérienne et une toxicité relativement faible, ainsi que des procédés pour la préparation de ces composés.

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



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



Ces structures pénème et pénème forment la base d'une nomenclature semi-systématique des dérivés de la pénicilline et cette nomenclature est généralement acceptée par l'homme de l'art, dans le monde entier, et est utilisée dans le présent mémoire, le système de numérotation étant celui illustré sur les structures précitées.

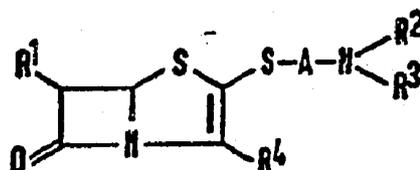
On a décrit divers dérivés pénème ces dernières années, par exemple dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique No. 4 168 314 (cédé à Merck & Co.), le brevet britannique No. 2 013 674 (Ciba Geigy) et le brevet britannique No. 2 048 261 (Sankyo).

Le composé décrit dans le brevet britannique No. 2 048 261, à savoir l'acide 2-[(2-aminoéthyl)thio]-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique a été considéré comme ayant un intérêt considérable, puisqu'il présente une excellente activité contre une grande variété de bactéries et par conséquent un potentiel considérable d'utilisation comme antibiotique. Cependant, ce composé s'est ensuite révélé présenter une toxicité aiguë relativement élevée.

La Demanderesse a maintenant trouvé, d'une manière surprenante, une série de composés voisins, qui non seulement présentent une activité anti-bactérienne supérieure, mais qui ont aussi une toxicité aiguë beaucoup plus faible.

Les composés de la présente invention répondent à la formule (I) :

30



(I)

35

(dans laquelle :

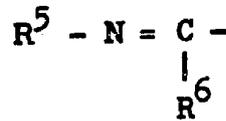
5

R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe hydroxyalkyle, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle;

R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle;

10

R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe protecteur d'un groupe amino ou un groupe de formule



15

(dans laquelle R<sup>4</sup> et R<sup>6</sup>, qui sont identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle);

A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée; et

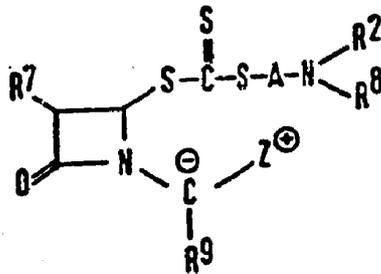
R<sup>4</sup> représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé.

20

L'invention concerne aussi les sels pharmaceutiquement acceptables des composés de formule (I).

L'invention concerne en outre un procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, ce procédé consistant à chauffer un composé phosphore-ylure de formule (II) :

25



(II)

30

(dans laquelle :

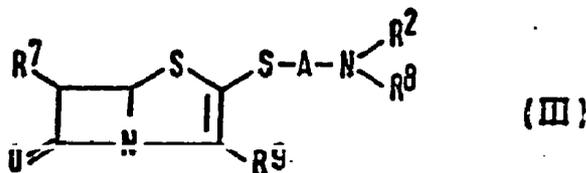
$R^2$  et A ont les significations précitées;

$R^7$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle;

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

$R^9$  représente un groupe carboxy protégé; et

$Z^+$  représente un groupe phosphonio trisubstitué ou un groupe phosphono diestérifié accompagné d'un cation) pour obtenir un composé de formule (III) :



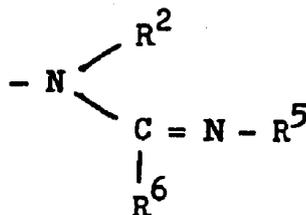
(dans laquelle  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  et A ont les significations précitées).

Ce composé de formule (III) peut être le produit final désiré, auquel cas il sera séparé du mélange réactionnel comme décrit ci-après. Par ailleurs, si nécessaire, il peut être soumis à une ou plusieurs des étapes suivantes, dans tout ordre approprié et selon toute combinaison convenable :

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

(b) enlèvement d'un groupe protecteur, dans le groupe  $R^7$  et/ou  $R^8$ , pour régénérer un groupe hydroxy, un groupe amino ou un groupe alkylamino;

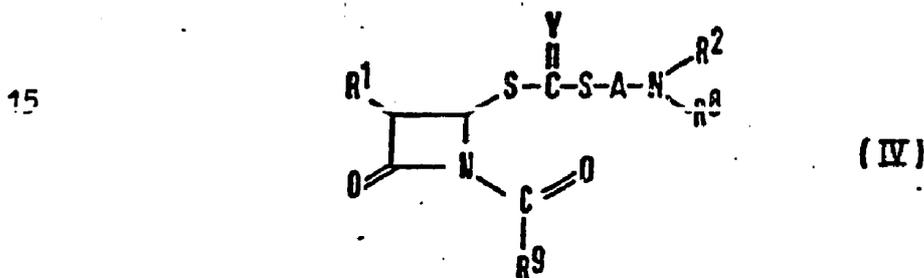
(c) lorsque le produit obtenu contient le groupe  $R^2$ -NH-, conversion de celui-ci en un groupe de formule



5 (dans laquelle  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$  et  $\text{R}^2$  sont comme définis précédemment); et

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

10 Un autre mode de réalisation de l'invention consiste en un procédé de préparation des composés de formule (I) et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, par réaction d'un dérivé azétidine-2-one, de formule (IV) :



20 (dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$  et A ont les significations précitées et Y représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre) avec un triester de l'acide phosphoreux ou un triamide de l'acide phosphoreux, de préférence de formule

25 (V) :



(dans laquelle  $\text{R}^{10}$  représente un groupe alcoxy ou un groupe dialkylamino). Si on le désire, on peut ensuite effectuer toute combinaison des étapes (a) à (d) ci-dessus.

30 L'invention concerne encore une composition pharmaceutique comprenant un composé de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci, en mélange avec un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable.

On va maintenant donner une description détaillée de l'invention.

Dans les composés de formule (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables, lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe alkyle, il s'agit de préférence d'un groupe alkyle inférieur qui peut être à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle ou isobutyle. Lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe alcoxy, celui-ci est de préférence un groupe alcoxy inférieur, qui peut être à chaîne droite ou ramifiée, par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy ou isobutoxy. Lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe hydroxyalkyle, celui-ci est de préférence un groupe hydroxyalkyle inférieur, par exemple un groupe hydroxyméthyle, 1-hydroxyéthyle, 1-hydroxypropyle, 1-hydroxy-1-méthyléthyle ou 1-hydroxybutyle.

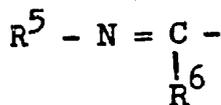
Lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe acyloxyalkyle, le groupe alkyle est de préférence un groupe alkyle inférieur, qui peut être à chaîne droite ou ramifiée, par exemple un des groupes alkyle illustrés plus haut tandis que le groupe acyle est de préférence un groupe acyle aliphatique inférieur ou un groupe aralkyloxy-carboxyle. Des exemples de tels groupes acyloxyalkyle comprennent les groupes acétoxyméthyle, 1-acétoxyéthyle, 1-propionyloxyéthyle, 1-butyryloxyéthyle, 1-isobutyryloxyéthyle, 1-acétoxypropyle, 1-acétoxy-1-méthyléthyle, 1-acétoxybutyle, benzoyloxy-carboxylométhyle, 1-benzoyloxy-carboxyloxyéthyle, 1-(p-nitrobenzyloxy-carboxyloxy)éthyle, 1-(p-nitrobenzyloxy-carboxyloxy)propyle, 1-méthyl-1-(p-nitrobenzyloxy-carboxyloxy)éthyle ou 1-(p-nitrobenzyloxy-carboxyloxy)butyle.

Lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, le groupe alkyle cité en dernier dans ce nom est de préférence un groupe alkyle inférieur et des exemples de tels groupes alkylsulfonyloxyalkyle comprennent les groupes méthanesulfonyloxy-méthyle, 1-méthanesulfonyloxyéthyle, 1-propanesulfonyloxyéthyle, 1-méthanesulfonyloxypropyle, 1-éthanesulfonyloxypropyle, 1-méthanesulfonyloxy-1-

méthyléthyle et 1-méthanésulfonyloxybutyle. Lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe arylsulfonyloxyalkyle, le groupe alkyle est de préférence un groupe alkyle inférieur et des exemples de tels groupes arylsulfonyloxyalkyle comprennent les groupes benzènesulfonyloxyméthyle, 1-benzènesulfonyloxyéthyle, 1-(p-toluènesulfonyloxy)éthyle, 1-benzènesulfonyloxypropyle, 1-benzènesulfonyloxy-1-méthyléthyle et 1-benzènesulfonyloxybutyle. Lorsque R<sup>1</sup> représente un groupe trialkylsilyloxyalkyle, le groupe alkyle cité en dernier dans ce nom est de préférence un groupe alkyle inférieur, des exemples de tels groupes trialkylsilyloxyalkyle comprenant les groupes triméthylsilyloxyméthyle, 1-triméthylsilyloxyéthyle, 1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyle, 1-t-butyldiméthylsilyloxypropyle, 1-t-butyldiméthylsilyloxy-1-méthyléthyle et 1-t-butyldiméthylsilyloxybutyle.

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

Lorsque R<sup>3</sup> représente un groupe protecteur d'un groupe amino, il s'agit de préférence d'un groupe aralkyloxycarbonyle, par exemple un groupe benzyloxycarbonyle ou p-nitrobenzyloxycarbonyle. Lorsque R<sup>3</sup> représente un groupe de formule



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

A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée qui est de préférence un groupe alcoylène inférieur, des exemples de tels groupes comprenant les groupes 1-méthyléthylène, 1-éthyléthylène, 1-propyléthylène, 1-isopropyléthylène, 1-butyléthylène, 2-méthyléthylène, 2-éthyléthylène, 2-propyléthylène, 2-isopropyléthylène, 2-butyléthylène.

thylène, 1-méthyltriméthylène, 1-éthyltriméthylène, 1-propyltriméthylène, 1-isopropyltriméthylène, 1-butyltriméthylène, 2-méthyltriméthylène, 2-éthyltriméthylène, 2-propyltriméthylène, 2-isopropyltriméthylène, 2-butyltriméthylène, 5 3-méthyltriméthylène, 3-éthyltriméthylène, 3-propyltriméthylène, 3-isopropyltriméthylène, 3-butyltriméthylène, 1-méthyltétraméthylène, 1-éthyltétraméthylène, 2-méthyltétraméthylène, 2-éthyltétraméthylène, 3-méthyltétraméthylène, 3-éthyltétraméthylène, 4-méthyltétraméthylène, 4-éthyltétraméthylène, 10 1,1-diméthyléthylène, 1,1-diéthyléthylène, 2,2-diméthyléthylène, 2,2-diéthyléthylène, 1,1-diméthyltriméthylène, 1,1-diéthyltriméthylène, 2,2-diméthyltriméthylène, 2,2-diéthyltriméthylène, 3,3-diméthyltriméthylène, 3,3-diéthyltriméthylène, 1,2-diméthyltriméthylène, 15 1,3-diméthyltriméthylène, 2,3-diméthyltriméthylène, 1,1-diméthyltétraméthylène, 1,1-diéthyltétraméthylène, 2,2-diméthyltétraméthylène, 2,2-diéthyltétraméthylène, 3,3-diméthyltétraméthylène, 3,3-diéthyltétraméthylène, 4,4-diméthyltétraméthylène, 4,4-diéthyltétraméthylène, 1,2-diméthyltétraméthylène, 20 1,2-diéthyltétraméthylène, 1,3-diméthyltétraméthylène, 1,3-diéthyltétraméthylène, 2,3-diméthyltétraméthylène, 1,4-diméthyltétraméthylène, 2,4-diméthyltétraméthylène, 3,4-diméthyltétraméthylène et 1,4-diéthyltétraméthylène.

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



30 dans laquelle  $R^{4'}$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur d'un groupe carboxy. Des exemples convenables de groupes protecteurs de groupes carboxy comprennent : des groupes alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle ou t-butyle; des groupes haloalkyle inférieur, comme les groupes 2-iodoéthyle, 35 2,2-dibromoéthyle ou 2,2,2-trichloroéthyle; un groupe

alcoxyméthyle inférieur tel qu'un groupe méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, propoxyméthyle, isopropoxyméthyle, butoxyméthyle ou isobutoxyméthyle; un groupe acyloxyméthyle aliphatique inférieur tel qu'un groupe acétoxyméthyle, propionyloxyméthyle, butyryloxyméthyle, isobutyryloxyméthyle ou pivaloyloxyméthyle; un groupe 1-alcoxycarbonyloxyéthyle inférieur tel qu'un groupe 1-méthoxycarbonyloxyéthyle, 1-éthoxycarbonyloxyéthyle, 1-propoxycarbonyloxyéthyle, 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle, 1-butoxycarbonyloxyéthyle ou 1-isobutoxycarbonyloxyéthyle; un groupe aralkyle tel qu'un groupe benzyle, m-méthoxybenzyle, o-nitrobenzyle ou p-nitrobenzyle; un groupe benzhydryle; ou un groupe phtalidyle.

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

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

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

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

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

méthyltétraméthylène ou 3,4-diméthyltétraméthylène; et

R<sup>4</sup> représente un groupe carboxy ou un groupe pivaloyloxyméthoxycarbone.

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

R<sup>1</sup> représente un groupe hydroxyéthyle;

10 R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>, et mieux encore un atome d'hydrogène;

R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyl ou un groupe acétimidoyl, et mieux encore un atome d'hydrogène;

R<sup>4</sup> représente le groupe

15  $-COOR^{4''}$ ,

dans lequel R<sup>4''</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe pivaloyloxyméthyle, un atome de sodium ou un atome de potassium, de préférence un atome d'hydrogène ou un atome de sodium; et

20 A représente un groupe éthylène ou triméthylène, de préférence un groupe éthylène, dont la chaîne carbonée comporte un ou deux, de préférence un, substituant méthyle dans les positions alpha ou bêta, de préférence la position alpha.

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

- (1) Acide 2-(2-amino-1-méthyléthylthio)pénème-3-carboxylique.
- (2) Acide 2-(2-aminopropylthio)pénème-3-carboxylique.
- 30 (3) Acide 2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- (4) Acide 2-(2-aminopropylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
- (5) Acide 2-(2-amino-1-éthyléthylthio)-6-méthoxypénème-3-
- 35 carboxylique.

