

ROYAUME DE BELGIQUE



MINISTÈRE DES AFFAIRES ÉCONOMIQUES

BREVET D'INVENTION

N° 881.677

Classif. Internat.: C07D/A61K

Mis en lecture le: 12-08-1980

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 12 février 1980 à 15 h. 20

au Service de la Propriété industrielle;

ARRÊTE :

Article 1. — Il est délivré à la Sté dite : LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LOVENS KEMISKE FABRIK PRODUKTIONS-AKTIESELSKAB), Industriparken 55, 2750 Ballerup (Danemark),

repr. par le Bureau Gevers S.A. à Bruxelles,

un brevet d'invention pour : Nouveaux dérivés d'acide pénicillanique utiles notamment comme antibiotiques et leurs procédés de préparation,

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet déposées en Grande-Bretagne le 13 février 1979, n° 7905021 et le 19 juin 1979, n° 7921342

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 12 août 1980

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE :

Le Directeur

L. SALTPEUR

148 639
J 6851 cas 146

JD/709

BREVET D'INVENTION

Nouveaux dérivés d'acide pénicillanique utiles notamment comme antibiotiques et leurs procédés de préparation.

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE
FABRIK PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)

Priorité de deux demandes de brevet déposées en Grande-
Bretagne les 13 février 1979, sous le N° 7905021 et
19 juin 1979, sous le N° 7921342

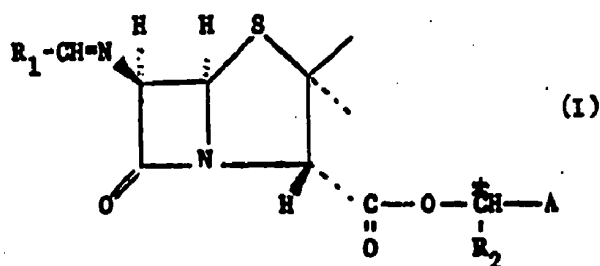
Nouveaux dérivés d'acide pénicillanique utiles notamment comme antibiotiques et leurs procédés de préparation.

La présente invention concerne des composés du type β -lactame inconnus jusqu'à présent, y compris leurs sels d'addition d'acides, notamment avec des acides non toxiques acceptables en pharmacie, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques contenant les nouveaux composés, les unités de dosage de ces compositions et leurs applications au traitement des patients atteints de maladies infectieuses.

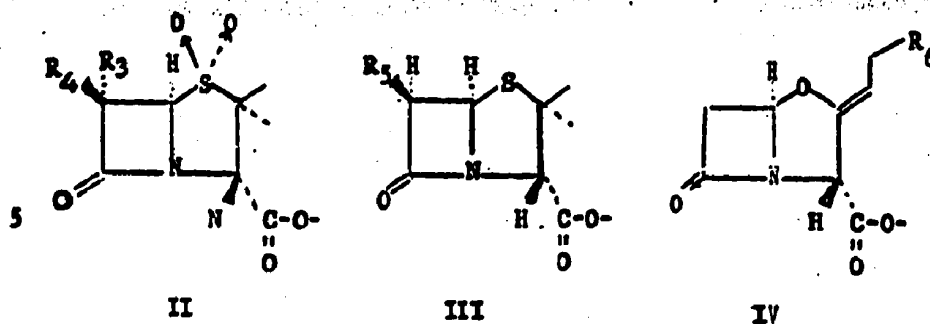
L'invention concerne de nouveaux composés utiles dans le traitement d'infections bactériennes. Les nouveaux composés sont particulièrement actifs contre les bactéries productrices de β -lactamase.

Les composés de l'invention, qui sont des antibiotiques intéressants en médecine humaine et vétérinaire, sont représentés par la formule générale

15



- 20 dans laquelle R_1 représente un reste azacycloalkyle ou azabicycloalkyle à 5-10 chaînons, relié par l'atome d'azote et facultativement substitué par un ou deux groupes alkyle inférieur identiques ou différents, tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle et tert-butyle ; R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle, et l'astérisque dans le reste ester indique un centre chiral dans les cas où R_2 est différent de l'hydrogène ; A représente un radical d'un inhibiteur de β -lactamase contenant un noyau β -lactame ainsi qu'un groupe carboxy, A étant relié par le groupe carboxy. Plus particulièrement,
- 30 A est représenté par l'une des formules générales II, III ou IV



dans lesquelles R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ;
 R_4 est un atome d'hydrogène ou un groupe amino ou acylamino, mais
 10 l'un au moins des restes R_3 et R_4 est l'hydrogène ; R_5 représente un
 atome d'halogène ; et R_6 représente un groupe hydroxy ou l'un des
 radicaux des dérivés connus de l'acide clavulanique doués d'activité
 inhibitrice de la β -lactamase.

En général, le terme "alkyle inférieur" désigne un radical
 15 alkyle à chaîne droite ou ramifiée en C_1 - C_6 , "aryle" désigne un radical
 carbocyclique, mono- ou bicyclique et "acylamino" désigne un radical
 présent dans la chaîne latérale des pénicillines bien connues.

Les composés particulièrement intéressants sont ceux
 dans lesquels R_1 représente un reste pipéridino, hexahydro-1H-azé-
 20 pine-1-yle, hexahydro-1(2H)-azocine-1-yle, octahydro-1H-azonine-1-yl,
 2-méthylhexahydro-1H-azépine-1-yle, 3-méthylhexahydro-1H-azépine-1-yl,
 4-méthylhexahydro-1H-azépine-1-yle, 2,6-diméthylpipéridino, cis-3-az-
 bicyclo[3,3,0]octyle-3 ou cis-8-azabicyclo[4,3,0]nonyle-8 ; et R_2
 25 représente l'hydrogène ou un groupe méthyle, éthyle, phényle ou
 benzyle.

La présence possible d'un ou plusieurs centres chiraux
 dans R_1 , ainsi que dans le reste ester (indiqué par un astérisque),
 peut donner lieu à l'existence de plusieurs formes diastéréomères.
 des composés de formule générale I. L'invention couvre toutes les
 30 formes diastéréomères des composés de formule I, ainsi que leurs
 mélanges.

Comme indiqué ci-dessus, l'invention concerne également
 les sels des esters de formule I avec des acides non toxiques accep-
 35 tables en pharmacie, par exemple acide chlorhydrique, acide bromhy-
 drique, acide iodhydrique, acide phosphorique, acide sulfurique,
 acide nitrique, acide p-toluènesulfonique, acide méthane sulfonique,
 acide formique, acide acétique, acide propionique, acide citrique,

acide tartrique, acide maléique, acide pantoïque et acide p-(diisopropyl-sulfamyl)benzoïque (probenécide), sans que ces exemples soient limitatifs de l'invention. Les sels formés avec des antibiotiques acides font également partie de l'invention. Dans certains cas, on préfère utiliser des sels facilement solubles, tandis que, pour d'autres applications, il peut être convenable d'utiliser un sel peu soluble, par exemple pour obtenir un effet prolongé. En particulier on peut obtenir un effet prolongé en utilisant un sel avec le probénécide qui bloque l'excrétion tubulaire des β -lactames.

Il est bien connu que certains acides 6-amidinopénicillaniques sont des antibiotiques intéressants présentant un effet particulièrement bon contre de nombreuses bactéries à Gram négatif. Ils sont cependant insuffisamment absorbés lorsqu'on les administre par voie orale et sont donc principalement utilisés par voies parentérales. Pour l'administration orale, on utilise des esters facilement hydrolysables de ces composés, par exemple des esters d'acyloxyalkyle, contrairement aux acides libres facilement absorbés à partir du tube gastro-intestinal. Ces esters peuvent être des esters d'alkanoyloxyalkyle, mais comprennent également les dérivés O,O-bis-acylés d'hydrates d'aldéhydes des acides 6-aminopénicillaniques. Ces derniers composés sont décrits dans la demande de brevet de la République Fédérale d'Allemagne DOS n° 27 16 172.

Dans le traitement clinique des infections bactériennes, un problème grave est cependant que l'on rencontre avec une fréquence croissante des bactéries productrices de β -lactamase. Ces enzymes inactivent la plupart des antibiotiques du type β -lactame et il est bien établi que les β -lactamases des bactéries à gram positif et à gram négatif contribuent de manière significative à la résistance des bactéries aux antibiotiques du type β -lactame.