- (6) Acide 2-(3-amino-1-méthylpropylthio)-6-méthoxypénè-  
me-3-carboxylique.
- (7) Acide 2-(4-amino-1-méthylbutylthio)-6-méthoxypénème-  
3-carboxylique.
- 5 (8) Acide 2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-  
pénème-3-carboxylique.
- (9) 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-[1-méthyl-2-(p-  
nitrobenzyloxycarbonylamino)-éthylthio]7 pénème-3-car-  
boxylate de p-nitrobenzyle.
- 10 (10) Acide 2-(2-aminopropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-  
3-carboxylique.
- (11) 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-[2-(p-nitroben-  
zyloxycarbonylamino)propylthio]7pénème-3-carboxylate  
de p-nitrobenzyle.
- 15 (12) Acide 2-(2-amino-1-éthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-  
pénème-3-carboxylique.
- (13) Acide 2-(2-aminobutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-  
3-carboxylique.
- (14) Acide 2-(2-amino-1,1-diméthyléthylthio)-6-(1-hydroxy-  
éthyl)pénème-3-carboxylique.
- 20 (15) Acide 2-(2-amino-2-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyé-  
thyl)pénème-3-carboxylique.
- (16) Acide 2-(2-amino-1-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyé-  
thyl)pénème-3-carboxylique.
- 25 (17) Acide 2-(3-amino-1-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-  
pénème-3-carboxylique.
- (18) Acide 2-(3-amino-2-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyé-  
thyl)pénème-3-carboxylique.
- (19) Acide 2-(3-aminobutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-  
3-carboxylique.
- 30 (20) Acide 2-(3-amino-1,1-diméthylpropylthio)-6-(1-hydroxy-  
éthyl)pénème-3-carboxylique.
- (21) Acide 2-(3-amino-2,2-diméthylpropylthio)-6-(1-hydroxy-  
éthyl)pénème-3-carboxylique.
- 35 (22) Acide 2-(3-amino-3-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-  
pénème-3-carboxylique.

- (23) Acide 2-(3-amino-1-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-  
pénème-3-carboxylique.
- (24) Acide 2-(4-amino-1-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-  
pénème-3-carboxylique.
- 5 (25) Acide 2-(4-amino-2-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-  
pénème-3-carboxylique.
- (26) Acide 2-(4-amino-1-méthylpentylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-  
pénème-3-carboxylique.
- (27) Acide 2-(2-formimidoylamino-1-méthyléthylthio)-6-métho-  
xypénème-3-carboxylique.
- 10 (28) Acide 2-(2-formimidoylaminopropylthio)-6-méthoxypénème-  
3-carboxylique.
- (29) Acide 2-(3-formimidoylamino-1-méthylpropylthio)-6-métho-  
xypénème-3-carboxylique.
- 15 (30) Acide 2-(4-formimidoylamino-1-méthylbutylthio)-6-mé-  
thoxypénème-3-carboxylique.
- (31) Acide 2-(2-formimidoylamino-1-méthyléthylthio)-6-(1-  
hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- (32) Acide 2-(2-acétimidoylamino-1-méthyléthylthio)-6-(1-  
hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- 20 (33) Acide 2-(2-formimidoylaminopropylthio)-6-(1-hydroxyé-  
thyl)pénème-3-carboxylique.
- (34) Acide 2-(2-acétimidoylaminopropylthio)-6-(1-hydroxyé-  
thyl)pénème-3-carboxylique.
- 25 (35) Acide 2-(2-formimidoylamino-1-éthyléthylthio)-6-(1-  
hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- (36) Acide 2-(3-formimidoylamino-1-méthylpropylthio)-6-(1-  
hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- (37) Acide 2-(4-formimidoylamino-1-méthylbutylthio)-6-(1-  
hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- 30 (38) 2-(2-Amino-1-méthyléthylthio)-6-méthoxypénème-3-car-  
boxylate de pivaloyloxyméthyle.
- (39) 2-(2-Amino-1-méthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pé-  
nème-3-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.
- 35 (40) 2-(2-aminopropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-  
carboxylate de pivaloyloxyméthyle.



- (41) 2-(3-Amino-1-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.
- (42) 2-(4-Amino-1-méthylbutylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.
- 5 (43) Acide 6-(1-hydroxyéthyl)-2-(2-méthylamino-1-méthyléthylthio)pénème-3-carboxylique.
- (44) Acide 2-(2-éthylamino-1-méthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- (45) Acide 6-(1-hydroxyéthyl)-2-(1-méthyl-3-méthylamino-propylthio)pénème-3-carboxylique.
- 10 (46) Acide 2-(3-éthylamino-1-méthylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- (47) 6-(1-Hydroxyéthyl)-2- $\sqrt{1}$ -méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio]pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 15 (48) 6-(1-Hydroxyéthyl)-2- $\sqrt{2}$ -(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)propylthio]pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Dans le cas de ceux des composés, énumérés ci-dessus, qui sont des acides, c'est-à-dire les composés Nos 1 à 8, No. 10, No. 12 à 37 et Nos. 43 à 46, les sels de sodium et de potassium sont également préférés. Le composé No. 8 et ses sels sont les plus appréciés, en particulier dans la configuration (5R,6S)-1'-(R).

20

En raison de la présence d'atomes de carbone asymétriques dans les composés de l'invention, ceux-ci peuvent exister sous la forme de divers stéréoisomères, tant d'isomères optiques que d'isomères géométriques. Tous ces isomères sont représentés ici par une formule unique, mais il est bien évident que la présente invention couvre à la fois les isomères individuels de même que les mélanges de ceux-ci. Les composés préférés sont ceux dans lesquels l'atome de carbone en position 5 est dans la même configuration que l'atome correspondant des pénicillines naturelles, c'est-à-dire la configuration R et, par conséquent, les isomères (5R,6S) et (5R,6R) sont particulièrement préférés. Lorsque le groupe R<sup>1</sup> (en position 6 du système pénème) est un groupe alkyle substitué en po-

25

30

35

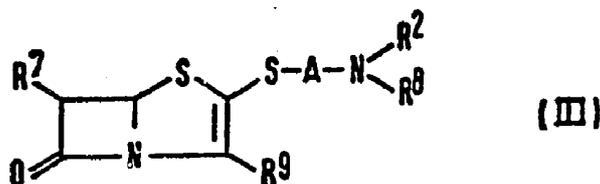
14

position 1 (par exemple un groupe 1-hydroxyéthyle ou 1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyle), la configuration préférée du substituant est à nouveau la configuration R.

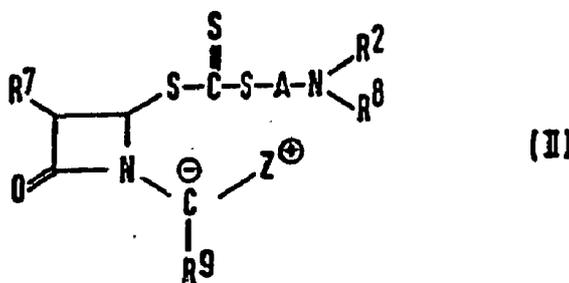
5 Les composés de l'invention peuvent être préparés par les procédés suivants.

Procédé A

Dans ce procédé, on prépare des composés de formule (III) :



15 (dans laquelle R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et A ont les significations précitées) en chauffant un composé phosphore-ylide de formule (II) :



25 (dans laquelle R<sup>2</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, A et Z<sup>+</sup> ont les significations précitées).

30 La réaction peut être effectuée en présence ou en l'absence d'un solvant. Lorsqu'on utilise un solvant, sa nature n'est pas déterminante pourvu qu'il ne produise pas d'effet adverse sur la réaction. Des solvants convenables comprennent des éthers, comme le dioxanne, et des hydrocarbures aromatiques, comme le benzène, le toluène ou le xylène. La température à laquelle le composé phosphore-ylide (II) est chauffé n'est pas déterminante non plus,

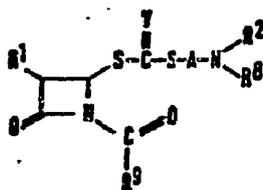
35

mais la Demanderesse préfère effectuer cette réaction à une température de 100 à 200°C et, si nécessaire, dans une atmosphère d'un gaz inerte comme l'azote ou l'argon. Lorsqu'on n'utilise pas de solvant, la réaction peut aussi être effectuée dans un récipient de réaction sous vide . La durée requise pour la réaction dépend de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais une durée d'environ 5 à 12 heures est en général suffisante.

Lorsque la réaction est terminée, le composé désiré de formule (III) peut être extrait du mélange réactionnel par des moyens usuels. Par exemple, un système de récupération convenable comprend la distillation du solvant sous pression réduite, à partir du mélange réactionnel, l'addition d'un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane au résidu résultant, la séparation, par filtration, des précipités ainsi obtenu et, finalement, l'élimination du solvant du filtrat, par distillation, pour obtenir le composé désiré. Si nécessaire, le composé de formule (III) ainsi obtenu peut être davantage purifié par des moyens usuels, par exemple par recristallisation, chromatographie en couche mince ou chromatographie en colonne. Il est aussi possible de soumettre le composé de formule (III) à d'autres réactions, comme décrit ci-après, pour préparer d'autres composés de formule (I).

#### Procédé B

Les composés de formule (III), telle que définie plus haut, et les composés correspondants dans lesquels R<sup>7</sup> a été remplacé par R<sup>1</sup> peuvent être préparés en faisant réagir un dérivé azétidinone de formule (IV) :



(IV)

avec un ester ou amide de l'acide phosphoreux de formule (V) :



5 dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, A et Y ont les significations précitées.

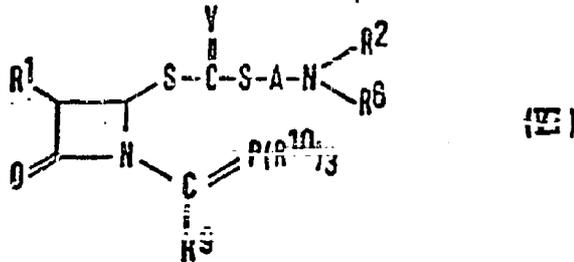
Des esters convenables de l'acide phosphoreux comprennent le phosphite de triméthyle et le phosphite de triéthyle, tandis qu'un amide convenable de l'acide phosphoreux est la tris(diméthylamino)phosphine. La quantité d'ester ou amide (V) de l'acide phosphoreux est de préférence de 2 à 20 équivalents par équivalent de dérivé azétidinone (IV).

15 La réaction est de préférence effectuée en présence d'un solvant dont la nature n'est pas déterminante pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants convenables comprennent : des alcools tels que le méthanol, l'éthanol, le propanol et l'isopropanol; des éthers tels que le tétrahydrofurane ou le dioxanne; des esters tels que l'acétate d'éthyle ou l'acétate de butyle; des hydrocarbures aromatiques comme le benzène ou le toluène; des hydrocarbures halogénés tels que le chloroforme ou le chlorure de méthylène; des dialkylamides d'acides gras tels que le diméthylformamide ou le diméthylacétamide; et des nitriles tels que l'acétonitrile. Il est aussi possible d'utiliser un seul de ces solvants ou un mélange de deux desdits solvants ou de davantage.

30 La température réactionnelle n'est pas non plus déterminante, mais la Demanderesse préfère généralement effectuer la réaction à une température allant de la température ambiante à 150°C, et mieux encore de 50°C à 150°C. La durée requise pour la réaction dépend principalement de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, cette durée étant généralement de 5 heures à 4 jours.

Lorsque cette température réactionnelle est re-

lativement basse, par exemple si elle est entre la température ambiante et 90°C, la simple réaction du dérivé azétidinone (IV) avec l'ester ou l'amide (V) de l'acide phosphoreux peut produire un composé y lure de formule (VI) :



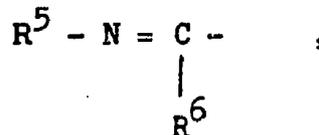
(dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup>, R<sup>10</sup>, A et Y ont les significations précitées). Si ce composé y lure est formé, il doit être ensuite chauffé, sans nécessiter une purification intermédiaire quelconque, pour donner le dérivé désiré d l'acide pénème-3-carboxylique. La température de chauffage est de préférence de 100 à 150°C et la durée requise pour cette réaction est généralement de 4 à 48 heures.

15

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

20

25



et salification.

Enlèvement de groupes protecteurs de groupes carboxy

30

Le groupe carboxy protégé représenté par R<sup>9</sup> dans le composé obtenu par le Procédé A ou B peut être converti en un groupe carboxy libre par des moyens usuels. La réaction requise pour enlever le groupe protecteur dépend de la nature de ce dernier, mais toute méthode con-

nue dans la technique peut être utilisée.

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

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

Enlèvement de groupes protecteurs de groupes hydroxy et amino



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

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

de la température réactionnelle, mais la réaction est normalement complète au bout de 1 à 6 heures.

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

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

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

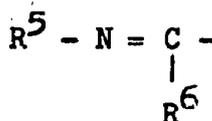
30

35

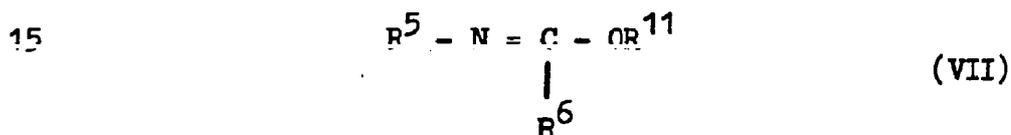
choisissant des groupes protecteurs convenables, il est possible d'enlever simultanément des groupes protecteurs sur  $R^8$  et  $R^9$ .

Conversion du groupe amino en un groupe imidoyle

5 Un composé de formule (I) dans lequel  $R^3$  représente un groupe de formule



10 (dans laquelle  $R^5$  et  $R^6$  ont les significations précitées) peut être préparé en mettant le composé correspondant dans lequel  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, c'est-à-dire un composé amino ou alkylamino, en contact avec un imide-ester de formule (VII) :



(dans laquelle  $R^5$  et  $R^6$  ont les significations précitées et  $R^{11}$  représente un groupe alkyle, par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle).

20 La réaction est de préférence effectuée en présence d'un solvant dont la nature n'est pas déterminante; cependant, lorsque la substance de départ est un composé dans lequel  $R^3$  représente un atome d'hydrogène et  $R^4$  représente un groupe carboxy libre, la Demanderesse  
25 préfère utiliser, en tant que solvant, une solution tampon de phosphate qui maintient le pH du mélange réactionnel à une valeur d'environ 8. La réaction est de préférence effectuée à une température relativement basse, par exemple de 0°C jusqu'au voisinage de la température  
30 ambiante, et la durée requise pour la réaction est normalement de 10 minutes à 2 heures.

Salification

Les acides carboxyliques de formule (I), c'est-à-dire les composés dans lesquels  $R^4$  représente un

groupe carboxy libre, peuvent être transformés en leurs sels pharmaceutiquement acceptables correspondants. Des exemples de tels sels comprennent des sels de métaux (en particulier les sels de lithium, de sodium, de potassium, de calcium ou de magnésium), des sels d'ammonium et des sels d'amines organiques (en particulier les sels de cyclohexylammonium, diisopropylammonium ou triéthylammonium), de préférence les sels de sodium ou potassium. La réaction de salification peut être effectuée par des processus bien connus dans la technique, soit avant, soit après séparation de l'acide carboxylique correspondant au sein du mélange réactionnel.

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

#### PREPARATION DES SUBSTANCES DE DEPART

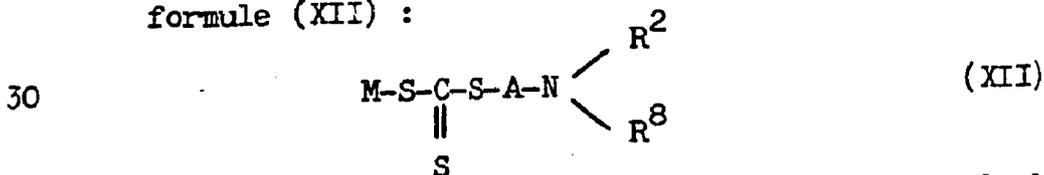
##### Substance de départ pour le Procédé A

Le composé phosphore-ylide de formule (II), qui est la substance de départ pour le Procédé A, peut être préparé comme décrit par le schéma réactionnel suivant, qui résume aussi la préparation des produits finals à partir de ce composé phosphore-ylide.



Dans les formules de ce schéma réactionnel,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$ , A et  $Z^+$  ont les significations précitées.  $X^1$  représente un groupe acyloxy (par exemple un groupe acétoxy, propionyloxy ou benzyloxy), un groupe alkylsulfonyle (par exemple un groupe méthanesulfonyle ou éthanesulfonyle) ou un groupe arylsulfonyle (par exemple un groupe benzènesulfonyle ou p-toluènesulfonyle).  $X^2$  représente un atome d'halogène, tel qu'un atome de chlore, de brome ou d'iode. Des exemples de groupes représentés par  $R^7$  et  $R^9$  comprennent ceux illustrés pour  $R^1$  et  $R^4$ , autres que les groupes comprenant, respectivement, les groupes hydroxy libres ou les groupes carboxy libres. Des exemples de groupes représentés par  $R^8$ , le groupe protecteur d'un groupe amino, comprennent les groupes aralkyloxycarbonyle tels que les groupes benzyloxycarbonyle et p-nitrobenzyloxycarbonyle. Lorsque  $Z^+$  représente un groupe phosphonio trisubstitué, celui-ci est de préférence un groupe tri(alkyl inférieur)phosphonio (par exemple un groupe tributylphosphonio) ou un groupe triarylphosphonio (par exemple un groupe triphénylphosphonio); lorsque  $Z^+$  représente un groupe phosphono diesterifié accompagné d'un cation, il s'agit de préférence d'un groupe diéthylphosphono accompagné d'un ion lithium ou sodium.

L'étape (a) du schéma réactionnel ci-dessus consiste à faire réagir le composé de formule (VIII) avec un sel de métal alcalin de l'acide trithiocarbonique de formule (XII) :



(dans laquelle M représente un atome de métal alcalin, par exemple un atome de sodium ou de potassium, et  $R^2$ ,  $R^8$  et A ont les significations précitées). Ce sel de métal alcalin de l'acide trithiocarbonique peut être lui-même préparé en faisant réagir un composé mercaptan de formule (XIII) :



5 (dans laquelle  $R^2$ ,  $R^8$  et A ont les significations précitées), avec le disulfure de carbone et un hydroxyde de métal alcalin (par exemple l'hydroxyde de sodium ou l'hydroxyde de potassium) ou un alcoolate de métal alcalin (par exemple le méthanolate de sodium, l'éthanolate de sodium ou l'éthanolate de potassium).

10 La réaction, dans l'étape (a), du composé de formule (VIII) avec le composé de formule (XII) est de préférence effectuée en présence d'un solvant dont la nature n'est pas déterminante pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants pré-  
15 férés comprennent : l'eau; des alcools tels que le méthanol, l'éthanol ou le propanol; des cétones telles que l'acétone ou la méthyléthylcétone; des dialkylamides d'acides gras comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide; et des mélanges d'un ou plusieurs desdits sol-  
20 vants organiques avec de l'eau. Le rapport molaire du composé de formule (VIII) au composé de formule (XII) est de préférence de 1 : 1 à 1 : 1,5. La température réactionnelle n'est pas critique, quoique la Demanderesse pré-  
25 fère effectuer cette réaction à une température de  $-20^{\circ}\text{C}$  à  $50^{\circ}\text{C}$ . La durée requise pour la réaction dépend principalement de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais cette réaction est norma-  
lement complète au bout de 10 minutes à 2 heures.

30 Le composé résultant de formule (IX) peut être extrait du mélange réactionnel par des moyens usuels, par exemple comme il suit : addition d'un solvant organique non miscible à l'eau (comme l'acétate d'éthyle) et d'eau au mélange réactionnel; séparation de la couche organique; lavage de la couche organique avec de l'eau et ensuite déshy-  
35 dratation de celle-ci avec un agent déshydratant; et, finalement, séparation, par distillation, du solvant à par-

tir de la couche organique, pour obtenir le composé désiré. Le composé résultant peut, si nécessaire, être encore purifié par des moyens usuels, par exemple par recristallisation, chromatographie en couche mince ou chromatographie en colonne.

L'étape (b) du schéma réactionnel ci-dessus consiste à faire réagir le composé de formule (IX) avec un ester de l'acide glyoxylique de formule (XIV) :



(dans laquelle  $\text{R}^9$  a la signification précitée). Cette réaction est de préférence effectuée en présence d'un solvant dont la nature n'est pas déterminante pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants préférés comprennent : des éthers tels que le tétrahydrofurane ou le dioxanne; des hydrocarbures aromatiques comme le benzène ou le toluène; des dialkylamides d'acides gras tels que le diméthylformamide ou le diméthylacétamide; et des mélanges de ces solvants organiques. Cette réaction d'addition peut être éventuellement accélérée par la présence d'une base, par exemple une base organique (comme la triéthylamine, la diisopropyléthylamine ou la pyridine) ou d'un tamis moléculaire en alumino-silicate de sodium. La température réactionnelle n'est pas critique, mais la Demanderesse préfère généralement mettre en oeuvre une température allant de l'ambiante jusqu'à environ 100°C. Si on utilise une base, la réaction est de préférence effectuée au voisinage de la température ambiante. Par ailleurs, si on n'utilise pas de base, la réaction est de préférence effectuée à la température de reflux du solvant utilisé et, si nécessaire, dans une atmosphère d'un gaz inerte comme l'azote. La durée requise pour la réaction dépend de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais la réaction est en général complète au bout de 1 à 6 heures.



Lorsque la réaction est terminée, le composé  
désiré peut être extrait du mélange réactionnel par des  
moyens usuels, par exemple en séparant les insolubles du  
mélange réactionnel par filtration, en lavant le filtrat  
5 avec de l'eau et en le déshydratant sur un agent déshy-  
dratant, et, finalement, en séparant, par distillation,  
le solvant et l'excès des réactifs, pour obtenir le com-  
posé désiré qui peut, si nécessaire, être encore purifié  
10 par des moyens usuels comme la recristallisation, la  
chromatographie en couche mince ou la chromatographie en  
colonne.

L'étape (c) du schéma réactionnel consiste en  
l'halogénéation du composé résultant de formule (X) pour  
obtenir un composé de formule (XI). Cette réaction peut  
15 être effectuée simplement en mettant le composé de formule  
(X) en contact avec un agent d'halogénéation en présence  
d'un solvant. La nature de l'agent d'halogénéation à utili-  
ser n'est pas déterminante, mais la Demanderesse préfère  
utiliser des halogénures de thionyle (comme le chlorure de  
20 thionyle ou le bromure de thionyle), des oxyhalogénures  
de phosphore (comme l'oxychlorure de phosphore), des ha-  
logénures de phosphore (tels que le pentachlorure de phos-  
phore ou le pentabromure de phosphore) ou des halogénures  
d'oxalyle (comme le chlorure d'oxalyle). La réaction est  
25 de préférence effectuée en présence d'une base, d'une ma-  
nière appropriée d'une base organique, comme la triéthyla-  
mine, la diisopropyléthylamine, la pyridine ou la lutidine.  
Il n'y a pas de condition limitative particulière quant à  
la nature du solvant à utiliser, pourvu qu'il ne produise  
30 pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants conve-  
nables comprennent des éthers tels que le tétrahydrofurane  
ou le dioxane. La température de réaction n'est aussi pas  
déterminante, mais on préfère effectuer la réaction à une  
température relativement basse (par exemple de  $-15^{\circ}\text{C}$  jusqu'  
35 au voisinage de la température ambiante) afin d'empêcher  
des réactions secondaires. Si nécessaire, la réaction peut

être effectuée sous atmosphère de gaz inerte, comme l'azote. La durée requise pour la réaction dépend de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais la réaction est généralement complète au  
5 bout de 10 à 30 minutes. Lorsque la réaction est terminée, le composé résultant de formule (XI) peut être extrait du mélange réactionnel par des moyens usuels, par exemple en séparant, par distillation, le solvant et l'excès de réactif; le composé résultant peut être utilisé,  
10 d'une manière appropriée, dans l'étape suivante, sans autre purification.

L'atome d'halogène représenté par  $X^2$  dans le composé résultant de formule (XI) ainsi obtenu peut être  
15 converti en tout autre atome d'halogène par des processus connus. Par exemple, le composé chloré  $\sqrt{X^2}$  est le chlore dans le composé (XI)  $\sqrt{\quad}$  peut être transformé en le composé bromé ou iodé correspondant par traitement avec un bromure ou iodure minéral (par exemple le bromure de lithium ou l'iodure de potassium), dans un solvant organique tel  
20 que l'éther diéthylique.

L'étape (d) consiste en la préparation du composé phosphore-ylide de formule (II) par réaction du composé de formule (XI) avec un composé phosphine ou avec un ester phosphoreux et une base en présence d'un solvant.

25 Des composés phosphine convenables qui peuvent être utilisés dans la réaction comprennent des tri(alkyl inférieur)phosphines (comme la tributylphosphine) et des triarylphosphines (comme la triphénylphosphine). Des esters phosphoreux convenables comprennent des phosphites de  
30 tri(alkyl inférieur) (comme le phosphite de triéthyle) et des sels de métaux alcalins de phosphites de di(alkyle inférieur) comme le phosphite de sodium-diméthyle. Lorsqu'un composé phosphine est utilisé, la base est de préférence une base organique, telle que la triéthylamine, la diisopropyléthylamine, la pyridine ou la 2,6-lutidine. Par ailleurs,  
35 lorsqu'on utilise un diester phosphoreux, la base est de pré-

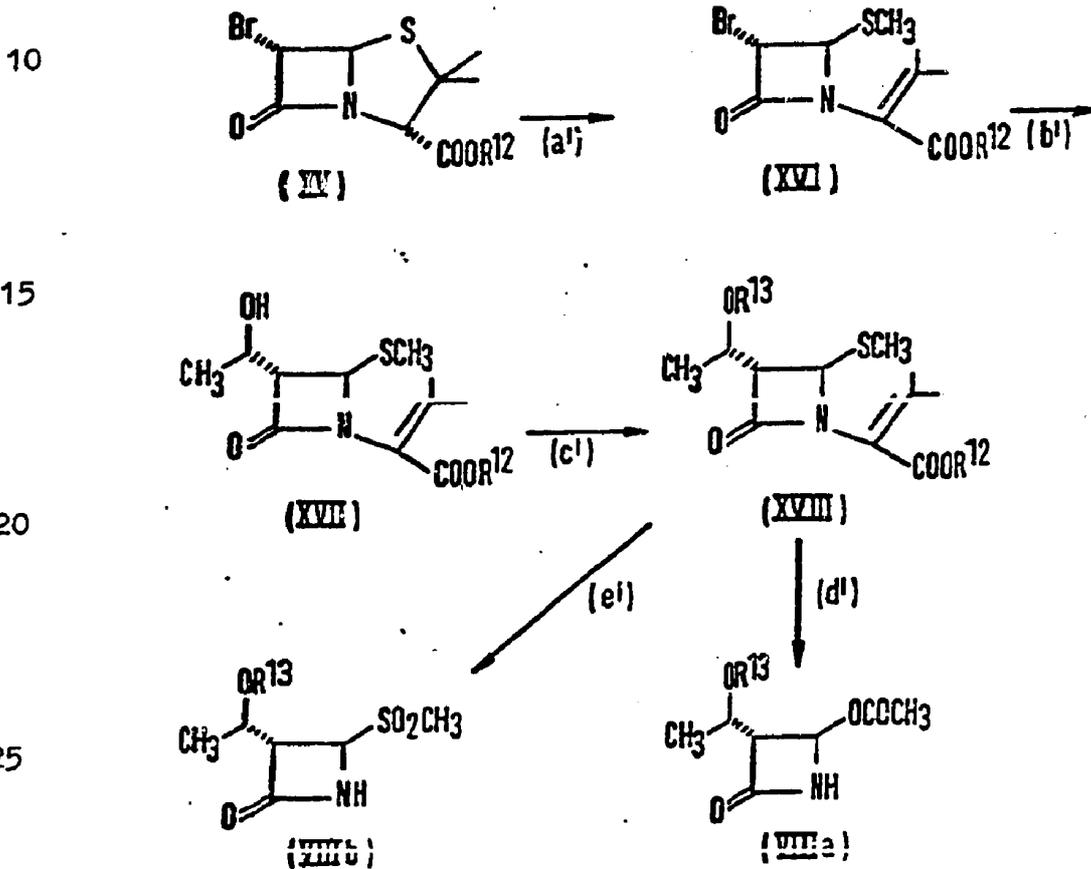
férence un hydrure de métal alcalin (comme l'hydrure de sodium) ou un alkyllithium inférieur (comme le butyllithium). Il n'y a pas de condition limitative particulière quant à la nature du solvant à utiliser, pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction, les solvants préférés comprenant : des hydrocarbures aliphatiques, tels que l'hexane ou le cyclohexane; des éthers tels que le tétrahydrofurane ou le dioxanne; des hydrocarbures aromatiques comme le benzène ou le toluène; et des dialkylamides d'acides gras comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide. La température de réaction n'est aussi pas déterminante et la Demanderesse préfère généralement effectuer la réaction à une température de 30 à 100°C, si nécessaire dans une atmosphère d'un gaz inerte comme l'azote. La durée requise pour la réaction dépend de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais cette durée est en général de 1 à 50 heures.

Lorsque la réaction est terminée, le composé phosphore-ylide désiré peut être extrait du mélange réactionnel par les moyens usuels, par exemple comme il suit : on ajoute au mélange réactionnel un solvant organique non miscible à l'eau (comme l'acétate d'éthyle) et de l'eau; on sépare la couche organique, on la lave à l'eau et on la déshydrate avec un agent déshydratant; et on sépare ensuite le solvant, par distillation, pour obtenir le composé désiré. Ce composé peut, si on le désire, être encore purifié par des moyens usuels tels que la recristallisation, la chromatographie en couche mince ou la chromatographie en colonne.

Les étapes (e) et (f) du schéma réactionnel précité impliquent la conversion du composé phosphore-ylide de formule (II) en le composé de formule (III) et, si désiré, en le composé de formule (I), comme décrit dans les paragraphes Procédé A.

La 4-acyloxyazétidine-2-one ou la 4-sulfonyl-azétidine-2-one de formule (VIII), qui est la substance de départ pour le procédé illustré dans le schéma réactionnel précité, peut être préparée, par exemple, comme

5



30

Dans les formules précitées, R<sup>12</sup> représente un groupe protecteur d'un groupe carboxy, tel qu'un groupe alkyle (par exemple méthyle, éthyle ou t-butyle) ou un

35

groupe aralkyle (par exemple benzyle) et R<sup>13</sup> représente un groupe protecteur d'un groupe hydroxy, par exemple un grou-



pe p-nitrobenzyloxycarbonyle ou un groupe t-butyldiméthylsilyle.