De nombreux inhibiteurs naturels de β -lactamase ont été décrits, y compris l'acide clavulanique et l'acide olivannique. Plus récemment, on trouve qu'un certain nombre de β -lactames semi-synthétiques, par exemple 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique, 1,1-dioxyde d'acide 6 α -chloropénicillanique, une série de dérivés de l'acide clavulanique, des acides 6 β -halogénopénicillaniques, tels que l'acide 6 β -bromopénicillanique, méthicillinesulfone et quinacillinesulfone, possèdent des propriétés biologiques semblables. A part quelques exceptions, ces composés présentent seulement une faible activité antibactérienne.

contre la plupart des organismes à gram positif et à gram négatif, mais sont de puissants inhibiteurs d'une large gamme de β -lactamases. En combinaison avec des pénicillines et céphalosporines choisies, les composés ont une action synergique contre diverses bactéries productrices de β -lactamase parce qu'ils protègent les pénicillines et céphalosporines contre l'inactivation.

Comme mentionné ci-dessus, l'invention concerne de nouveaux composés destinés en particulier à l'utilisation entérale et ayant une forte activité antibactérienne in vivo. L'effet avantageux contre les bactéries productrices de β -lactamase est obtenu parce que les composés contiennent à la fois, dans une seule et même molécule, le reste d'un acide 6-amidinopénicillanique à haute activité antibactérienne et le reste d'un inhibiteur puissant de β -lactamase. Cependant, deux conditions sont nécessaires pour utiliser cette caractéristique des nouveaux composés. Ils doivent pouvoir être absorbés à partir du tube gastro-intestinal et être hydrolysés pendant ou après l'absorption avec libération de l'acide amidinopénicillanique et de l'inhibiteur de β -lactamase. Il s'est avéré que ces deux conditions sont remplies et que les composés de l'invention sont donc des précurseurs intéressants ("pro-drugs") à la fois des acides amidinopénicillaniques et des inhibiteurs de β -lactamase.

Ainsi donc, des études chez les animaux et chez des volontaires humains ont montré que les nouveaux composés sont facilement absorbés à partir du tube gastro-intestinal. Pendant ou après l'absorption, ils sont hydrolysés avec libération de quantités équivalentes des deux composants en question, l'acide 6-aminopénicillanique et l'inhibiteur de β -lactamase, conduisant à des teneurs élevées simultanées des deux composants dans le sang et dans les tissus. Ainsi, les acides 6-amidinopénicillaniques sont protégés de manière tout à fait efficace contre l'inactivation par les β -lactamases.

L'absorption efficace et l'hydrolyse in vivo des composés de l'invention sont illustrées par une étude chez des volontaires humains auxquels on a administré oralement l'un des nouveaux composés, à savoir le chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylène-amino]-pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle, dénommé dans ce qui suit VD-1825.

A titre comparatif, on a également administré au même

groupe de volontaires, des quantités équimolaires de l'ester de pivaloyloxyméthyle de l'acide 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylène-amino]pénicillanique (mécillinam), de chlorhydrate de pivmécillinam et de 1,1-dioxyde de pénicillanate de potassium, respectivement, qui

5 sont actifs par voie orale.

Les résultats de ces études sont rassemblés dans les tableaux I et II ci-après.

Il ressort du tableau I que l'administration orale du VD-1825 conduit à des teneurs sériques en mécillinam semblables

10 à celles obtenues après une dose équimolaire de pivmécillinam. Il apparaît également d'après le tableau I que la récupération urinaire du mécillinam après administration de VD-1825 est comparable à celle obtenue après administration de pivmécillinam.

Comme indiqué dans le tableau II, 4,3 % seulement du

15 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique sont excrétés dans l'urine après administration orale du sel de potassium correspondant. Au contraire, l'administration d'une quantité équimolaire de VD-1825 donne une récupération urinaire de 77 % du 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique, illustrant donc ainsi l'absorption efficace du VD-1825.

L'absorption efficace et l'hydrolyse in vivo des composés

20 de l'invention sont encore illustrées par une étude effectuée chez huit volontaires humains en bonne santé à jeun, qui ont reçu une dose orale de 260 mg de VD-1825, HCl (correspondant à 200 mg de pivmécillinam, HCl) dans une capsule. Après administration, on détermine les

25 teneurs de mécillinam et de 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique dans le sérum : les résultats apparaissent dans la figure unique ci-jointe. La courbe en trait interrompu indique les teneurs sériques en 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique et la courbe en trait plein indique les teneurs sériques en mécillinam.

Il apparaît d'après la figure que l'administration de

30 VD-1825, HCl conduit à des teneurs élevées simultanées de mécillinam et d'inhibiteur de β -lactamase et en outre que ce dernier est toujours présent sensiblement dans le même rapport molaire et peut donc protéger efficacement la molécule de mécillinam contre l'influence des β -lactamases.

35

Le spectre antibactérien de l'acide 6-amidinopénicillanique en question est largement étendu par l'utilisation des composés de l'invention, car les souches productrices de β -lactamase sont également



sensibles au traitement. On trouve ces souches productrices de β -lactamase avec une fréquence croissante et elles constituent un problème sérieux dans la thérapie clinique. Les composés de l'invention se révèlent extrêmement intéressants pour ces applications.

5 Du point de vue thérapeutique, les nouveaux composés présentent des avantages nets par rapport aux simples combinaisons des acides amidinopénicillaniques et des inhibiteurs de β -lactamase en lesquels ils sont hydrolysés, ou de combinaisons de leurs esters actifs par voie orale.

10 Par exemple, plusieurs des inhibiteurs de β -lactamase, y compris le 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique, voir tableau II, sont mal ou irrégulièrement absorbés à partir du tube gastro-intestinal. Egalement, de nombreux acides amidinopénicillaniques, y compris le mécillinam, sont incomplètement absorbés lorsqu'on les
15 administre par voie orale. En outre, des variations individuelles de la vitesse d'absorption des divers acides amidinopénicillaniques et inhibiteurs de β -lactamase peuvent conduire, dans certains cas, à une situation où les composants actifs ne sont pas présents simultanément ou dans le rapport optimal, même si les deux médicaments
20 sont administrés simultanément.

Certains esters facilement hydrolysables de l'acide amidinopénicillanique et des inhibiteurs de β -lactamase sont mieux absorbés à partir du tube gastro-intestinal que les acides libres correspondants. Cependant, l'hydrolyse de ces esters dans l'organisme
25 conduit à la formation de sous-produits inactifs et, bien que ces sous-produits soient relativement atoxiques, il est indésirable d'exposer l'organisme à des métabolites inutiles. Un autre inconvénient de l'utilisation de combinaisons d'esters facilement hydrolysables des dérivés de l'acide amidinopénicillanique et des
30 inhibiteurs de β -lactamase est que les restes ester augmentent le poids moléculaire des composés et par conséquent la taille de l'unité de dosage. En utilisant les composés de l'invention, on peut réduire considérablement la taille des unités de dosage.

De plus, l'absorption de ces esters n'a normalement pas
35 lieu simultanément, même si les composés sont administrés en même temps au patient. Par exemple, l'ester de pivaloyloxyméthyle de mécillinam est absorbé très rapidement, tandis que l'ester de pivaloyloxyméthyle peu soluble du 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique

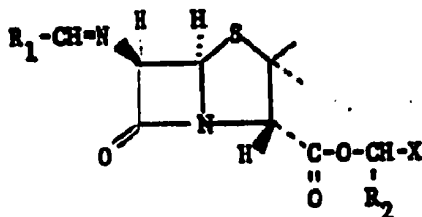
✓

(inhibiteur du β -lactamase) est absorbé beaucoup plus lentement.

Tous ces inconvénients sont évités en utilisant les composés de l'invention.

La demanderesse a découvert que la synergie in vitro
 5 entre les différents inhibiteurs de β -lactamase et divers dérivés
 d'acide amidinopénicillanique est particulièrement prononcée lorsque
 le rapport entre les deux composants est compris entre 3:1 et 1:3.
 Comme les divers dérivés d'acide amidinopénicillanique ont des
 périodes biologiques et des caractéristiques de distribution légè-
 10 ment différentes, le rapport entre les composants libérés des nouveaux
 composés dans les organes et les tissus peut varier dans une
 certaine mesure, mais reste normalement compris entre les limites
 préférées ci-dessus.