5 En suivant le schéma réactionnel donné ci-dessus, un ester connu de l'acide  $\alpha$ -bromopénicillanique, de formule (XV) [J.P. Clayton, J. Chem. Soc. (C), 2123 (1959)] est traité avec le tétrafluoroborate de triméthyl-  
 10 oxonium et une base (comme de l'alumine hydratée, de caractère basique), successivement, pour donner le composé à cycle ouvert de formule (XVI). Ce composé de formule (XVI) est, à son tour, traité avec un réactif de Grignard (comme le bromure de méthylmagnésium) ou avec un dialkylcuivre-  
 15 lithium (tel que le diméthylcuivre-lithium) pour donner le composé de formule (XVII). Selon un autre mode de réalisation, il est traité tout d'abord par le zinc en présence d'un halogénure de dialkylaluminium (tel que le chlorure de diéthylaluminium) pour donner un anion énoate, qui est  
 20 ensuite mis à réagir avec l'acétaldéhyde, pour donner le composé (XVII). Le groupe hydroxy situé en position 1' du composé (XVII) est ensuite protégé par des moyens usuels pour donner le composé (XVIII). Ce composé (XVIII) est soit traité avec l'acétate mercurique dans l'acide acétique et oxydé par le permanganate de potassium pour donner  
 25 une des substances de départ désirées (VIIIa), soit oxydé par le periodate de potassium, en présence de permanganate de potassium, pour donner la 4-méthanesulfonylazétidine-2-one (VIIIb).

Lorsque le composé de formule (XVII) est préparé à partir du composé de formule (XVI) par le procédé décrit ci-dessus, la configuration de la position 1' du groupe  
 30 hydroxyéthyle en position 3 du noyau azétidinone est principalement la configuration S. Si le composé est traité avec un acide organique en présence de triphénylphosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle, on obtient un composé acyloxy dans lequel la position 1' est dans la configuration  
 35 R (en d'autres termes la configuration de la position 1' a été inversée). Ce composé peut ensuite être reconverti

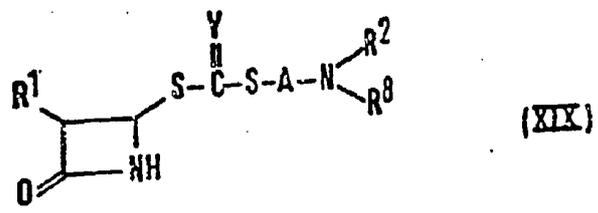
en le composé hydroxy par traitement avec une solution d'un alcoolate de métal alcalin dans un alcool (par exemple le méthanolate de sodium dans le méthanol) par des processus usuels, auquel cas la position 1' conserve la configuration R. Ce composé de configuration R peut ensuite être utilisé, dans les procédés suivants, pour obtenir un produit final présentant la configuration R.

Il est aussi possible de faire réagir le composé de formule (XVI) avec des aldéhydes aliphatiques autres que l'acétaldéhyde pour obtenir des composés présentant un groupe 1-hydroxyalkyle, autre que le groupe 1-hydroxyéthyle, en position 3 du noyau azétidinone. La préparation d'autres substances de départ peut être effectuée d'une manière similaire.

15 Préparation des substances de départ du Procédé B

Le composé de formule (IV), qui est la substance de départ du Procédé B, peut être préparé en faisant réagir un dérivé azétidinone de formule (XIX) :

20



25

[dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, Y et A ont les significations précitées, ce dérivé pouvant être synthétisé par les procédés décrits dans les références suivantes de la littérature : S. Oida, A. Yoshida, T. Hayashi, N. Takeda, T. Nishimura et E. Ohki, J. Antibiotics, 33, 107 (1980), I. Ernest, J. Gosteli, C.W. Greengrass, W. Holick, D.E. Jackman, H.R. Pfaendler et R.B. Woodward, J. Am. Chem. Soc., 100, 8214 (1978)] avec 1 à 4 équivalents d'un halogénure d'alcoxalyle de formule (XX) :

35



(dans laquelle R<sup>9</sup> a la signification précitée et X<sup>2</sup> représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome), en présence d'un solvant et de 1 à 4 équivalents d'une base organique. Le produit ainsi obtenu peut être  
 5 extrait et, si désiré, ensuite purifié par des moyens usuels.

Les composés de l'invention se sont révélés présenter d'excellentes activités anti-bactériennes vis-à-vis d'une large gamme de microorganismes pathogènes. On  
 10 démontre, par la méthode de dilution avec plaque d'agar, qu'ils ont une activité anti-bactérienne excellente tant vis-à-vis de microorganismes Gram positifs (tels que Staphylococcus aureus et Bacillus subtilis) que vis-à-vis de microorganismes Gram négatifs (tels que Escherichia coli,  
 15 Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae, Proteus vulgaris et Pseudomonas aeruginosa). Les concentrations minimales d'inhibition de l'un des composés de l'invention, à savoir l'acide (5R, 6S)-2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-  
 20  $\lceil$ (R)-1-hydroxyéthyl $\rceil$ pénème-3-carboxylique (composé No. 8) et un composé déjà décrit, l'acide (5R,6S)-2-(2-aminoéthylthio)-6- $\lceil$ (R)-1-hydroxyéthyl $\rceil$ pénème-3-carboxylique, sont données (en  $\mu\text{g/ml}$ ) sur le tableau suivant, vis-à-vis de divers microorganismes.

Tableau

	Microorganisme	Composé	
		A	B
5	<u>Escherichia coli</u> NIHJ	0,1	0,4
	<u>Escherichia coli</u> 609	0,1	0,8
	<u>Shigella flexneri</u> 2A	0,05	0,8
	<u>Klebsiella pneumoniae</u> 806	0,1	0,8
	<u>Klebsiella pneumoniae</u> 846	0,2	0,8
10	<u>Salmonella enteritidis</u> G	0,1	0,8

15 Le composé A est le composé de l'invention et le composé B est le composé connu. On peut voir que le composé de l'invention présente une activité de beaucoup meilleure que celle du composé connu, même si l'activité du composé connu est elle-même extrêmement bonne. De plus, lorsque les composés A et B sont injectés par voie intraveineuse à des souris, le composé B les tue à une dose de 500 à 1000 mg/kg, tandis que le composé A ne produit pas d'effet nuisible à une dose de 1000 mg/kg, ce qui montre 20 une toxicité aiguë beaucoup plus faible.

25 En conséquence, les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement de maladies provoquées par de nombreux microorganismes pathogènes. Dans ce but, les composés de l'invention peuvent être administrés oralement (par exemple sous la forme de comprimés, de capsules, de granulés, de poudres ou de sirops) ou parentéralement (par exemple par injection intraveineuse ou injection intramusculaire). La dose varie en fonction de l'âge, 30 du poids du corps et de l'état du patient, ainsi que de la

voie et du type d'administration, mais, en général, les composés selon l'invention peuvent être administrés à une dose quotidienne de 250 à 3000 mg dans le cas d'adultes, soit en une dose unique, soit en fractions élémentaires de dose .

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

EXEMPLE 1

(3S, 4R)-3-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-4-[(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoéthylthio(thiocarbonyl)thioazétidine-2-one

On ajoute 168 mg (0,59 millimole) de 1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthanethiol à une solution de 12,5 mg (0,57 millimole) de sodium métallique dans 4 ml de méthanol à -10°C et on agite ensuite le mélange pendant 5 minutes. On ajoute 45 mg (0,59 millimole) de disulfure de carbone à la solution résultante, à cette même température, puis on agite pendant 10 minutes. On ajoute ensuite, à la solution, à la même température, 154 mg (0,54 millimole) de (3R, 4R)-4-acétoxy-3-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]azétidine-2-one. La température du bain est lentement augmentée jusqu'à 0°C en une durée d'environ 1 heure. Lorsque la réaction est terminée, la solution réactionnelle est rendue légèrement acide par addition d'une goutte d'acide acétique, diluée avec de l'acétate d'éthyle, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et déshydratée. Après évaporation du solvant, le résidu résultant est soumis à une chromatographie en colonne à travers 10 g de gel de silice que l'on élue avec une solution à 10 - 15%, en volume/volume, d'acétate d'éthyle dans le benzène, ce qui donne 237 mg (rendement :77%) du produit désiré, sous la forme d'une huile jaune.

## Analyse élémentaire :

Valeurs calculées d'après  $C_{25}H_{35}N_3O_6S_3Si$  :

C : 48,14%; H: 6,15%; N: 7,32%; S: 16,76%.

Valeurs expérimentales : C: 48,35%; H: 6,11%;

N: 7,14%; S: 16,59%.

5

Spectre d'absorption infrarouge ( $CHCl_3$ )  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  :  
3460, 3420, 1780, 1735.Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :

10

0,08 (6H, singulet);  
0,85 (9H, singulet);  
1,15 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
1,34 (3H, doublet,  $J = 7$  Hz);  
3,13 (1H, triplet;  $J = 3$  Hz);  
3,43 (2H, triplet,  $J = 7$  Hz);

15

environ 4,2 (2H, multiplet);  
5,16 (2H, singulet);  
5,38 (1H, large triplet;  $J = 7$  Hz);  
5,62 (1H, doublet,  $J = 3$  Hz);  
6,9 (1H, large singulet);

20

7,50 (2H, doublet);  
8,23 (2H, doublet).EXEMPLE 2

(3S, 4R)-3-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-1-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)méthyl-4-[(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoéthylthio(thiocarbonyl)thioazétidine-2-one

30

On chauffe sous reflux, pendant 10 heures, un mélange de 230 mg (0,40 millimole) de (3S, 4R)-3-[(R)-1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl]-4-[(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoéthylthio(thiocarbonyl)thioazétidine-2-one, 182 mg (0,80 millimole) d'hydrate de glyoxylate de p-nitrobenzyle et 5 ml de benzène. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est chassé par distillation et le résidu résultant est soumis à une chromatographie en colonne à tra-

vers 10 g d'un gel de silice, l'élution s'effectuant avec une solution à 7 - 10%, en volume/volume, d'acétate d'éthyle dans le benzène, ce qui donne 234 mg (rendement : 75%) du produit désiré, sous la forme d'une huile jaune.

5 Analyse élémentaire

Valeurs calculées d'après  $C_{32}N_4O_{11}S_3Si$  :

C: 49,09%; H: 5,41%; N: 7,16%; S: 12,28%

Valeurs expérimentales :

C: 49,23%; H: 5,38%; N: 7,02%; S: 12,05%.

10 Spectre d'absorption infrarouge ( $CHCl_3$ )  $\Delta_{max} \text{ cm}^{-1}$  :  
3530, 3450, 1782, 1760, 1736.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CHCl_3$ )  $\delta$  ppm :

0,05 (3H, singulet);  
0,08 (3H, singulet);  
15 0,85 (9H, singulet);  
1,18 (3H, doublet,  $J = 6 \text{ Hz}$ );  
1,36 (3H, doublet,  $J = 7 \text{ Hz}$ );  
3,4 (3H, multiplet);  
4,2 (3H, multiplet);  
20 5,1 - 5,7 (6H, multiplet);  
6,2 (1H, multiplet);  
7,50 (2H, doublet);  
7,55 (2H, doublet);  
8,23 (4H, doublet).

25

EXEMPLE 3

(3S, 4R)-3- $\square$ (R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl $\square$ -4- $\square$ 1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoéthylthio(thiocarbonyl) $\square$ -thio-1- $\square$ (p-nitrobenzyloxycarbonyl)triphénylphosphoranylidèneméthyl $\square$ azétidine-2-one

30

On dissout 223 mg (0,285 millimole) de (3S, 4R)-3- $\square$ (R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl $\square$ -1- $\square$ hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)méthyl $\square$ -4- $\square$ 1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxycarbonylaminoéthylthio(thiocarbonyl) $\square$ thioazétidine-2-one dans 5 ml de tétrahydrofurane. A la solution résultante,

35

on ajoute successivement 34 mg (0,31 millimole) de 2,6-lu-

tidine et 37 mg (0,31 millimole) de chlorure de thionyle, à -15°C. Le mélange est agité à cette température pendant 15 minutes. Après addition d'encore 60 mg (0,56 millimole) de 2,6-lutidine et de 183 mg (0,70 millimole) de triphénylphosphine, le mélange est agité à 65°C dans un courant d'azote, pendant 35 heures. Lorsque la réaction est terminée, le mélange est dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec de l'eau et déshydraté. Le solvant est chassé par distillation et le résidu résultant est soumis à une chromatographie en colonne à travers 10 g d'un gel de silice, l'élu-  
tion s'effectuant avec une solution à 15 - 20%, en volume/volume, d'acétate d'éthyle dans le benzène, ce qui donne 159 mg (rendement : 54%) du produit désiré, sous la forme d'une huile jaune.

15 Analyse élémentaire :

Valeurs calculées d'après  $C_{50}H_{55}N_4O_{10}P_3Si$  :

C: 58,45%; H: 5,40%; N: 5,45%; P: 3,07%.

Valeurs expérimentales :

C: 58,19%; H: 5,51%; N: 5,28%; P: 2,86%.

20 Spectre d'absorption infrarouge ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$   $cm^{-1}$  :  
3450, 1760, 1734, 1623.

#### EXEMPLE 4

25 (5R, 6S)-6-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-(1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle et son isomère (5S).

30 Un mélange de 155 mg de (3S, 4R)-3-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-4-[1-méthyl-2-p-nitrobenzyloxy-carbonylaminoéthylthio(thiocarbonyl)]thio-1-[1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)triphénylphosphoranylidèneméthyl]azétidine-2-one, 10 mg d'hydroquinone et 15 ml de xylène est chauffé sous reflux à 130°C dans un courant d'azote, pendant 7,5 heures. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu résultant est soumis à une chromatographie en couche mince  
35 sur gel de silice, le développement s'effectuant avec un mélange 3:1, (en volume), de benzène et d'acétate d'éthyle,

ce qui donne 81 mg (rendement : 73%) du produit désiré et 16 mg (rendement : 14%) de son isomère (5S), sous forme d'huiles. La résonance magnétique nucléaire confirme que les deux produits obtenus ci-dessus sont des mélanges 1:1 de stéréoisomères en raison des atomes de carbone asymétriques des substituants en position 2.

Analyse élémentaire :

Valeurs calculées d'après  $C_{32}H_{40}N_4O_{10}S_2Si$  :

C: 52,44%; H: 5,50%; N: 7,65%; S: 8,75% .

10 Valeurs expérimentales :

C : 52,69%; H: 5,44%; N: 7,38%; S: 8,51%

Isomère (5R)7.

C: 52,55%; H: 5,67%; N: 7,37%; S: 8,54%

Isomère (5S)7.

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

3460, 1798, 1735, 1700 (palier)-(5R).

3450, 1798, 1735, 1700. (palier)-(5S).

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

265 ( $\epsilon$ , 25900), 340 ( $\epsilon$ , 10500)-(5R).

20 265 ( $\epsilon$ , 25400), 336 ( $\epsilon$ , 9900)-(5S).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

Isomère (5R) :

0,03: 0,06 (6H, singulet);

0,83 (9H, singulet);

25 1,23 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);

1,3 (3H, multiplet);

3,45 (3H, multiplet);

3,71; 3,73 (1H, doublet doublé,  $J = 4$  et 2 Hz);

4,2 (2H, multiplet);

30 5,18 (1H, doublet,  $J = 14,5$  Hz);

5,17 (2H, singulet);

environ 5,4 (1H, multiplet);

5,38 (1H, doublet,  $J = 14,5$  Hz);

5,61 (1H, large singulet);

35 7,48 (2H, doublet);

7,60 (2H, doublet);

8,26 (4H, doublet).

Isomère (5S) :

0,12 (6H, singulet);

5 0,88 (9H, singulet);

1,40 (6H, doublet, J = 6 Hz);

environ 3,5 (3H, multiplet);

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

environ 4,4 (2H, multiplet);

10 5,16 (2H, singulet);

environ 5,3 (1H, multiplet);

5,22 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);

5,42 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);

5,61 ; 5,68 (1H, 1:1, doublet, J = 4 Hz);

15 7,47 (2H, doublet);

7,61 (2H, doublet);

8,18 (4H, doublet).

#### EXEMPLE 5

20 (5R,6S)-6-[(R)-1-Hydroxyéthyl]-2-[(1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)éthylthio]pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle

Un mélange de 80 mg (0,109 millimole) de (5R,6S)-6-[(R)-1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-[(1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)éthylthio]pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, 65 mg (1,09 millimole) d'acide acétique, 114 mg (0,437 millimole) de fluorure de tétrabutylammonium et 4,5 ml de tétrahydrofurane est laissé au repos, à la température ambiante, pendant 24 heures. Au bout de cette durée, le mélange est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec de l'eau et avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Après déshydratation du mélange, le solvant est chassé par distillation et le résidu cristallin est lavé avec de l'acétate d'éthyle, ce qui donne 18 mg (rendement : 27%) du stéréoisomère A désiré, qui fond à 195 - 198°C. Les liqueurs de lavage sont concentrées et soumises à une chromatographie en couche mince sur

35

gel de silice, le développement s'effectuant avec un mélange 3:1, en volume, d'acétate d'éthyle et de chloroforme, ce qui donne 32 mg (rendement : 47%) d'une huile contenant un autre stéréoisomère (B), en tant que constituant principal.

Les propriétés physiques de l'isomère cristallin A sont les suivantes :

Analyse élémentaire :

Calculée d'après  $C_{26}H_{26}N_4O_{10}S_2$  :

C: 50,48%; H: 4,24%; N: 9,06%; S: 10,57%.

Valeurs expérimentales :

C: 50,33%; H: 4,18%; N: 9,13%; S: 10,19%.

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

3450, 3290, 1775, 1690.

Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{25} = +92,4^\circ$  (c = 0,38; tétrahydrofurane).

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré)  $\delta$  ppm :

1,32 (3H, doublet, J = 6 Hz);  
1,42 (3H, doublet, J = 6,5 Hz);  
environ 3,5 (3H, multiplet);  
3,95 (1H, doublet doublé, J = 7 et 1,5 Hz);  
environ 4,2 (2H, multiplet);  
5,28 (2H, singulet);  
5,37 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);  
5,65 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);  
5,85 (1H, doublet, J = 1,5 Hz);  
7,69 (2H, doublet);  
7,81 (2H, doublet);  
8,27 (4H, doublet).

Le spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) de l'isomère huileux B ( $\delta$  ppm) est le suivant :

- 1,32 (3H, doublet, J = 6 Hz);  
 1,46 (3H, doublet, J = 6,5 Hz);  
 3,95 (1H, doublet doublé, J = 7 et 1,5 Hz);  
 environ 4,2 (2H, multiplet);  
 5,28 (2H, multiplet);  
 5,37 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);  
 5,65 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);  
 5,87 (1H, doublet, J = 1,5 Hz);  
 7,69 (2H, doublet);  
 7,81 (2H, doublet);  
 8,27 (4H, doublet);

### EXEMPLE 6

Acide (5R,6S)-2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]-pénème-3-carboxylique

- 15 On dissout 46 mg de (5R,6S)-2-[(1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio)]-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]-pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (mélange 1:1 des stéréoisomères A et B, préparés dans l'exemple 5) dans un  
 20 mélange de 4 ml de tétrahydrofurane et 4 ml d'une solution tampon de phosphate 0,1 M (pH 7,1). On ajoute 120 mg de palladium sur charbon (à 10% en poids/poids) et on agite ensuite le mélange sous atmosphère d'hydrogène pendant 5,5 heures. Au bout de cette durée, le mélange réactionnel est filtré et le catalyseur est lavé avec 4 ml de la solution  
 25 tampon de phosphate mentionnée plus haut. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont réunis et lavés avec de l'acétate d'éthyle. La couche aqueuse est concentrée jusqu'à environ 4 ml à la température ambiante, sous pression réduite, et soumise à une chromatographie en utilisant 15 ml  
 30 de Diaion HP20AG (produit de Mitsubishi Chemical Industries Co., Ltd.), l'élution s'effectuant avec un mélange à 4 - 5%, en volume/volume, d'acétone dans l'eau. Les fractions sont recueillies et lyophilisées, ce qui donne 11,5 mg (rendement : 51%) du produit désiré, sous forme de poudre.

Spectre d'absorption ultraviolette (H<sub>2</sub>O)  $\lambda_{\text{max}}$  nm :

- 35 254 (ε, 4900), 322 (ε, 6500).

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

3400 (large), 1767, 1585.

Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{25} = +120^\circ$  ( $c = 0,54; \text{H}_2\text{O}$ ).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $\text{D}_2\text{O}$ )-utilisation de tétraméthylsilane comme étalon externe  $-\delta$  ppm :

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

1,42; 1,46 (3H, 1 : 1, doublet,  $J = 7$  Hz);

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

3,96 (1H, doublet doublé,  $J = 6$  et 1,5 Hz);

4,3 (1H, multiplet);

5,69 ; 5,72 (1H, 1 : 1, doublet,  $J = 1,5$  Hz).

#### EXEMPLE 7

Acide (5R,6S)-2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-(R)-1-hydroxyéthylpénème-3-carboxylique

Le (5R,6S)-6-(R)-1-hydroxyéthyl-2-(1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (isomère cristallin A), qui a été obtenu dans l'exemple 5, est soumis à une réduction en suivant le même processus que dans l'exemple 6, pour enlever le groupe protecteur et obtenir l'acide aminé désiré avec un rendement de 53%.

Spectre d'absorption ultraviolette ( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\max}$  nm:

251 (5200), 320(6000).

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

3400, 1770, 1580.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm:

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

1,42 (3H, doublet,  $J = 7$  Hz);

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

3,96 (1H, doublet doublé,  $J = 6$  et 1,5 Hz);

4,3 (1H, multiplet);

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

#### EXEMPLE 8

(3S,4R)-3-(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl-4-(2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)propylthio(thiocarbonyl)thio-

azétidine-2-one

En suivant le même processus que dans l'exemple 1, mais en faisant réagir du trithiocarboxylate de sodium  $\Gamma$  qui a été préparé à partir de 2-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)propanethiol et de disulfure de carbone  $\Gamma$  avec de la (3R,4R)-4-acétoxy-3- $\Gamma$ (R)-1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl $\Gamma$ azétidine-2-one, on obtient le produit désiré, sous la forme d'une huile jaune, avec un rendement de 80%.

5  
10 Spectre d'absorption infrarouge ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :  
3450, 3420, 1780, 1735.

EXEMPLE 9

(3S,4R)-3- $\Gamma$ (R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl $\Gamma$ -1- $\Gamma$ 1-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)méthyl $\Gamma$ -4- $\Gamma$ 2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)propylthio(thiocarbonyl) $\Gamma$ thioazétidine-2-one

15

En suivant le processus décrit dans l'exemple 2, on obtient le composé du titre, avec un rendement de 87%, à partir de la (3S,4R)-3- $\Gamma$ (R)-1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl $\Gamma$ -4- $\Gamma$ 2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)propylthio-

20

(thiocarbonyl) $\Gamma$ thioazétidine-2-one.  
Spectre d'absorption infrarouge ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :  
3530, 3450, 1780, 1760, 1740.

EXEMPLE 10

(3S,4R)- $\Gamma$ (R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl $\Gamma$ -4- $\Gamma$ 2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)propylthio(thiocarbonyl) $\Gamma$ thio- $\Gamma$ 1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)triphénylphosphorenylidèneméthyl $\Gamma$ azétidine-2-one

25

En suivant le processus décrit dans l'exemple 3, on obtient le composé du titre, avec un rendement de 60%, à partir de la (3R,4R)-3- $\Gamma$ (R)-1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl $\Gamma$ -1- $\Gamma$ 1-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)méthyl $\Gamma$ -4- $\Gamma$ 2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)propylthio(thiocarbonyl) $\Gamma$ thioazétidine-2-one.

30

Spectre d'absorption infrarouge ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$  :  
3450, 1760, 1735, 1625.

EXEMPLE 11

(5R, 6S)-6-[ (R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-[2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)propylthio]pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle et son isomère (5S)

5 En suivant le processus décrit dans l'exemple 4, on chauffe la (3S, 4R)-[ (R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-4-[2-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)propylaminothio(thio-carbonyl)]thio-[1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)triphenylphosphoranylidèneméthyl]azétidine-2-one dans le xylène, ce qui  
10 donne l'isomère trans désiré (rendement : 70%) et son isomère (5S)-cis (rendement : 14%).

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl<sub>3</sub>)  $\nu_{max}$  cm<sup>-1</sup> :  
3440, 1790, 1725, 1702 - (5R).  
3430, 1785, 1722, 1700 - (5S).

15 Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm :  
Isomère (5R) :

- 0,04 (3H, singulet);
- 0,07 (3H, singulet);
- 0,79 (3H, singulet);
- 20 1,16 (3H, doublet, J = 6 Hz);
- 1,24 (3H, doublet, J = 6,5 Hz);
- 3,19 (9H, doublet, J = 6,5 Hz);
- 3,60 - 3,75 (1H, multiplet);
- 3,85 - 4,45 (2H, multiplet);
- 25 5,03 (1H, doublet, J = 8,5 Hz);
- 5,19 (2H, singulet);
- 5,23; 5,40 (2H, AB-quartet, J = 14Hz);
- 5,65 (1H, doublet, J = 1,8 Hz);
- 7,50 (2H, doublet);
- 30 7,65 (2H, doublet);
- 8,22 (4H, doublet).

Isomère (5S) :

- 0,12 (6H, singulet);
- 0,83 (9H, singulet);
- 35 1,31 (3H, doublet, J = 6 Hz);
- 1,42 (3H, doublet, J = 6 Hz);

3,18 (2H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
 3,87 (1H, doublet doublé,  $J = 10$  et 4 Hz);  
 3,9 - 4,5 (2H, multiplet);  
 4,99 - (1H, doublet,  $J = 8$  Hz);  
 5,16 (2H, singulet);  
 5,22 - 5,42 (2H, AB-quartet,  $J = 14$  Hz);  
 5,68 (1H, doublet,  $J = 4$  Hz);  
 7,47 (2H, doublet);  
 7,61 (2H, doublet);  
 8,18 (4H, doublet).

EXEMPLE 12

(5R, 6S)-6-[(R)-1-Hydroxyéthyl]-2-[(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)propylthio]pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle

En suivant le processus décrit dans l'exemple 6, on soumet le (5R, 6S)-6-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-2-[(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)propylthio]pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle à un enlèvement du groupe silyle, ce qui donne le produit désiré avec un rendement de 80%.

Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol)  $\lambda_{\max}$  nm :  
 264, 338.

Spectre d'absorption infrarouge ( $\text{CHCl}_3$ )  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  :  
 3430, 1790, 1730, 1700.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré)  $\delta$  ppm :

1,29 (6H, doublet,  $J = 6,5$  Hz);  
 3,25 (2H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
 3,7 - 4,5 (3H, multiplet);  
 5,30 (2H, singulet);  
 5,42; 5,60 (2H, AB-quartet,  $J = 14$  Hz);  
 5,91 (1H, doublet,  $J = 1,5$  Hz);  
 7,53 (1H, doublet,  $J = 9$  Hz);  
 7,73 (2H, doublet);  
 7,87 (2H, doublet);  
 8,34 (4H, doublet).

EXEMPLE 13Acide (5R, 6S)-2-(2-aminopropylthio)-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]pénème-3-carboxylique

En suivant le processus décrit dans l'exemple 7, on réduit le (5R, 6S)-5-[(R)-1-hydroxyéthyl]-2-[(2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)propylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, ce qui donne l'acide aminé désiré, avec un rendement de 55%.

Spectre d'absorption ultraviolette ( $H_2O$ )  $\lambda_{max}$  nm :  
252 ( $\epsilon$ , 4600), 320 ( $\epsilon$ , 5700).

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

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $D_2O$ )  $\delta$  ppm :  
1,31 (3H, doublet,  $J = 6,5$  Hz);  
1,41 (3H, doublet,  $J = 6,5$  Hz);  
2,8 - 3,3 (2H, multiplet);  
3,5 (1H, multiplet);  
3,95 (1H, doublet doublé,  $J = 6$  et  $= 1,8$  Hz);  
4,3 (1H, multiplet);  
5,69 (1/2H, doublet,  $J = 1,8$  Hz);  
5,72 (1/2H, doublet,  $J = 1,8$  Hz).

EXEMPLE 14(3S, 4R)-3-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-4-[(R)-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio(thiocarbonyl)]thiazétidine-2-one

A une solution de 518 mg de sodium (22,5 millimoles) dans 100 ml de méthanol, on ajoute, à  $-10^\circ C$ , 6,61 g (23,1 millimoles) de (R)-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthanethiol. Le mélange est agité pendant 5 minutes, puis 1,76 g (23,1 millimoles) de disulfure de carbone est ajouté et l'agitation est poursuivie pendant encore 10 minutes. On ajoute ensuite, à cette même température, 6,46 g (22,5 millimoles) de (3R, 4R)-4-acétoxy-3-[(R)-1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl]azétidine-2-one, après quoi la température du bain est élevée jusqu'à  $0^\circ C$ , en environ 1 heure. On ajoute ensuite 300 mg d'acide a-

cétique , on dilue le mélange réactionnel avec de l'acé-  
tate d'éthyle et on le lave avec une solution aqueuse satu-  
rée de chlorure de sodium. Après déshydratation de la  
5 solution, le solvant est chassé par distillation sous  
pression réduite et le résidu est purifié par chromatogra-  
phie en colonne (200 g de gel de silice), l'élution s'ef-  
fectuant avec une solution à 10%, en volume/volume, d'acé-  
tate d'éthyle dans le benzène, ce qui donne le composé re-  
cherché (10,8 g; 84%), sous la forme d'une huile jaune.

10 Analyse élémentaire :

Valeurs calculées d'après  $C_{23}H_{55}O_6S_3Si$  :

C : 48,14%; H: 6,15%; N: 7,32%; S: 16,76%.

Valeurs expérimentales :

C: 48,22%; H: 6,12%; N: 7,18%; S: 16,55%.