L'invention concerne également la préparation des nouveaux
 15 composés et de leurs sels. Selon une méthode de l'invention, on fait
 réagir un composé de formule



20

dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus et X représente
 un reste éliminable tel qu'un atome d'halogène, de préférence l'iode,
 avec un composé de formule A-M dans laquelle A est tel que défini
 25 ci-dessus et M est un cation tel que Na^+ , K^+ , un ion ammonium ou tri-
 ou tétraalkylammonium, par exemple un ion tétrabutylammonium.

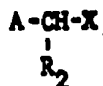
La réaction est effectuée dans un solvant convenable,
 par exemple diméthylformamide, acétate d'éthyle, dichlorométhane,
 acétone ou hexaméthylphosphotriamide, pendant une durée suffisante
 30 et à une température appropriée pour effectuer la conversion désirée,
 ordinairement à une température de 0 à 60°C.

On peut également préparer les composés de formule I
 par un procédé en deux stades. Dans une première étape, on fait
 réagir un composé de formule A-M avec un composé de formule VI



VI

5 dans laquelle R_2 et X sont tels que définis ci-dessus et Y représente un reste éliminable, tel qu'un atome de brome ou d'iode ou un groupe halogénosulfonyloxy, par exemple chlorosulfonyloxy, alkylsulfonyloxy, α -halogénosulfonyloxy, ou un reste (aryl substitué ou non) sulfonyloxy tel que benzènesulfonyloxy, tosylsulfonyloxy ou bromobenzènesulfonyloxy, Y étant un reste éliminable meilleur que X, pour donner
10 un intermédiaire de formule VII

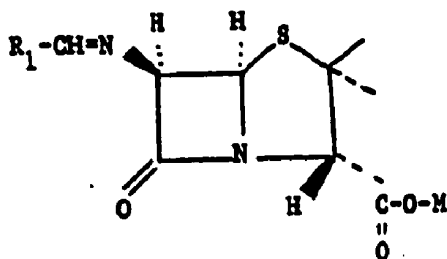


VII

dans laquelle R_2 , A et X sont tels que définis ci-dessus.

15 La réaction est effectuée de la même manière que décrit pour la préparation des composés connus de formule V et elle a lieu dans un solvant convenable, par exemple diméthylformamide, acétate d'éthyle, dichlorométhane, acétone ou hexaméthylphosphorotriamide, ordinairement à une température de 0 à 60°C.

20 Dans une seconde étape, on fait réagir l'intermédiaire de formule VII avec un dérivé d'acide amidinopénicillanique de formule



VIII

25

dans laquelle R_1 et M sont tels que définis ci-dessus, pour former un ester de formule I. Si on le désire, on peut remplacer à l'avance X dans la formule VII par un meilleur reste éliminable.

30

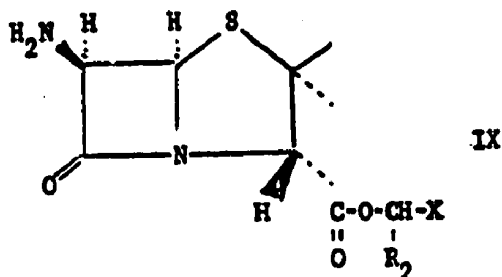
Les conversions ci-dessus sont effectuées dans un solvant organique inerte vis-à-vis de la réaction, par exemple diméthylformamide, acétate d'éthyle, dichlorométhane, acétone ou hexaméthylphosphorotriamide dans les conditions mentionnées ci-dessus, et ordinairement à des températures de 0 à 60°C.

35

Un autre mode de mise en oeuvre du procédé comprend une

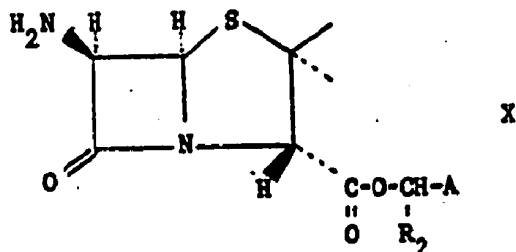
première étape dans laquelle on fait réagir un composé de formule A-M avec un ester d'acide 6-aminopénicillanique de formule IX

5



dans laquelle R_2 et X sont tels que définis ci-dessus, ou son dérivé amino-protégé, par exemple un dérivé de trialkylsilyle, pour donner un composé de formule X

10



15 dans laquelle R_2 et A sont tels que définis ci-dessus. La réaction est effectuée dans un solvant organique convenable, par exemple le diméthylformamide et de préférence à des températures de 0 à 30°C.

On peut aussi préparer les intermédiaires de formule X par réaction d'un acide 6-aminopénicillanique ou de son sel ou de son dérivé amino-protégé avec un composé de formule VII.

20

Dans une seconde étape, on fait réagir un composé de formule X ou son dérivé de trialkylsilyle avec un dérivé réactif d'un amide ou thioamide de formule



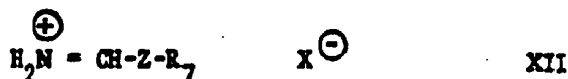
25 dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus et Z représente l'oxygène ou le soufre pour donner un ester de formule I.

A titre d'exemples de dérivés réactifs d'un composé de formule XI, on peut citer les types non limitatifs de composés suivants : chlorures d'iminium, iminium-éthers, iminium-thioéthers, acétals d'amides.

30

Les réactions avec lesdits dérivés réactifs sont bien connus de l'homme de l'art familiarisé avec la préparation des dérivés d'acide amidinopénicillanique.

- 5 Dans un autre mode de mise en oeuvre du procédé, on prépare les composés de formule I par réaction d'un composé de formule X ou de son dérivé de trialkylsilyle avec un composé de formule



- 10 dans laquelle X et Z sont tels que définis ci-dessus et R_7 est un radical alkyle inférieur ou benzyle, les atomes d'hydrogène du groupe 6-amino dans la formule X étant remplacés par un groupe $\text{R}_7-\text{Z}-\text{CH}^{\oplus}$. Sans isolement du produit de réaction, on ajoute au mélange une amine de formule R_1-H , dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus et on obtient un composé de formule I.

- 15 On effectue la réaction de préférence dans un solvant organique inerte tel qu'éther éthylique, tétrahydrofurane, acétate d'éthyle ou benzène à la température ambiante ou à des températures inférieures. La première partie de la réaction a lieu rapidement et, après l'addition de l'amine R_1-H , on place le mélange de réaction à
20 la température ambiante ou à une température inférieure jusqu'à ce que la réaction soit terminée.

Les intermédiaires de formule VII et X sont des composés inconnus jusqu'à présent.

- 25 Les produits de départ de formules V, VI, VIII, IX, XI et XII sont connus, ou bien on peut les préparer par des procédés analogues à ceux utilisés pour la préparation de composés connus semblables.

- 30 La plupart des produits de départ de formule A-M ou les acides correspondants sont des composés connus. Les nouveaux composés sont des acides et des sels dans lesquels A est un radical de formule II ci-dessus, dans laquelle R_4 représente certains radicaux acylamino. Ces derniers composés sont des pénicillinesulfones qui peuvent être préparées par des procédés connus.

- 35 Les composés de formule I peuvent être purifiés et isolés de manière habituelle et on peut les obtenir soit à l'état libre soit sous forme de sel.

✓

Les composés peuvent dans certains cas être obtenus sous forme de mélanges diastéréomères qui, lorsqu'on le désire, peuvent être séparés par des procédés connus, par exemple par chromatographie.

- 5 L'invention a également pour objet des compositions pharmaceutiques qui sont utiles pour le traitement de maladies infectieuses en médecine humaine et vétérinaire et qui peuvent être utilisées pour l'administration entérale, parentérale ou locale.

- 10 A cet effet, les compositions de l'invention contiennent comme composant actif au moins un des composés de formule I et de leurs sels tels que définis ci-dessus, conjointement avec des supports et/ou diluants pharmaceutiques solides ou liquides.