15 Spectre d'absorption infrarouge ( $CHCl_3$ )  $\nu_{max}^{cm^{-1}}$ :  
3460, 3420, 1780, 1735.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:

0,08 (6H, singulet);  
0,85 (9H, singulet);  
20 1,15 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
1,34 (3H, doublet,  $J = 7$  Hz);  
3,13 (1H, triplet,  $J = 3$  Hz);  
3,43 (2H, triplet,  $J = 7$  Hz);  
environ 4,2 (2H, multiplet);  
25 5,16 (2H, singulet);  
5,38 (1H, large triplet,  $J = 7$  Hz);  
5,62 (1H, doublet,  $J = 3$  Hz);  
6,9 (1H, large singulet);  
7,50 (2H, doublet);  
30 8,23 (2H, doublet).

#### EXEMPLE 15

(3S, 4R)-3-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-1-hydro-  
xy-1-(p-nitrobenzyloxycarbonyl)méthyl]-4-[(R)-1-méthyl-2-(p-  
nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio(thiocarbonyl)]thioazé-  
35 tidine-2-one

On soumet au reflux, dans 100 ml de benzène, pendant 20 heures, 10,8 g (12,8 millimoles) de (3S, 4R)-3-[[R]-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-4-[[R]-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio(thiocarbonyl)]-thioazétidine-2-one et 8,53 g (37,6 millimoles) d'hydrate de glyoxylate de p-nitrobenzyle. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie en colonne (150 g de gel de silice), l'élution s'effectuant d'abord avec une solution à 15%, en volume/volume, d'acétone dans l'hexane, ce qui donne un peu de composé de départ non modifié (1,62 g; 15%), et ensuite avec une solution à 30%, en volume/volume, d'acétone dans l'hexane, ce qui donne 12,5 g (95%) du composé désiré, sous la forme d'une huile jaune.

Analyse élémentaire :

Valeurs calculées d'après  $C_{32}H_{42}N_4O_{11}S_3Si$  :

C: 49,09%; H: 5,41%; N: 7,16%; S: 12,28%.

Valeurs expérimentales :

C: 49,15% H: 5,38%; N: 6,91%; S: 12,07%.

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

3530, 3450, 1782, 1760, 1736.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :

0,05 (3H, singulet);  
 0,08 (3H, singulet);  
 0,85 (9H, singulet);  
 1,18 (3H, doublet,  $J = 6 \text{ Hz}$ );  
 1,36 (3H, doublet,  $J = 7 \text{ Hz}$ );  
 3,4 (3H, multiplet);  
 4,2 (3H, multiplet);  
 5,1 - 5,7 (6H, multiplet);  
 6,2 (1H, multiplet);  
 7,50 (2H, doublet);  
 7,55 (2H, doublet);  
 8,23 (4H, doublet).

EXEMPLE 16

5 (3S, 4R)-3-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-4-[(R)-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)éthylthio(thiocarbonyl)]thio-1-[(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)triphénylphosphoranylidène-méthyl]azétidine-2-one

A une solution de 12,6 g (16,1 millimoles) de (3S, 4R)-3-[(R)-1-t-butylidiméthylsilyloxyéthyl]-1-[(R)-1-hydroxy-1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)méthyl]-4-[(R)-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)éthylthio(thiocarbonyl)]thioazétidine-2-one dans 150 ml de tétrahydrofur, on ajoute successivement, à -15°C, 2,00 g (18,7 millimoles) de 2,6-lutidine et 2,11 g (17,7 millimoles) de chlorure de thionyle, à la suite de quoi on agite le mélange à cette même température pendant 15 minutes. On ajoute ensuite 3,45 g (32,2 millimoles) de 2,6-lutidine et 12,6 g (48,1 millimoles) de triphénylphosphine et on agite le mélange à 65°C, sous un courant d'azote, pendant une durée additionnelle de 35 heures. Lorsque la réaction est terminée, le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec de l'eau et déshydraté. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie en colonne (250 g de gel de silice). L'élution s'effectue avec une solution à 15 - 20%, en volume/volume, d'acétate d'éthyle dans le benzène; on obtient ainsi le composé désiré (10,9 g; 66%), sous la forme d'une huile jaune.

Analyse élémentaire:

Valeurs calculées d'après  $C_{50}H_{55}N_4O_{10}PS_3Si$  :

C: 58,46%; H: 5,40%; N: 5,45%; S: 3,01%.

30 Valeurs expérimentales :

C: 58,59%; H: 5,22%; N: 5,33%; S: 2,95%.

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

3450, 1760, 1734, 1623.

EXEMPLE 17

35 (5R, 6S)-6-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-[(R)-1-

51

0010

méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)éthylthio/pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle et son isomère (5S).

5 On chauffe 9,90 g de (3S, 4R)-3-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-4-[(R)-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)éthylthio(thiocarbonyl)]thio-1-  
10 [1-(p-nitrobenzyloxy-carbonyl)triphénylphosphoranylidène-méthyl]azétidine-2-one et 570 mg d'hydroquinone dans 1000 ml de xylène, à 127 - 130°C, sous un courant d'azote, pendant 13,5 heures. Lorsque la réaction est terminée, le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie en colonne, à travers 150 g de gel de silice, l'élu-  
15 tion s'effectuant d'abord avec une solution à 5%, en volume/volume, d'acétate d'éthyle dans le benzène, ce qui donne l'isomère cis [isomère- (5S, 6S); 1,60 g; 23%] sous la forme d'une huile, et ensuite avec une solution à 5 - 10%, en volume/volume, d'acétate d'éthyle dans le benzène, ce qui donne l'isomère trans [isomère (5R, 6S); 5,24 g; 74%] qui est recristallisé dans le benzène, ce  
20 qui donne le produit pur, qui fond à 163 - 164°C.

Analyse élémentaire :

Valeurs calculées d'après  $C_{32}H_{40}N_4O_{10}S_2Si$  :

C: 52,44%; H: 5,50%; N: 7,65%; S: 8,75%.

Valeurs expérimentales :

25 C: 52,70%; H: 5,39%; N: 7,43%; S: 8,55%  
(isomère trans).

C: 52,58%; H: 5,44%; N: 7,41%; S: 8,52%  
(isomère cis).

Spectre d'absorption infrarouge:

30 isomère trans (KBr)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  :  
3400 (large), 1785, 1735, 1690.  
isomère cis ( $CHCl_3$ )  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  :  
3450, 1798, 1735, 1700 (palier).

Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{25} = +29,6^\circ$  (c = 0,47;  $CHCl_3$ ) (isomère trans)

35 Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm:  
isomère trans :

0,03; 0,06 (6H, singulet);  
 0,83 (9H, singulet);  
 1,23 (3H, doublet, J = 6 Hz);  
 environ 1,3 (3H, multiplet);  
 5 3,45 (3H, multiplet);  
 3,71 (1H, doublet doublé, J = 4 et 1,5 Hz);  
 4,2 (2H, multiplet);  
 5,17 (2H, singulet);  
 5,18 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);  
 10 5,38 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);  
 environ 5,4 (1H, multiplet);  
 5,61 (1H, doublet, J = 1,5 Hz);  
 7,48 (2H, doublet);  
 7,60 (2H, doublet);  
 15 8,16 (4H, doublet);

isomère cis :

0,12 (6H, singulet);  
 0,88 (9H, singulet);  
 1,40 (6H, doublet, J = 6 Hz);  
 20 environ 3,5 (3H, multiplet);  
 3,87 (1H, doublet doublé, J = 10 et 3,5 Hz);  
 environ 4,4 (2H, multiplet);  
 5,16 (2H, singulet);  
 environ 5,3 (1H, multiplet);  
 5,22 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);  
 25 5,42 (1H, doublet, J = 14,5 Hz);  
 5,61 (1H, doublet, J = 3,5 Hz);  
 7,47 (2H, doublet);  
 7,61 (2H, doublet);  
 8,18 (4H, doublet).

30

EXEMPLE 18

(5R, 6S)-6-[(R)-1-Hydroxyéthyl]-2-[(R)-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)éthylthio]pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle

35

Une solution de 3,39 g (4,63 millimoles) de  
 (5R, 6S)-6-[(R)-1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-[(R)-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy-carbonylamino)éthylthio]pénème-

3-carboxylate de *p*-nitrobenzyle, 2,78 g (46 millimoles) d'acide acétique et 3,62 g (13,9 millimoles) de fluorure de tétrabutylammonium dans 66 ml de tétrahydrofurane est agitée à la température ambiante pendant 15 heures. Lorsque la réaction est terminée, le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec de l'eau et une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu cristallin résultant est recristallisé dans l'acétate d'éthyle, ce qui donne le composé désiré (1,98 g), qui fond à 158 - 160°C. Le filtrat est soumis à une chromatographie en colonne, ce qui donne encore 0,36 g de cristaux du composé désiré, qui fondent à 158 - 160°C. Le rendement global est de 2,43 g (82%).

Le spectre de résonance magnétique nucléaire du composé est en accord complet avec celui de l'isomère B dans l'exemple 5.

Analyse élémentaire :

Valeurs calculées d'après  $C_{26}H_{26}N_4O_{10}S_2$  :

C: 50,48%; H: 4,24%; N: 9,06%; S: 10,37%.

Valeurs expérimentales :

C: 50,42%; H: 4,19%; N: 8,95%; S: 10,33%.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr)  $\nu_{\max}$   $cm^{-1}$  :  
3520, 3330, 1780, 1710.

Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_{25}^{20} = +70,0^\circ$  ( $c = 0,47$ ; diméthylformamide).

#### EXEMPLE 19

Acide (5R,6S)-2-[(R)-2-amino-1-méthyléthylthio]-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]pénème-3-carboxylique

Une solution de 2,19 g de (5R, 6S)-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]-2-[(R)-1-méthyl-2-(*p*-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio]pénème-3-carboxylate de *p*-nitrobenzyle dans 200 ml de tétrahydrofurane et 200 ml d'une solution tampon de phosphate 0,1 M (pH : 7,1) est agitée sous un courant d'hydrogène, pendant 5 heures, en présence de 4 g de

palladium sur charbon (à 10% en poids/poids). Lorsque la réaction est terminée, le mélange réactionnel est filtré, le catalyseur est lavé avec 50 ml d'une solution tampon de phosphate 0,1 M et le filtrat et les liqueurs de lavage sont réunis. La solution est lavée deux fois avec de l'acétate d'éthyle et la couche aqueuse est ensuite concentrée jusqu'à environ 200 ml par évaporation à la température ambiante, sous pression réduite. Le concentré est purifié par chromatographie en colonne (50 ml de Diaion HP2AG), élué avec une solution à 5%, en volume/volume, d'acétone dans l'eau et l'éluat est lyophilisé. La substance pulvérulente ainsi obtenue est à nouveau chromatographiée, ce qui donne 604 mg (56%) du composé désiré, sous la forme d'une poudre incolore.

15 Spectre d'absorption infrarouge (KBr)  $\nu_{\max} \text{ cm}^{-1}$  :  
3400 (large), 1775, 1580.

Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{25} = +143,4^\circ$  (c = 0,47; H<sub>2</sub>O).

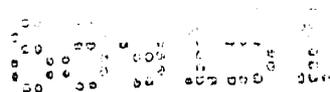
20 Spectre de résonance magnétique nucléaire (D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm :  
1,31 (3H, doublet, J = 6 Hz);  
1,46 (3H, doublet, J = 7 Hz);  
3,1 - 3,8 (3H, multiplet);  
3,96 (1H, doublet doublé, J = 6 et 1,5 Hz);  
4,26 (1H, multiplet);  
25 5,69 (1H, doublet, J = 1,5 Hz).

EXEMPLE 20

Acide (5R, 6S)-2-[(R)-2-formimidoylamino-1-méthyléthylthio]-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]pénème-3-carboxylique

30 A une solution de 50 mg (0,16 millimole) d'acide (5R, 6S)-2-[(R)-2-amino-1-méthyléthylthio]-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]pénème-3-carboxylique dans 10 ml d'une solution tampon de phosphate 0,1 M (pH : 7,1), on ajoute, sous agitation et sous refroidissement à la glace, goutte à goutte, une solution aqueuse 2 N d'hydroxyde de sodium, pour régler le pH à 8,5. On ajoute ensuite à la solution, en pe-

35



tites portions, 236 mg (2,47 millimoles) de chlorhydrate de formimidate de méthyle, en une durée de 5 minutes, tout en maintenant le pH à 8,5 par addition, goutte à goutte, d'une solution aqueuse 2 N d'hydroxyde de sodium. Après agitation pendant 5 minutes, le pH de la solution est réglé à 7,0 par addition d'acide chlorhydrique aqueux 2 N. La solution est purifiée par chromatographie en colonne (20 ml de Diaion HP2AG). Après élution des sels minéraux et des impuretés, les fractions éluées avec des solutions à 3 - 5%, en volume/volume, d'acétone dans l'eau, sont recueillies et lyophilisées, ce qui donne 17 mg (31%) du composé désiré, sous la forme d'une poudre incolore.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$  :  
3400 (large), 1770, 1720 (palier), 1580.

Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{25} = +124,1^\circ$  ( $c = 0,34$ ;  $\text{H}_2\text{O}$ ).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm :  
1,30 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
1,34 (3H, doublet,  $J = 7$  Hz);  
3,2 - 3,7 (3H, multiplet);  
3,90 (1H, doublet doublé,  $J = 6$  et 1,5 Hz);  
4,26 (1H, multiplet);  
5,72 (1H, doublet,  $J = 1,5$  Hz);  
7,83 (1H, singulet).

#### EXEMPLE 21

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

Une solution de 374 mg (0,48 millimole) de (3S, 4R)-3-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-4-[(R)-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio(thiocarbonyl)]thio-1-(p-nitrobenzyloxyalkyl)azétidine-2-one et de 475 mg (3,83 millimoles) de phosphite de triméthyle dans 40 ml de dioxanne est agitée à 75°C, sous un courant d'azote, pendant 91 heures. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu est purifié

par chromatographie en couche mince, l'élution s'effectuant avec un mélange 1:2, en volume, de benzène et d'acétate d'éthyle, laquelle est suivie d'une nouvelle purification par chromatographie en couche mince et élution avec un mélange 8 : 1, en volume, de chloroforme et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 92 mg (26%) du composé désiré. Ce composé est recristallisé dans le benzène, ce qui donne la substance pure, qui fond à 163 - 164°C. Les propriétés physico-chimiques du composé sont en accord complet avec celles du composé obtenu dans l'exemple 17.

#### PREPARATION 1

(3S, 4R)-3-[ (S)-1-Hydroxyéthyl ]-1-(1-méthoxycarbonyl)-2-méthylprop-1-ényl)-4-méthylthioazétidine-2-one

On dissout 1,96 g (6,38 millimoles) de (3S, 4R)-3-bromo-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-ényl)-4-méthylthioazétidine-2-one et 843 mg (3 équivalents) d'acétaldéhyde dans 20 ml de tétrahydrofurane. La solution résultante est ajoutée à une solution de 625 mg (1,5 équivalents) de zinc et 6,68 ml (1,5 équivalents; en solution à 15% en poids/volume dans l'hexane) de chlorure de diéthylaluminium dans 15 ml de tétrahydrofurane, sous agitation, à 15-20°C, sur une durée de 40 minutes, puis le mélange est agité pendant encore 1 heure. Le mélange est dilué successivement avec de l'eau et avec de l'acétate d'éthyle. Le précipité blanc produit est séparé par filtration en utilisant de la Celite (dénomination commerciale d'un adjuvant de filtration) et le filtrat est soumis à une extraction avec de l'acétate d'éthyle. L'extrait est traité par un processus usuel pour donner 2,05 g du produit brut, sous la forme d'une huile, qui est soumis à une chromatographie en colonne à travers un gel de silice (environ 30 g), le développement s'effectuant avec un mélange 5 : 1, en volume, de chloroforme et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 1,04 g (rendement : 60%) du produit désiré, sous la forme d'une huile incolore. Ce produit est un mélange 4 : 1 d'isomères ayant les configurations 1'S et 1'R sur la chaîne latérale en position 3.

## Analyse élémentaire

Valeurs calculées d'après  $C_{12}H_{19}O_4NS$  : C: 52,74%;

H: 6,96%; N: 5,13%; S: 11,72%.

Valeurs expérimentales :

5 C: 52,81%; H: 7,21%; N: 5,43%; S: 11,78%.

Spectre d'absorption infrarouge (film liquide)  $\lambda_{\max}$   $cm^{-1}$  :  
3450, 1760, 1710, 1380, 1360, 1225.Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CDCl_3$ ) ppm :

Isomère 1'S :

10 1,30 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
1,93 (3H, singulet);  
2,05 (3H, singulet);  
3,14 (1H, doublet doublé,  $J = 6$  et 3 Hz);  
3,72 (3H, singulet);  
15 4,12 (1H, multiplet);  
4,92 (1H, doublet,  $J = 3$  Hz).

Isomère 1'R :

20 1,26 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
1,93 (3H, singulet);  
2,05 (3H, singulet);  
2,16 (3H, singulet);  
3,14 (1H, doublet doublé,  $J = 6$  et 3 Hz);  
3,72 (3H, singulet);  
4,12 (1H, multiplet);  
25 5,04 (1H, doublet,  $J = 3$  Hz).

PREPARATION 2

(3S, 4R)-/-(R)-1-Benzoyloxyéthyl-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-ényl)-4-méthylthioazétidine-2-one

30 On dissout 105 mg (0,38 millimole) de (3S, 4R)-  
3-/(S)-1-hydroxyéthyl-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-  
1-ényl)-4-méthylthioazétidine-2-one, 201 mg (2 équivalents)  
de triphénylphosphine et 94 mg (2 équivalents) d'acide ben-  
zoïque dans 2 ml de tétrahydrofuranne. A la solution ré-  
sultante, on ajoute, peu à peu, une solution de 134 mg  
35 (2 équivalents) d'azodicarboxylate de diéthyle dans 1 ml  
de tétrahydrofuranne, à 20°C, en 10 minutes, puis on agi-

te le mélange à cette même température pendant 1,5 heures. Le solvant est ensuite chassé par distillation et le résidu est dissous dans 3 ml d'un mélange 6 : 1, en volume, de benzène et d'acétate d'éthyle, puis laissé au repos dans un réfrigérateur. Le précipité résultant est séparé par filtration et le filtrat est soumis à une chromatographie en couche mince, en développant avec un mélange 5 : 1, en volume, de benzène et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 119 mg (rendement : 82%) du produit désiré, sous la forme d'une huile, contenant une faible quantité de l'isomère 1'S.

#### Analyse élémentaire

Valeurs calculées d'après  $C_{19}H_{23}NO_5S$  :

C: 60,48%; H: 6,10%; N: 3,71%; S: 8,49%.

Valeurs expérimentales :

C: 59,20%; H: 6,36%; N: 3,52%; S: 8,68%.

Spectre d'absorption infrarouge (film liquide)  $\nu_{\max}$   $cm^{-1}$  :  
1765, 1720, 1380, 1360, 1270.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :

Produit principal (isomère 1'R) :

1,49 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);

1,95 (3H, singulet);

2,03 (3H, singulet);

2,17 (3H, singulet);

3,33 (1H, doublet doublé,  $J = 7$  et 3 Hz);

3,74 (3H, singulet);

5,14 (1H, doublet,  $J = 3$  Hz);

5,63 (1H, doublet doublé,  $J = 7$  et 6 Hz);

7,54 (3H, multiplet);

8,10 (2H, multiplet).

Sous-produit (isomère 1'S) :

1,52 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);

1,95 (3H, singulet);

2,03 (3H, singulet);

2,17 (3H, singulet);

3,33 (1H, doublet doublé,  $J = 7$  et 3 Hz);

5  
 3,74 (3H, singulet);  
 4,96 (1H, doublet,  $J = 3$  Hz);  
 5,63 (1H, quartet doublé,  $J = 7$  et 6 Hz);  
 7,54 (3H, multiplet);  
 8,10 (2H, multiplet).

PREPARATION 3

(3S, 4R)-3-[(R)-1-Hydroxyéthyl]-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-ényl)-4-méthylthioazétidine-2-one

10 On dissout 91 mg (0,24 millimole) de (3S, 4R)-  
 3-[(R)-1-benzoyloxyéthyl]-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthyl-  
 prop-1-ényl)-4-méthylthioazétidine-2-one dans 1 ml de méthanol.  
 A la solution résultante, on ajoute une solution de 7,17  
 mg (0,31 millimole) de sodium dans 0,65 ml de méthanol à  
 0°C et on agite ensuite le mélange à la température am-  
 15 biante (18-20°C) pendant 5 heures. Lorsque la réaction  
 est terminée, le mélange est rendu légèrement acide par  
 addition d'acide acétique, dilué avec 20 ml d'acétate d'é-  
 thyle et lavé avec de l'eau. Après déshydratation du mé-  
 20 lange, le solvant est chassé par distillation. Le résidu  
 résultant est soumis à une chromatographie en couche min-  
 ce sur gel de silice, le développement s'effectuant avec  
 un mélange 2 : 1, en volume, de benzène et d'acétate d'é-  
 thyle, ce qui donne 50 mg (rendement : 74,4%) du produit  
 pur, sous la forme d'une huile, qui se révèle être cons-  
 25 titué, d'après la spectroscopie de résonance magnétique  
 nucléaire, d'un mélange environ 4 : 1 des isomères 1'R  
 et 1'S.

Analyse élémentaire

Valeurs calculées d'après  $C_{12}H_{19}NO_4S$  :

30 C : 52,74%; H: 6,96%; N: 5,13%; S : 11,72%

Valeurs expérimentales :

C: 53,03%; H: 7,33%; N: 4,68%; S: 11,39%.

Spectre d'absorption infrarouge (film liquide)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
 3450 (large), 1750, 1720.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm :

Produit principal (isomère 1'R):

- 5  
10
- 1,26 (3H, doublet, J = 6 Hz);
  - 1,93 (3H, singulet);
  - 2,05 (3H, singulet);
  - 2,15 (3H, singulet);
  - 3,10 (1H, doublet doublé, J = 6 et 3 Hz);
  - 3,72 (3H, singulet);
  - 4,23 (1H, quartet doublé, J = 6 et 6 Hz);
  - 5,03 (1H, doublet, J = 3 Hz).

Sous-produit (isomère 1'S) :

- 15  
20
- 1,29 (3H, doublet, J = 6 Hz);
  - 1,93 (3H, singulet);
  - 2,05 (3H, singulet);
  - 2,15 (3H, singulet);
  - 3,10 (1H, doublet doublé, J = 6 et 3 Hz);
  - 3,72 (3H, singulet);
  - 4,23 (1H, quartet doublé, J = 6 et 6 Hz);
  - 4,90 (1H, doublet, J = 3 Hz).

PREPARATION 4

(3S, 4R)-3-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]7-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-ényl)-4-méthylthioazétidine-2-one

25  
30  
35

Dans 110 ml de diméthylformamide, on dissout 5,69 g (20,8 millimoles) du mélange contenant, en tant que constituant principal, la (3S, 4R)-3-[(R)-1-hydroxyéthyl]7-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-ényl)-4-méthylthioazétidine-2-one, qui a été obtenu dans la Préparation 3, et 2,54 g (37,3 millimoles) d'imidazole. On ajoute 5,33 g (35,3 millimoles) de t-butyldiméthylchlorosilane à la solution résultante, à 0°C, et on agite ensuite le mélange à la température ambiante pendant environ 16 heures. Lorsque la réaction est terminée, le mélange est dilué avec 200 ml de benzène et lavé avec de l'eau. Après déshydratation du mélange, le solvant est chassé par distillation et le résidu résultant est soumis à une chromatographie en co-

lonne sur 10 fois son volume de gel de silice, l'élution s'effectuant avec un mélange 10 : 1, en volume, de benzène et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 7,95 g (rendement : 94%) du produit désiré, sous la forme d'une huile incolore, tandis que l'on récupère 370 mg (rendement : 6%) de la substance de départ. D'après la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire, le produit se révèle être un mélange environ 4 : 1 des isomères de configurations 1'R et 1'S sur la chaîne latérale en position 3.

10 Analyse élémentaire :

Valeurs calculées d'après  $C_{18}H_{33}NO_4Si$  :

C: 55,81%; H: 8,53%; N: 3,62%; S: 8,29%.

Valeurs expérimentales :

C: 55,44%; H: 8,70%; N: 3,42%; S: 8,45%.

15 Spectre d'absorption infrarouge (film liquide)  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$  :  
1760, 1720

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CDCl_3$ )  $\delta$  ppm :

Produit principal (isomère 1'R):

20 0,10 (6H, singulet);  
0,84 (9H, singulet);  
1,23 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
1,92 (3H, singulet);  
2,05 (3H, singulet);  
2,16 (3H, singulet);  
25 3,05 (1H, doublet doublé,  $J = 5$  et 3 Hz);  
3,71 (3H, singulet);  
4,23 (1H, multiplet);  
5,09 (1H, doublet,  $J = 2$  Hz).

Sous-produit (isomère 1(S):

30 0,10 (6H, singulet);  
0,84 (9H, singulet);  
1,28 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
1,92 (3H, singulet);  
2,05 (3H, singulet);  
35 2,16 (3H, singulet);  
3,20 (1H, multiplet);

3,71 (3H, multiplet);  
 4,23 (1H, multiplet);  
 4,96 (1H, doublet, J = 3 Hz).

PREPARATION 5

5 (3R, 4R)-4-Acétoxy-3-[(R)-1-t-butylldiméthylsilyloxyéthyl]-  
1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-ényl)azétidine-2-one

Dans 38 ml d'acide acétique, on dissout 3,85 g  
 (9,95 millimoles) du produit contenant, en tant que cons-  
 tituant principal, la (3S, 4R)-3-[(R)-1-t-butylldiméthylsi-  
 lyloxyéthyl]-1-(1-méthoxycarbonyl-2-méthylprop-1-ényl)-4-  
 10 méthylthioazétidine-2-one, qui a été obtenu dans la Pré-  
 paration 4, et 5,08 g (15,9 millimoles) d'acétate mercu-  
 rique. La solution est agitée sous un courant d'azote, à  
 une température de bain de 95 - 100°C, pendant 20 minutes.  
 15 Lorsque la réaction est terminée, l'acide acétique est  
 chassé par distillation sous pression réduite. Un mélange  
 environ 1 : 1, en volume, d'eau et d'acétate d'éthyle est ajou-  
 té à 0°C au résidu blanc résultant et le mélange est ensuite  
 agité. La couche d'acétate d'éthyle est séparée, lavée à  
 20 l'eau et déshydratée. Le solvant est chassé par distilla-  
 tion et le résidu résultant est soumis à une chromatographie  
 en colonne à travers 50 g de gel de silice, l'élution  
 s'effectuant avec un mélange 5 : 1, en volume, de benzène  
 et d'acétate d'éthyle, ce qui donne 3,50 g (rendement :  
 25 88%) du produit désiré, sous la forme d'une huile, qui,  
 d'après la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire,  
 se révèle contenir une faible quantité d'isomère de confi-  
 guration 1'S sur la chaîne latérale en position 3.

Analyse élémentaire:

30 Valeurs calculées d'après  $C_{19}H_{33}NO_6Si$  :  
 C: 57,14%; H: 8,27%; N: 3,51%.

Valeurs expérimentales :

C: 56,80%; H: 8,44%; N: 3,29%.

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

35 1780, 1755, 1725.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :

Produit principal (isomère 1'R) :

5  
 0,10 (6H, singulet);  
 0,90 (9H, singulet);  
 1,32 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
 1,94 (3H, singulet);  
 2,06 (3H, singulet);  
 2,22 (3H, singulet);  
 3,23 (1H, doublet doublé,  $J = 6$  et 1,5 Hz);  
 10  
 5,80 (3H, singulet);  
 4,26 (1H, multiplet);  
 6,32 (1H, doublet,  $J = 1,5$  Hz).

Sous-produit (isomère 1'S) :

15  
 0,10 (6H, singulet);  
 0,90 (9H, singulet);  
 1,34 (3H, doublet,  $J = 6$  Hz);  
 1,94 (3H, singulet);  
 2,06 (3H, singulet);  
 2,22 (3H, singulet);  
 20  
 3,34 (1H, multiplet);  
 3,80 (3H, singulet);  
 4,26 (1H, multiplet);  
 6,25 (1H, doublet,  $J = 1,5$  Hz).

#### PREPARATION 6

25 (3R, 4R)-4-Acétoxy-3-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-7-azétidine-2-one

On dissout 3 g (7,5 millimoles) du produit contenant, en tant que constituant principal, la (3R, 4R)-4-acétoxy-3-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-7-1-(1-méthoxy-carbonyl-2-méthylprop-1-ényl)azétidine-2-one, qui a été obtenu dans la Préparation 5, dans 300 ml d'acétone.  
 30 A la solution, on ajoute une solution de 6,43 g (30,1 millimoles) de métaperiodate de sodium et 120 mg de permanganate de potassium dans un mélange de 150 ml d'eau et de  
 35 150 ml d'une solution tampon de phosphate 0,1 M (pH : 7,02) à environ 18°C, en 30 minutes, et on agite ensuite

le mélange à cette température pendant 4 heures. Lorsque la réaction est terminée, le précipité obtenu est séparé par filtration et environ 25 ml de la solution tampon ci-dessus sont ajoutés au filtrat pour régler son pH à la valeur de 6,8. L'acétone est chassé par distillation, à une plus faible température, sous pression réduite, et le résidu est soumis à une extraction avec du benzène. Les couches benzéniques sont recueillies et déshydratées. Le solvant est chassé par distillation, ce qui donne un solide cristallin, qui est recristallisé dans l'hexane, de façon à obtenir 0,934 g (43,3%) du produit désiré, sous la forme d'aiguilles fondant à 104-106°C.

Analyse élémentaire:

Valeurs calculées d'après  $C_{13}H_{25}O_4NSi$  :

C: 54,32%; H: 8,77%; N: 4,87%;

Valeurs expérimentales :

C: 54,04%; H: 8,79%; N: 4,71%.

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

3175, 1783, 1743.

Pouvoir rotatoire spécifique  $[\alpha]_D^{20} = +48,8^\circ$  (c = 0,41;  $CHCl_3$ ).