- 15 Dans ces compositions, la proportion de la substance thérapeutiquement active par rapport au support peut varier entre 1 et 95 % en poids. Les compositions peuvent être mises sous diverses formes pharmaceutiques de présentation, telles que tablettes, pilules, dragées, suppositoires, capsules, tablettes en libération lente, suspensions et analogues contenant les composés de formule I ou leurs sels atoxiques, en mélange avec des supports et/ou diluants.

- 20 On peut utiliser des supports et/ou diluants solides ou liquides, organiques ou inorganiques, non toxiques acceptables en pharmacie pour préparer les compositions contenant les composés de l'invention. La gélatine, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, les graisses et huiles végétales et animales,
25 les gommes, les polyalkylèneglycols, les tampons ou autres supports, agents auxiliaires et/ou diluants connus pour les médicaments sont tous appropriés.

- En outre, les compositions peuvent contenir d'autres composants thérapeutiquement actifs qui peuvent être avantageusement
30 administrés conjointement avec les composés de l'invention dans le traitement de maladies infectieuses, tels que d'autres antibactériens, des antitussifs, des antalgiques, le probénécide, etc. Les antibactériens tels que pénicillines ou céphalosporines, qui ont un effet synergique avec l'un ou les deux composants actifs formés par
35 l'hydrolyse in vivo des composés de l'invention, sont particulièrement appropriés.

Les composés de formule I peuvent être utilisés soit tels quels soit sous forme d'un sel. Les composés tels quels sont peu

✓

solubles seulement dans l'eau, tandis que plusieurs des sels, par exemple les chlorhydrates, sont bien solubles dans l'eau.

Comme indiqué ci-dessus, les composés de l'invention peuvent être mis sous des formes pharmaceutiques de présentation comprenant les suspensions et les pommades non aqueuses. Une préparation pharmaceutique pour le traitement par voie orale peut être sous forme d'une suspension de l'un des composés de l'invention, la préparation contenant 10 à 100 mg de l'ingrédient actif par ml du véhicule.

10 L'invention a également pour objet le choix d'une dose des composés de l'invention et d'une unité de dosage des compositions de l'invention, cette dose et cette unité de dosage pouvant être administrée de manière à obtenir l'activité désirée sans effets secondaires simultanés. Dans la thérapie humaine, les composés de 15 l'invention sont avantageusement administrés (aux adultes) en unités de dosage des compositions contenant pas moins de 50 mg et jusqu'à 2500 mg, de préférence de 100 à 1000 mg, d'ingrédient actif calculé en composé de formule I.

On entend par "unité de dosage", une dose unitaire, 20 c'est-à-dire unique qui est capable d'être administrée à un patient et qui peut être facilement manipulée et conditionnée, tout en restant sous forme d'une dose unitaire physiquement stable comprenant, soit la substance active telle quelle, soit en mélange avec des diluants, supports, solvants et/ou agents auxiliaires pharmaceutiques solides 25 ou liquides.

Sous la forme d'une unité de dosage, le composé peut être administré une ou plusieurs fois par jour à intervalles appropriés, toujours en fonction, cependant, de l'état du patient et des prescriptions du praticien.

30 Ainsi donc, une dose journalière est de préférence une quantité de 0,25 à 15 g d'un composé de formule I ou une quantité équivalente de son sel tel que défini ci-dessus, qui peut être avantageusement divisée en plusieurs doses fractionnées.

Dans la thérapie continue de patients souffrant de 35 maladies infectieuses, les tablettes ou capsules sont la forme appropriée de préparation pharmaceutique, si on le désire sous forme de formulations à libération lente.

Dans la pratique vétérinaire, les compositions pharmaceutiques ci-dessus peuvent également être utilisées, de préférence sous forme d'unités de dosage contenant de 50 mg à 25 g du composé de formule I ou une quantité correspondante d'un de ses sels.

5 Pour le traitement des troubles mammaires, en particulier la mastite des bovins, l'agent antibactérien peut être administré par voie intramammaire sous forme liquide ou semi-liquide, telle qu'une pommade, ou bien conjointement avec un agent liant sensiblement insoluble dans l'eau et insoluble dans l'huile sous forme de granulés.

10 L'invention concerne également une méthode de traitement des patients souffrant de maladies infectieuses, cette méthode consistant à administrer à des patients adultes, une quantité efficace d'un composé de formule I, soit tel quel, soit sous forme d'un sel comme défini ci-dessus, et de préférence sous forme des unités de dosage
15 ci-dessus mentionnées. Les composés de formule I sont administrés de manière caractéristique en quantités journalières de 3 - 200 mg par kg de poids corporel du patient, ce qui correspond pour des humains adultes à 0,25 - 15 g par jour, ou une quantité équivalente d'un sel tel que défini ci-dessus d'un composé de formule I.

20 Dans le traitement des patients, les composés de l'invention peuvent être administrés soit seuls, soit avec d'autres composés thérapeutiquement actifs, par exemple le probénécide, qui aide à combattre l'infection bactérienne. Ce traitement combiné peut être effectué avec des formulations contenant la plupart ou la totalité
25 des composés thérapeutiquement actifs, ou bien on peut les administrer dans des formulations séparées, celles-ci étant administrées simultanément ou à intervalles appropriés.

Dans le traitement des patients, la dose journalière est administrée soit en une fois soit en doses divisées, par exemple
30 deux, trois ou quatre fois par jour.

Les exemples de préparations ci-après illustrent plus particulièrement les procédés de préparation des nouveaux produits et intermédiaires de l'invention.

Préparation 1

35 1,1-dioxyde d'acide 6 α -bromopénicillanique

A une solution agitée de 1,90 g (12 millimoles) de permanganate de potassium dans 35 ml d'eau et 1,36 ml (24 millimoles) d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte à 0-5°C, une solution

glacée de 1,91 g (6 millimoles) de 6 α -bromopénicillanate de potassium dans 25 ml d'eau. Lorsque l'addition est terminée (environ 15 min), on agite le mélange pendant encore 20 min à basse température. On retire le bain réfrigérant et on ajoute au mélange 1,52 g (8 millimoles) de pyrosulfite de sodium solide pour réduire l'excès d'agent oxydant. On sépare par filtration les oxydes de manganèse précipités et on ajoute au filtrat (environ 60 ml) 20 g de chlorure de sodium solide et 50 ml d'acétate d'éthyle. On ajuste le mélange à pH 1,5 par addition d'acide chlorhydrique 4 N en agitant et on sépare la phase organique. On réextrait la phase aqueuse par 25 ml d'acétate d'éthyle, on combine les extraits organiques et on lave par le chlorure de sodium aqueux saturé, on sèche et on évapore sous vide. On cristallise le résidu amorphe ainsi obtenu dans un mélange éther-éther isopropylique pour obtenir le 1,1-dioxyde d'acide 6 α -bromopénicillanique, F 124 - 127°C.

On obtient un sel de potassium cristallisé du composé ci-dessus par addition de 3,6 ml de 2-éthylhexanoate de potassium 1M dans l'acétone à une solution agitée de 0,94 g (3 millimoles) de 1,1-dioxyde d'acide 6 α -bromopénicillanique dans 12 ml d'acétone.

Le spectre de RMN du 1,1-dioxyde de 6 α -bromopénicillanate de potassium (CD₃OD) présente des signaux à δ = 1,48 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 1,59 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 4,48 (s, 1H ; 3-H) ; 5,10 (d, J=2Hz, 1H ; 6-H) ; et 5,35 (d, J=2Hz, 1H ; 5-H) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

25 Préparation 2

1,1-dioxyde d'acide 6 α -chloropénicillanique

En remplaçant le 6 α -bromopénicillanate de potassium par le 6 α -chloropénicillanate de potassium dans le mode opératoire de la préparation 1, on obtient le 1,1-dioxyde d'acide 6 α -chloropénicillanique sous forme de cristaux dans l'éther isopropylique, F 134-137°C.

Le spectre de RMN (CDCl₃) présente des signaux à δ = 1,50 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 1,64 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 4,46 (s, 1H ; 3-H) ; 4,70 (d, J=1,5Hz, 1H ; 6-H) ; et 5,18 (d, J=1,5Hz, 1H ; 5-H) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne (T.M.S.).

On obtient un sel de potassium cristallisé du composé ci-dessus par addition d'une quantité équimolaire de 2-éthylhexanoate de potassium 0,8 M dans l'acétone à une solution agitée de 1,1-dioxyde d'acide 6 α -chloropénicillanique dans l'acétone.

Préparation 31,1-dioxyde de pénicillanate de chlorométhyle

A une solution de 1,17 g (5 millimoles) de 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique dans 7,5 ml de diméthylformamide, on ajoute
 5 0,98 ml (7 millimoles) de triéthylamine et 2,18 ml (30 millimoles) de chloriodométhane et on agite le mélange à la température ambiante pendant 4 h. Après dilution par 30 ml d'acétate d'éthyle, on lave le mélange avec 3 x 10 ml d'eau puis 5 ml de chlorure de sodium aqueux saturé, on sèche et on évapore sous vide pour obtenir le composé
 10 désiré sous forme d'une huile jaunâtre qui cristallise dans un mélange éther-éther de pétrole, F 94-96°C.

Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des signaux à
 $\delta = 1,47$ (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,66 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 3,53 (d, J=3Hz, 2H ; 6 α -H et 6 β -H) ; 4,46 (s, 1H ; 3-H) ; 4,68 (t, J=3Hz, 1H ; 5-H) ; et
 15 5,85 (ABq, J=6Hz, 2H ; OCH_2Cl) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

Préparation 41,1-dioxyde de pénicillanate de 1-chloroéthyle

En suivant le mode opératoire de la préparation 3, mais
 20 en remplaçant le chloriodométhane par le 1-chloro-1-iodoéthane et en augmentant la durée de réaction jusqu'à 16 h, on obtient le 1,1-dioxyde de pénicillanate de 1-chloroéthyle sous forme d'une huile jaune qui peut être purifiée par chromatographie sur colonne sèche de gel de silice (acétate d'éthyle-éther de pétrole, 7:3).

Préparation 51,1-dioxyde de 6 α -bromopénicillanate de chlorométhyle

En remplaçant, dans le mode opératoire de la préparation 3, le 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique par le 1,1-dioxyde d'acide 6 α -bromopénicillanique, on obtient le 1,1-dioxyde de 6 α -bromopénicillanate de chlorométhyle sous forme d'une huile jaunâtre.
 30

Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des signaux à
 $\delta = 1,48$ (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,64 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 4,46 (s, 1H ; 3-H) ; 4,71 (d, J=1,5 Hz, 1H ; 6-H) ; 5,17 (d, J=1,5 Hz, 1H ; 5-H) ; et
 5,80 (ABq, J=6 Hz, 2H ; OCH_2Cl) ppm. On utilise le TMS comme étalon
 35 interne.

Préparation 66 β -bromopénicillanate de chlorométhyle

- En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 3, le 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique et la triéthylamine par le
- 5 6 β -bromopénicillanate de potassium, on obtient le 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle sous forme d'une huile visqueuse.

Préparation 7Clavulanate de chlorométhyle

- En suivant le mode opératoire de la préparation 3, mais
- 10 remplaçant le 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique et la triéthylamine par le clavulanate de sodium, on obtient le clavulanate de chlorométhyle.

Préparation 81,1-dioxyde de pénicillanate de chlorométhyle

- 15 A une suspension de 1,08 g de 1,1-dioxyde de pénicillanate de potassium dans 12 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,6 g de sulfate de bis-chlorométhyle et on agite le mélange à la température ambiante pendant 45 minutes. Après dilution avec 50 ml d'acétate d'éthyle, on lave le mélange par l'eau, puis par le bicarbonate de
- 20 sodique, on sèche et on évapore sous vide pour obtenir une huile que l'on purifie par chromatographie sur gel de silice, ce qui donne le composé désiré, identique au composé décrit dans la préparation 3.

Préparation 91,1-dioxyde de 6 α -chloropénicillanate de chlorométhyle

- 25 En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 3 le 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique par le 1,1-dioxyde d'acide 6 α -chloropénicillanique, on obtient le 1,1-dioxyde de 6 α -chloropénicillanate de chlorométhyle sous forme d'une huile visqueuse.

Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des signaux à

- 30 $\delta = 1,48$ (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,64 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 4,47 (s, 1H ; 3-H) ; 4,68 (d, J=1,5 Hz, 1H ; 6-H) ; 5,17 (d, J=1,5 Hz, 1H ; 5-H) ; et 5,81 (ABq, J=6 Hz, 2H ; OCH_2Cl) ppm. On utilise le TMS comme étalon interne.

Préparation 101,1-dioxyde de pénicillanate d'iodométhyle

- 35 A une solution de 5,6 g (20 millimoles) de 1,1-dioxyde de pénicillanate de chlorométhyle dans 45 ml d'acétone, on ajoute 9 g

d'iodure de sodium et on agite le mélange à la température ambiante pendant 16 h. On sépare 1,15 g de chlorure de sodium précipité, on élimine le solvant sous vide et on traite le résidu ainsi obtenu par le mélange acétate d'éthyle-éther (1:1). On sépare par filtration 5 6 g d'iodure de sodium insoluble et on évapore le filtrat sous pression réduite.

On purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne de gel de silica (acétate d'éthyle-n-hexane, 4:6) pour obtenir le composé recherché sous forme de cristaux incolores, dans 10 l'éther, F 101 - 102°C.

Préparation 11

1,1-dioxyde d'acide 6 β -aminopénicillanique hydraté

A. 1,1-dioxyde d'acide 6 β -benzyloxycarbonylaminopénicillanique

15 A une solution agitée de 63,5 g d'acide 6 β -benzyloxy-carbonylaminopénicillanique et 18,1 g d'hydrogencarbonate de potassium dans 1125 ml d'eau, on ajoute lentement (environ 45 min) à 0°C une solution de 38 g de permanganate de potassium dans 915 ml d'eau. Pendant l'oxydation, on maintient le mélange de réaction à 20 pH 6,5 par addition d'acide sulfurique dilué. On élimine la matière insoluble par filtration et on extrait le filtrat par l'éther éthylique. On filtre à nouveau la phase aqueuse résultante et, après addition de 600 ml d'acétate d'éthyle, on acidifie à pH 2,5 en agitant. On sépare la couche organique et on extrait la phase aqueuse 25 avec encore 2 x 300 ml d'acétate d'éthyle. Après séchage, on combine les extraits d'acétate d'éthyle et on évapore sous vide. On recristallise le résidu dans un mélange de 250 ml d'acétate d'éthyle et 500 ml d'éther de pétrole pour obtenir le composé pur F 153 - 154°C; $[\alpha]_D^{20} = +146,9^\circ$ (c=1, C₂H₅OH à 96 %.

30 B. 1,1-dioxyde d'acide 6 β -aminopénicillanique hydraté

On hydrogène une solution filtrée de 15,3 g de 1,1-dioxyde d'acide 6 β -benzyloxycarbonylaminopénicillanique et 4 g d'hydrogencarbonate de potassium dans 160 ml d'eau sur 5 g de BaSO₄ palladié à 10 % pendant 4 h sous une pression légèrement élevée. Après filtra- 35 tion et extraction par 100 ml d'éther éthylique, on ajuste la solution aqueuse glacée à pH 2,5. On sépare par filtration le précipité ainsi formé, on le lave à l'eau et on le sèche à l'air. La recristallisation

dans le mélange diméthylformamide-eau donne le monohydrate pur ;
F 199 - 200°C (décomposition) $[\alpha]_D^{20} = + 252,9^\circ$ (c=1, diméthylformamide).

Préparation 12

5 1,1-dioxopénicillanate de chlorométhyle

A un mélange de 2,7 g (10 millimoles) de 1,1-dioxopénicillanate de potassium, 6,0 g (60 millimoles) d'hydrogencarbonate de potassium et 0,34 g (1 millimole) d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dans 10 ml d'eau et 15 ml de dichlorométhane, on ajoute 1,5 ml de chlorosulfate de chlorométhyle. Après agitation pendant 1 h à 30°C, on filtre le mélange et on sépare la couche organique et on sèche sur sulfate de sodium. Après dilution par 25 ml de propanol-2, on concentre la solution à environ 10 ml sous vide et on la laisse reposer à 5°C pendant 1 h. On sépare les cristaux par filtration, on les lave au propanol-2 froid et on sèche sous vide pour donner le composé recherché sous forme de cristaux incolores F 94 - 96°C.