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $CDCl_3$ )  $\delta_{\text{ppm}}$  :

0,07 (6H, singulet);  
 0,88 (9H, singulet);  
 1,25 (3H, doublet, J = 6,5 Hz);  
 2,13 (3H, singulet);  
 3,20 (1H, doublet doublé, J = 3,5 et 1,5 Hz);  
 4,3 (1H, multiplet);  
 5,98 (1H, doublet, J = 1,5 Hz);  
 7,24 (1H, large).

#### PREPARATION 7

(3S, 4R)-3-[(R)-1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-4-[(R)-1-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio(thiocaronyl)]thio-1-(p-nitrobenzyloxy)azétidine-2-one

A une solution de 526 mg (0,57 millimole) de  
 (3S, 4R)-3-[(R)-1-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl]-4-[(R)-1-  
 méthyl-2-(p-nitrobenzyloxycarbonylamino)éthylthio(thiocar-  
 5 bonyl)]thioazétidine-2-one, obtenue dans l'exemple 14, et  
 de 172 mg (1,70 millimoles) de triéthylamine dans 10 ml  
 de chlorure de méthylène, refroidie à  $-10^{\circ}\text{C}$ , on ajoute,  
 sous agitation et sous un courant d'azote, 416 mg (1,71  
 millimoles) de chlorure de p-nitrobenzyloxyalyle. Le mé-  
 10 lange est agité à cette même température pendant 25 minu-  
 tes et une solution tampon de phosphate (pH : 7; 10 ml)  
 lui est ajoutée. Le mélange est soumis à une extraction  
 avec du chloroforme, lavé à l'eau et déshydraté. Après  
 évaporation du solvant sous pression réduite, le résidu  
 est purifié par chromatographie en colonne à travers un  
 15 gel de silice (5 g), l'élu-tion s'effectuant avec un mé-  
 lange 15 : 1, en volume, de benzène et d'acétate d'éthyle,  
 ce qui donne 385 mg (87%) du composé désiré, sous la  
 forme d'une huile.

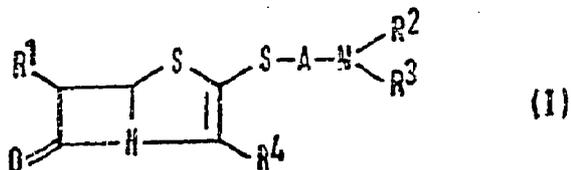
Spectre d'absorption infrarouge ( $\text{CHCl}_3$ )  $\Delta_{\text{max}} \text{cm}^{-1}$  :  
 20 1815, 1760, 1720, 1607, 1511.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm :  
 0,10 (6H, singulet);  
 0,83 (9H, singulet);  
 1,21 (3H, doublet,  $J = 6\text{Hz}$ );  
 25 1,43 (3H, doublet,  $J = 7\text{Hz}$ );  
 3,2-3,7 (3H, multiplet);  
 4,0-4,6 (2H, multiplet);  
 5,13 (2H, singulet);  
 5,34 (2H, singulet);  
 30 6,70 (1H, doublet,  $J = 4\text{Hz}$ );  
 7,43 (2H, doublet);  
 7,50 (2H, doublet);  
 8,13 (2H, doublet);  
 8,17 (2H, doublet).

REVENDEICATIONS

1) Composés caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) :

5



10

(dans laquelle :

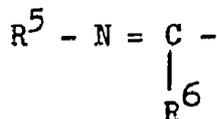
$R^1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe hydroxyalkyle, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle;

15

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

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

20



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

25

A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée; et

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

et sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

30

2) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule précitée :

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

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

$R^3$  représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyloyle ou un groupe acétimidoyloyle;

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

$R^4$  représente un groupe carboxy ou un groupe pivaloyloxyméthoxycarbonyle;

et sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

10 3) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule précitées :

$R^1$  représente un groupe 1-hydroxyéthyle;

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

15  $R^3$  représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyloyle ou un groupe acétimidoyloyle;

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

20  $R^4$  représente un groupe carboxy ou un groupe pivaloyloxyméthoxycarbonyle; et sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

25 4) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme du sel de sodium ou de potassium.

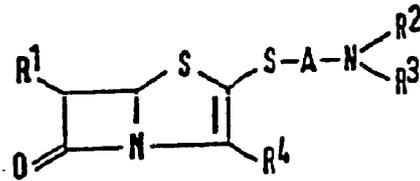
5) Composés selon la revendication 3, caractérisés en ce qu'ils se présentent sous la forme du sel de sodium ou de potassium.

30 6) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que leur configuration est une configuration (5R,6S) ou une configuration (5R,6R).

7) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $R^1$  représente un groupe alkyle alpha-substitué dont le substituant alpha est de configuration R.

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

5



(I)

10 (dans laquelle :

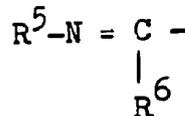
$\text{R}^1$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe hydroxyalkyle, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle;

15

$\text{R}^2$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle;

$\text{R}^3$  représente un atome d'hydrogène, un groupe protecteur d'un groupe amino ou un groupe de formule

20



(dans laquelle  $\text{R}^5$  et  $\text{R}^6$ , identiques ou différents, représentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle);

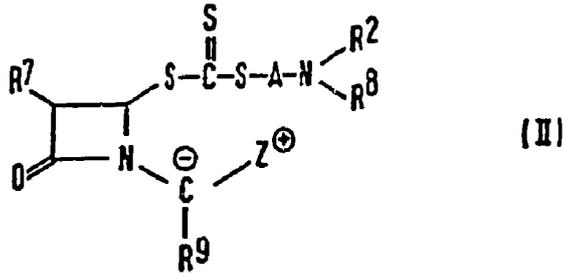
25

A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée; et

$\text{R}^4$  représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé)

et des sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, caractérisé en ce qu'il consiste à chauffer un composé phosphore-ylure de formule (II) :

30



(dans laquelle:

$R^7$  représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxy-alkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle;

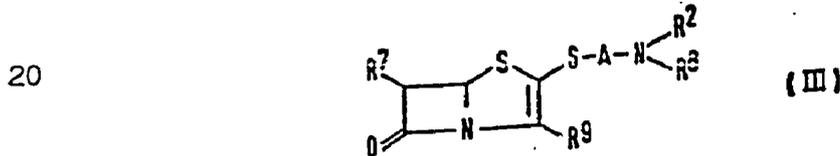
$R^8$  représente un groupe protecteur d'un groupe amino;

$R^9$  représente un groupe carboxy protégé;

$Z^+$  représente un groupe phosphonio trisubstitué ou un groupe phosphono diestérifié accompagné d'un cation; et

$R^2$  et A ont les significations précitées)

pour obtenir un composé de formule (III):



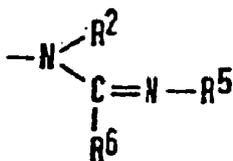
(dans laquelle  $R^2$ ,  $R^7$ ,  $R^8$ ,  $R^9$  et A ont les significations précitées) et, si nécessaire, à soumettre ledit composé de formule (III) à une réaction choisie parmi les suivantes:

(a) enlèvement de groupes protecteurs de groupes hydroxy;

(b) enlèvement de groupes protecteurs de groupes amino;

(c) enlèvement de groupes protecteurs de groupes carboxy;

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



5

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

(e) salification; et

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

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

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

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

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

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

$R^4$  représente un groupe carboxy, un groupe pivaloyloxyméthoxycarboxyle; ce procédé s'appliquant aussi

25 aux sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

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

$R^1$  représente un groupe 1-hydroxyéthyle;

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

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

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

5  $R^4$  représente un groupe carboxy ou un groupe pivaloyloxyméthoxycarboxyle; ce procédé s'appliquant aussi aux sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

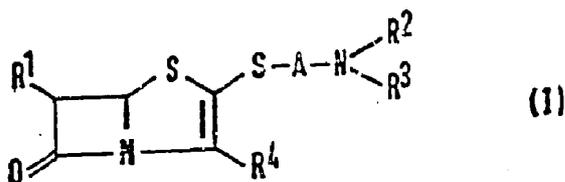
11) Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium ou de potassium.

10 12) Procédé selon la revendication 10, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium ou de potassium.

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

14) Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que  $R^1$  représente un groupe alkyle alpha-substitué dont le substituant en position alpha est de configuration R.

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



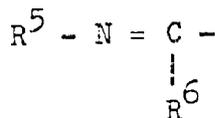
25

(dans laquelle :

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

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

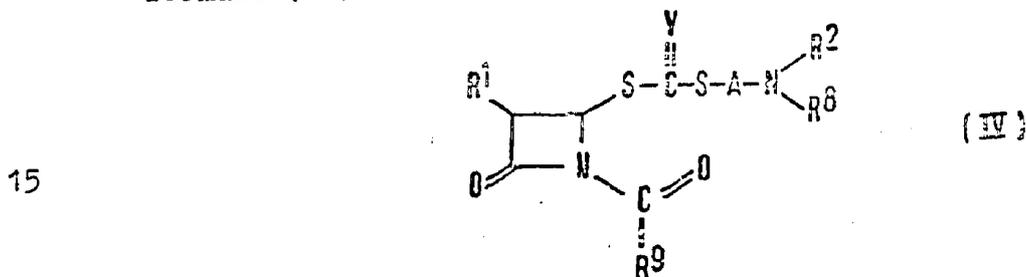
$R^3$  représente un atome d'hydrogène, un groupe protecteur d'un groupe amino ou un groupe de formule



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

5 A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée; et

$R^4$  représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé) et de leurs sels pharmaceutiquement acceptables, ce procédé consistant à faire réagir un dérivé azétidine-2-one de formule (IV):



(dans laquelle :

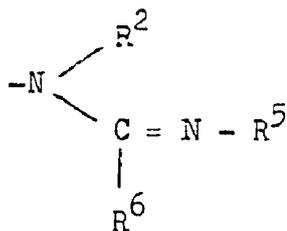
20  $R^1$ ,  $R^2$  et A ont les significations précitées;  
Y représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre;

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

25  $R^9$  représente un groupe carboxy protégé)

avec un triester de l'acide phosphoreux ou un triamide de l'acide phosphoreux et, si nécessaire, à soumettre le produit résultant à une réaction choisie parmi les suivantes :

- 30
- (a) enlèvement de groupes protecteurs de groupes hydroxy;
  - (b) enlèvement de groupes protecteurs de groupes amino;
  - (c) enlèvement de groupes protecteurs de groupes carboxy;
  - (d) conversion d'un groupe amino ou d'un groupe alkylamino représenté par  $R^2-NH-$  en un groupe de formule



5 (dans laquelle R<sup>2</sup>, R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup> ont les significations précitées);

(e) salification; et

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

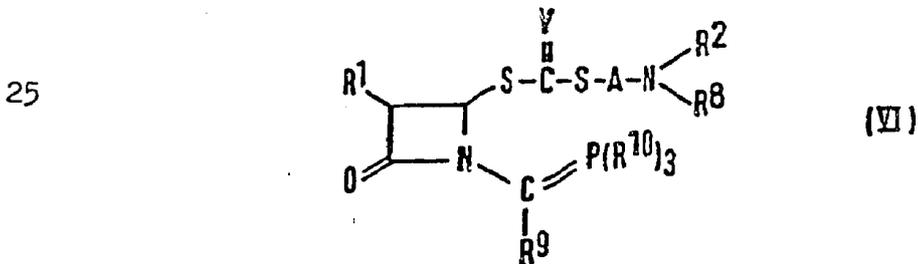
10 16) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que ledit triester de l'acide phosphoreux ou ledit triamide de l'acide phosphoreux est un composé de formule (V)



15 (dans laquelle R<sup>10</sup> représente un groupe alcoxy ou un groupe dialkylamino).

17) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il est effectué à une température de 50 à 150°C.

20 18) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il est effectué à une température au plus égale à 90°C, ce qui donne un composé ylure de formule (VI) :



30

(dans laquelle R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>8</sup>, R<sup>9</sup> et A sont comme définis dans la revendication 15, Y représente un atome d'oxygène et R<sup>10</sup> représente un groupe alcoxy ou un groupe dialkyl-

amino), ce composé y lure de formule (VI) étant ensuite chauffé pour effectuer une cyclisation.

19) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que :

5 R<sup>1</sup> représente un groupe méthoxy ou un groupe 1-hydroxyéthyle;

R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

10 R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyle ou un groupe acétimidoyle;

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

15 R<sup>4</sup> représente un groupe carboxy ou un groupe pivaloyloxyméthoxycarbonyle; ce procédé s'appliquant aussi aux sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

20) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que :

20 R<sup>1</sup> représente un groupe 1-hydroxyéthyle;

R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>;

R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe formimidoyle ou un groupe acétimidoyle;

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

30 R<sup>4</sup> représente un groupe carboxy ou un groupe pivaloyloxyméthoxycarbonyle; ce procédé s'appliquant aussi aux sels pharmaceutiquement acceptables correspondants.

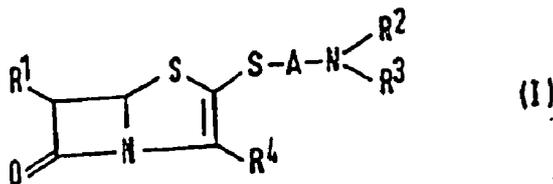
21) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium ou de potassium.

22) Procédé selon la revendication 20, caractérisé en ce qu'il est appliqué à la préparation du sel de sodium ou de potassium.

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

10 24) Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que R<sup>1</sup> représente un groupe alkyle alpha-substitué dont le substituant en position alpha est de configuration R.

15 25) Composition pharmaceutique comprenant un antibiotique et un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable, caractérisée en ce qu'elle contient, en tant qu'antibiotique, un composé de formule (I) :

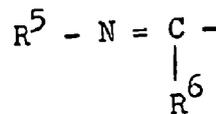


(dans laquelle :

25 R<sup>1</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy, un groupe hydroxyalkyle, un groupe acyloxyalkyle, un groupe alkylsulfonyloxyalkyle, un groupe arylsulfonyloxyalkyle ou un groupe trialkylsilyloxyalkyle;

R<sup>2</sup> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle;

30 R<sup>3</sup> représente un atome d'hydrogène, un groupe protecteur d'un groupe amino ou un groupe de formule



dans laquelle R<sup>5</sup> et R<sup>6</sup>, identiques ou différents, repré-

sentent chacun un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle;

A représente un groupe alcoylène à chaîne ramifiée; et

5 R<sup>4</sup> représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé)

ou un sel pharmaceutiquement acceptable de ce composé.

26) Composé caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'acide 2-(2-amino-1-méthyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique et ses sels.

10 27) Composé caractérisé en ce qu'il est choisi parmi l'acide (5R,6S)-(2-amino-1-méthyléthylthio)6-[(R)-1-hydroxyéthyl] pénème-3-carboxylique et ses sels.

28) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que, dans la formule précitée :

15 R<sup>1</sup> représente un groupe 1-hydroxyéthyle;

R<sup>2</sup> et R<sup>3</sup> représentent des atomes d'hydrogène;

A représente un groupe éthylène ou triméthylène comportant un substituant méthyle en position alpha de sa chaîne carbonée; et

20 R<sup>4</sup> représente un groupe carboxy,

et sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Bruxelles, le 9 juin 1981

P.Pon.de SANKYO COMPANY LIMITED

OFFICE KIRKPATRICK - G.C. PLUCKER.