Préparation 13

20 1,1-dioxopénicillanate de 1-chloroéthyle

A un mélange de 40,7 g (0,15 mole) de 1,1-dioxopénicillanate de potassium, 25,5 g (0,15 mole) de nitrate d'argent et 7,5 g d'oxyde d'argent dans 750 ml d'acétonitrile, on ajoute 42 ml de 1-chloro-1-iodoéthane. Après agitation pendant 48 h à la température ambiante, on sépare les sels d'argent par filtration et on amène le filtrat à sécher sous vide. On dissout le résidu dans 200 ml d'acétate d'éthyle et on lave la solution par le chlorure de sodium aqueux saturé, on filtre, on sèche et on évapore sous vide. La chromatographie du résidu sur gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 3:2), on donne le composé recherché sous forme d'un mélange cristallisé des deux diastéréomères, F 130 - 132°C.

Préparation 14

30 1,1-dioxopénicillanate de 1-iodoéthyle

A une solution de 30 g (environ 0,1 mole) de 1,1-dioxopénicillanate de 1-chloroéthyle dans 100 ml d'acétone, on ajoute 30 g (0,2 mole) d'iodure de sodium et on agite le mélange à la température ambiante pendant 3 jours. On ajoute du thiosulfate de sodium aqueux et on élimine l'acétone sous vide. On dissout l'huile

- séparée dans l'acétate d'éthyle et on lave la solution par l'eau, on sèche et on évapore sous vide. On chromatographie l'huile résiduelle sur gel de silice (hexane-acétate d'éthyle, 3:1) pour obtenir un mélange (P 134 - 136°C) des esters diastéréomères de 1-iodoéthyle et de 1-chloroéthyle, contenant 40 % du composé iodo, d'après la
- 5 détermination de l'iode par microanalyse.

Préparation 15

6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle

- A une solution agitée de 0,96 g (3 millimoles) de
- 10 6 β -bromopénicillanate de potassium et 1,80 g (18 millimoles) de bicarbonate de potassium dans 9 ml d'eau et 9 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute 0,10 g (0,3 millimole) d'hydrogénosulfate de tétrabutyl-ammonium, puis 0,45 ml (4,5 millimoles) de chlorosulfonate de chlorométhyle et on agite le mélange à la température ambiante pendant
- 15 1 h 30 min. On sépare la phase organique et on réextrait la phase aqueuse par 9 ml d'acétate d'éthyle. On lave les extraits organiques combinés avec 2 x 5 ml d'eau, on sèche et on concentre à environ 5 ml sous pression réduite. On soumet le concentré à la chromatographie sur colonne sèche sur gel de silice (éther de pétrole-acétate
- 20 d'éthyle 9:1) pour donner le 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle pur sous forme d'une huile presque incolore.

- Le spectre de RMN (CDCl_3) donne des signaux à
- δ = 1,54 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,70 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 4,54 (s, 1H ; 3-H) ; 5,35 et 5,59 (2d, J=4Hz, 2H ; 5-H et 6-H) ; et 5,77 (ABq, J=5Hz, 2H ;
- 25 OCH_2Cl) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

Préparation 16

6 β -bromopénicillanate d'iodométhyle

- A une solution de 0,82 g (2,5 millimoles) de 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle dans 5 ml d'acétone, on ajoute 0,75 g
- 30 (5,0 millimoles) d'iodure de sodium solide et après protection contre la lumière, on agite le mélange à la température ambiante pendant 24 h. On sépare par filtration le chlorure de sodium précipité, on le lave avec 2 x 1 ml d'acétone et on évapore le filtrat sous vide pour obtenir un résidu huileux que l'on redissout dans 20 ml d'acétate
- 35 d'éthyle. On lave la solution résultante avec 2 x 10 ml d'eau, on sèche sur MgSO_4 et après concentration à environ 5 ml sous pression réduite, on chromatographie sur une colonne de gel de silice en

utilisant un mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle 9:1 comme éluant. On réunit et on évapore sous vide les fractions contenant le composé recherché pur, révélé par chromatographie sur couche mince (TLC), pour obtenir le 6 β -bromopénicillanate d'iodométhyle sous forme d'une huile légèrement jaunâtre.

Le spectre de RMN présente des signaux à

δ = 1,55 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 1,69 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 4,50 (s, 1H ; 3-H) ; 5,34 et 5,57 (2d, J=4Hz, 2H ; 5-H et 6-H) ; et 5,97 (ABq, J=5Hz, 2H ; OCH₂I) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

10 Préparation 17

1,1-dioxo-6 β -(2,6-diméthoxybenzamido)pénicillanate de chlorométhyle

On ajoute 1,8 ml (18 millimoles) de chlorosulfate de chlorométhyle en 20 min à la température ambiante à un mélange de 6,2 g (15 millimoles) d'acide 1,1-dioxo-6 β -(2,6-diméthoxybenzamido)pénicillanique (méthicillinesulfone), 8,7 g (87 millimoles) d'hydrogénocarbonate de potassium, et 0,51 g (1,5 millimole) d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dans 15 ml d'eau et 15 ml de dichlorométhane.

Après agitation pendant encore 15 min, on sépare la phase organique, on sèche et on évapore sous vide pour obtenir une huile qui cristallise dans l'éthanol à 96 % en donnant des cristaux incolores F 142 - 143°C (décomposition). Deux recristallisations dans le mélange acétone-eau donnent l'échantillon analytique F 154 - 155°C (décomposition) ; $[\alpha]_D^{20}$ = + 195° (c=1, CHCl₃).

25 Préparation 18

1,1-dioxo-6 β -(2,6-diméthoxybenzamido)pénicillanate d'iodométhyle

On ajoute 3 g (20 millimoles) d'iodure de sodium à une solution de 2,31 g (5 millimoles) de 1,1-dioxo-6 β -(2,6-diméthoxybenzamido)pénicillanate de chlorométhyle dans 10 ml d'acétone et on agite le mélange pendant une nuit à la température ambiante. L'addition d'eau précipite le composé recherché sous forme de cristaux que l'on recueille par filtration et on sèche sous vide ; F 153 - 156°C (décomposition).

On dissout le produit dans un mélange d'acétone et d'éthanol à 96 %, on élimine l'acétone sous vide et le composé recherché cristallise. En répétant ce mode opératoire, on élève le

point de fusion à 169 - 170°C (décomposition) ; $[\alpha]_D^{20} = + 197^\circ$
(c=1, CHCl_3).

Préparation 19

1,1-dioxo-6 α -chloropénicillanate de chlorométhyle

- 5 En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 15, le 6 β -bromopénicillanate de potassium par le 1,1-dioxo-6 α -chloropénicillanate de potassium, on obtient le composé recherché sous forme de cristaux incolores dans le mélange éther-éther isopropylique ; F 111 - 113°C ; $[\alpha]_D^{20} = + 210^\circ$ (c=0,5, CHCl_3).

10 Préparation 20

1,1-dioxo-6 α -chloropénicillanate d'iodométhyle

- En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 16, le 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle par le 1,1-dioxo-6 α -chloropénicillanate de chlorométhyle, on obtient le composé recherché sous forme d'une mousse incolore.

Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des signaux à $\delta = 1,49$ (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,62 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 4,41 (s, 1H ; 3-H) ; 4,66 et 5,16 (2d, J=1,5 Hz, 2H ; 5-H et 6-H) ; et 6,01 (ABq, J=5 Hz, 2H ; OCH_2I) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

20 Préparation 21

1,1-dioxo-6 α -bromopénicillanate de chlorométhyle

- En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 15, le 6 β -bromopénicillanate de potassium par le 1,1-dioxo-6 α -bromopénicillanate de potassium, on obtient le composé recherché sous forme de cristaux incolores dans le mélange éther-éther isopropylique ; F 92 - 93°C ; $[\alpha]_D^{20} = + 185^\circ$ (c=0,5, CHCl_3).

Préparation 22

1,1-dioxo-6 α -bromopénicillanate d'iodométhyle

- En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 16, le 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle par le 1,1-dioxo-6 α -bromopénicillanate de chlorométhyle, on obtient le composé recherché sous forme d'une mousse incolore qui ne cristallise pas.

- Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des signaux à $\delta = 1,49$ (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,63 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 4,41 (s, 1H ; 3-H) ; 4,70 et 5,16 (2d, J=1,5 Hz, 2H ; 5-H et 6-H) ; et 6,01 (ABq, J=5 Hz, 2H ; OCH_2I) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

Préparation 236 β -iodopénicillanate de chlorométhyle

En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 15, le 6 β -bromopénicillanate de potassium par le 6 β -iodopénicillanate de potassium, on obtient le composé recherché sous forme d'une huile légèrement jaunâtre.

Le spectre de RMN (CDCl₃) présente des signaux à δ = 1,52 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 1,71 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 4,55 (s, 1H ; 3-H) ; 5,40 et 5,63 (2d, J=3,5 Hz, 2H ; 5-H et 6-H) ; et 5,78 (ABq, J=5,5 Hz, 2H ; OCH₂Cl) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

Préparation 246 β -iodopénicillanate d'iodométhyle

En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 16, le 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle par le 6 β -iodopénicillanate de chlorométhyle, on obtient le composé recherché sous forme d'une huile jaunâtre.

Le spectre de RMN (CDCl₃) présente des signaux à δ = 1,53 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 1,70 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 4,53 (s, 1H ; 3-H) ; 5,39 et 5,61 (2d, J=3,5 Hz, 2H ; 5-H et 6-H) ; et 6,00 (ABq, J=5,5 Hz, 2H ; OCH₂I) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

Préparation 256 β -chloropénicillanate de chlorométhyle

En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 15, le 6 β -bromopénicillanate de potassium par le 6 β -chloropénicillanate de potassium, on obtient le composé recherché sous forme d'une huile incolore.

Le spectre de RMN (CDCl₃) présente des signaux à δ = 1,53 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 1,69 (s, 3H ; 2-CH₃) ; 4,54 (s, 1H ; 3-H) ; 5,24 et 5,62 (2d, J=4 Hz, 2H ; 5-H et 6-H) ; et 5,80 (ABq, J=5 Hz, 2H ; OCH₂Cl) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

Préparation 266 β -chloropénicillanate d'iodométhyle

En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 16, le 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle par le 6 β -chloropénicillanate de chlorométhyle, on obtient le composé recherché sous forme d'une huile légèrement jaunâtre.

Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des signaux à $\delta = 1,52$ (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,69 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 4,52 (s, 1H ; 3-H) ; 5,22 et 5,58 (2d, $J=4$ Hz, 2H ; 5-H et 6-H) ; et 5,99 (ABq, $J=5$ Hz, 2H ; OCH_2I) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

5 Préparation 27

6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle

A. 6,6-dibromopénicillanate de chlorométhyle

En remplaçant dans le mode opératoire de la préparation 15, le 6 β -bromopénicillanate de potassium par le 6,6-dibromopénicillanate de potassium, on obtient le composé recherché sous forme d'une huile légèrement jaunâtre qui cristallise dans le mélange éther-éther isopropylique ; F 105 - 107°C ; $[\alpha]_D^{20} = +206^\circ$ ($c=0,5$, CHCl_3).

Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des signaux à $\delta = 1,54$ (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,66 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 4,60 (s, 1H ; 3-H) ; 5,80 (ABq, $J=5$ Hz, 2H ; OCH_2Cl) ; et 5,83 (s, 1H ; 5-H) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon interne.

B. 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle

A une solution agitée de 1,63 g (4 millimoles) de 6,6-dibromopénicillanate de chlorométhyle dans 40 ml de benzène sec, on ajoute sous atmosphère d'azote à 0°C, 1,16 g (4 millimoles) d'hydruure de tri-n-butylétain. Après agitation à la température ambiante pendant 18 h, on évapore le mélange sous vide. On purifie l'huile résiduelle par chromatographie sur colonne sèche de gel de silice (éther de pétrole-acétate d'éthyle, 85:15) pour obtenir le 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle pur sous forme d'une huile légèrement jaunâtre.

Le spectre de RMN du produit est identique à celui du composé décrit dans la préparation 15.

Préparation 28

30 1,1-dioxopénicillanate de bromométhyle

A une solution de 1,0 g de bromure de sodium dans 10 ml de N,N-diméthylformamide, on ajoute 0,28 g (1 millimole) de 1,1-dioxopénicillanate de chlorométhyle et on agite le mélange à la température ambiante pendant 20 h. Après dilution par 50 ml d'acétate d'éthyle, on lave le mélange par 4 x 10 ml d'eau, on sèche et on évapore sous vide. On purifie le résidu par chromatographie sur

colonne de gel de silice pour donner le composé recherché sous forme d'une huile jaunâtre.

Le spectre de RMN (CDCl_3) présente des signaux à $\delta = 1,49$ (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,64 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 3,52 (m, 2H ; 6-H) ; 4,47 (s, 1H ; 3-H) ; 4,75 (m, 1H ; 5-H) ; et 5,98 (ABq, $J=4,5$ Hz, 2H ; OCH_2Br) ppm. On utilise le TMS comme étalon interne.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toute-fois en limiter la portée.

Exemple 1

10 Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]-pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle

A une solution de 1,87 g (5 millimoles) de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de chlorométhyle dans 25 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,36 g (5 millimoles) de 15 1,1-dioxyde de pénicillanate de potassium et on agite le mélange à la température ambiante pendant 48 h. On ajoute 75 ml d'acétate d'éthyle et on lave le mélange avec 4 x 25 ml d'eau pour éliminer le diméthylformamide. On sèche la phase organique restante et on la décolore en agitant avec du charbon de bois. Après séparation du charbon de bois 20 par filtration et concentration du filtrat à environ 30 ml, on ajoute 25 ml d'eau et on ajuste le pH apparent du mélange à 2,6 par addition d'acide chlorhydrique 4 N en agitant. On sépare la phase aqueuse et on la lyophilise pour donner le composé recherché sous forme d'une poudre amorphe.

25 Le spectre de RMN (D_2O) présente des signaux à $\delta = 1,48$ et 1,55 (2s, 6H ; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 1,60 et 1,72 (2s, 6H ; $\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 1,68 (b, 8H ; $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$) ; 3,65 (m, 6H ; CH_2NCH_2 , 6 α -H et 6 β -H) ; 4,68 (s, 1H ; 3-H) ; 4,75 (s, 1H ; 3-H) ; 5,08 (dd, $J^1=4$ Hz, $J^2=2$ Hz, 1H ; 5-H) ; 5,56 (d, $J=4$ Hz, 1H ; 6-H) ; 5,68 (d, $J=4$ Hz, 1H ; 5-H) ; 30 6,02 (s, 2H ; OCH_2O) ; et 8,03 (s, 1H ; N-CH=N) ppm. On utilise le tétraméthylsilane comme étalon externe.

A une solution de 0,5 g du produit ci-dessus dans 1,5 ml de méthanol, on ajoute de l'isopropanol jusqu'à formation d'un trouble et on amorce la cristallisation par grattage de la paroi. Après repos 35 au réfrigérateur pendant 24 h, on sépare les cristaux par filtration, on les lave à l'isopropanol et on sèche sous vide pour donner le

composé recherché sous forme d'un produit cristallisé incolore ayant un point de fusion mal défini (décomposition lente au-dessus de 120°C.

Le spectre IR (KBr) présente des bandes à $\nu = 1690$ et 1790 (large) cm^{-1} .

5 Exemple 2

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle

On ajoute 1,41 g (5 millimoles) de 1,1-dioxyde de pénicillanate de chlorométhyle à une solution de 1,63 g (5 millimoles) d'acide 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanique et 0,7 ml (5 millimoles) de triéthylamine dans 25 ml de diméthylformamide et on agite le mélange à la température ambiante pendant 16 h. Après dilution avec 75 ml d'acétate d'éthyle, on lave le mélange par 4 x 20 ml d'eau et on sèche la phase organique restante et on la décolore par le charbon de bois. On sépare le charbon par filtration et on ajoute au filtrat, 35 ml d'eau. On ajuste le pH apparent du mélange à 2,8 par addition d'acide chlorhydrique 2 N en agitant. On sépare la phase aqueuse et on la lyophilise pour donner un composé amorphe identique à celui obtenu à l'exemple 1.

20 Exemples 3 à 11

En remplaçant dans le mode opératoire de l'exemple 2, l'acide 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanique par les acides amidinopénicillaniques énumérés dans le tableau III ci-après, on obtient les composés correspondants de formule I.

25 Exemple 12

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1-(1,1-dioxopénicillanoyloxy)éthyle

En remplaçant dans le mode opératoire de l'exemple 2, le 1,1-dioxyde de pénicillanate de chlorométhyle par le 1,1-dioxyde de pénicillanate de 1-chloroéthyle, on obtient le chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1-(1,1-dioxopénicillanoyloxy)éthyle sous forme d'une mousse incolore.

Exemple 13

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle

A un mélange refroidi de 5,85 g (18 millimoles) d'acide 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanique et

6,12 g (18 millimoles) d'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium dans 35 ml de dichlorométhane et 35 ml d'eau, on ajoute en agitant, 18 ml d'hydroxyde de sodium aqueux 2 N. On sépare la couche organique, on réextrait la phase aqueuse par 15 ml de dichlorométhane et on sèche sur $MgSO_4$, les extraits organiques réunis et on évapore sous vide. On dissout l'huile incolore ainsi obtenue dans 100 ml d'acétate d'éthyle et on concentre sous pression réduite la solution résultante à environ la moitié de son volume. On ajoute au concentré en une portion une solution de 5,6 g (15 millimoles) de 1,1-dioxyde de pénicillanate d'iodométhyle et on agite le mélange à la température ambiante pendant 10 min. On sépare par filtration l'iodure de tétrabutylammonium précipité, on ajoute au filtrat 75 ml d'eau et on ajuste le pH apparent du mélange agité à 3,0 par l'acide chlorhydrique 1 N à 5°C. On sépare la phase aqueuse et on la recouvre de 50 ml d'acétate d'éthyle et on ajuste le pH à 7,2 par addition d'hydrogencarbonate de sodium aqueux 0,5 M en agitant. Après séparation de la couche organique, on ajoute 50 ml d'eau et on ajuste le mélange agité à pH 3,0 par l'acide chlorhydrique 1 N. On sépare la phase aqueuse et on la sèche par congélation pour donner le composé recherché sous forme d'une poudre amorphe incolore.

On dilue une solution de 5 g du produit ci-dessus dans 15 ml d'éthanol par environ 20 ml d'isopropanol jusqu'à apparition d'un trouble et on l'ensemence. Après agitation à la température ambiante pendant environ 1 h, il s'est formé un précipité cristallin lourd. On dilue progressivement le mélange par 40 ml d'isopropanol et on le maintient à 5°C pendant 3 h. On sépare le précipité par filtration, on le lave à l'isopropanol puis à l'éther et on sèche sous vide pour donner le chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle sous forme de cristaux incolores ayant un point de fusion mal défini (décomposition lente au-dessus de 120°C), identique au produit décrit à l'exemple 1.

Exemple 14

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de clavulanoyloxyméthyle

En remplaçant dans le procédé de l'exemple 1 le 1,1-dioxyde de pénicillanate de potassium par le clavulanate de

sodium et en réduisant la durée de réaction à 16 h, on obtient le composé recherché sous forme d'une mousse jaune.

Exemple 15

5 Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxo-6 α -chloropénicillanoyloxyméthyle

En suivant le mode opératoire de l'exemple 2, mais en remplaçant le 1,1-dioxyde de pénicillanate de chlorométhyle par le 1,1-dioxyde de 6 α -chloropénicillanate de chlorométhyle, on obtient le composé recherché sous forme d'une poudre jaunâtre.

10 Exemple 16

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 6 β -bromopénicillanoyloxyméthyle

15 En remplaçant dans le mode opératoire de l'exemple 2 le 1,1-dioxyde de pénicillanate de chlorométhyle par le 6 β -bromopénicillanate de chlorométhyle, on obtient le composé recherché sous forme d'une poudre amorphe.

Exemple 17

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1(2H)-azocine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle

20 En suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 13 et en remplaçant l'acide 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanique par l'acide 6-[(hexahydro-1-(2H)-azocine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanique, on obtient le composé recherché sous forme d'une poudre lyophilisée incolore.

25 Le spectre de RMN (CD_3OD , avec le TMS comme étalon interne) présente des pics à δ = 1,46 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,57 (s, 6H ; 2- CH_3) ; 1,74 (s, 3H ; 2- CH_3) ; 1,5-2,0 (m, 1OH ; $(CH_2)_5$) ; 3,2-3,8 (m, 6H ; $(CH_2)_2N$, 6 α -H et 6 β -H) ; 4,48 (s, 1H ; 3-H) ; 4,63 (s, 1H ; 3-H) ; 4,93 (m, 1H, 5-H) ; 5,53 (d, J=4 Hz, 1H ; 6-H) ; 5,63 (d, J=4 Hz, 1H, 5-H) ; 5,97 (s, 2H ; OCH_2O) ; et 8,18 (s, 1H ; N-CH=N) ppm.

Exemple 18

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1-(1,1-dioxopénicillanoyloxy)éthyle

35 A une solution de 4,53 g (8 millimoles) de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de tétrabutyl-

- ammonium dans 40 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute une solution de 8,13 g (pureté 38 %, correspondant à 3,09 g = 8 millimoles) de 1,1-dioxopénicillanate de 1-iodoéthyle dans 25 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation pendant 5 min à la température ambiante, on sépare
- 5 par filtration l'iodure de tétrabutylammonium précipité et on le lave par l'acétate d'éthyle. On transfère le composé recherché du filtrat dans 40 ml d'une phase aqueuse avec l'acide chlorhydrique N (pH 3,0, à 5°C) et de la phase aqueuse dans 40 ml d'une phase organique (acétate d'éthyle) avec l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux
- 10 (pH 7,0 à 5°C). On lave la phase organique par l'eau et on transfère à nouveau le composé recherché dans une phase aqueuse comme décrit ci-dessus. Le séchage par congélation de la phase aqueuse donne le composé recherché sous forme d'un solide incolore.

Le spectre de RMN (D_2O) présente des pics à

- 15 $\delta = 1,50(s) ; 1,56(s), 1,61(s) ; 1,66(d, J=7) ; 1,73(s) ; 1,5-2,0(m) ; 3,20-3,85(m) ; 4,61(s) ; 4,75(s) ; 5,10(m) ; 5,53(d, J=4) ; 5,68(d, J=4) ; 7,05(q, J=7) ;$ et $8,03(s)$.

Exemple 19

- 20 Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxo-6-(2,6-diméthoxybenzamido)pénicillanoyloxy-méthyle

- On ajoute 0,7 g (2 millimoles) de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de sodium à une solution glacée de 1,11 g (2 millimoles) de 1,1-dioxo-6-(2,6-diméthoxybenzamido)pénicillanate d'iodométhyle dans 10 ml de diméthylformamide.
- 25 Après agitation pendant 30 min à la température ambiante, on dilue le mélange par 40 ml d'acétate d'éthyle et on lave par 4 x 10 ml d'eau.

- On agite la phase organique avec de l'eau en ajoutant de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 3. On sèche par congélation la phase aqueuse pour donner le composé recherché sous forme d'une poudre incolore.
- 30

- Le spectre de RMN (CD_3OD , avec le TMS comme étalon interne présente des signaux à $\delta = 1,47 (s, 3H ; 2-CH_3) ; 1,58 (s, 6H ; 2-CH_3) ; 1,76 (s, 3H ; 2-CH_3) ; 1,25-2,25 (m, 8H ; (CH_2)_4) ; 3,5-4,0 (m, 4H ; (CH_2)_2N) ; 3,83 (s, 6H ; OCH_3) ; 4,67 (s, 1H ; 3-H) ; 4,70 (s, 1H ; 3-H) ; 5,29 (d, J=4 Hz, 1H ; 5-H) ; 5,5-5,8 (m, 2H ; 5-H$ et
- 35

6-H) ; 6,03 (m, 2H ; OCH_2O) ; 6,26 (d, $J=4$ Hz, 1H ; 6-H) ; 6,71 (d, 2H ; 3-H et 5-H aromatiques) ; 7,41 (t, 1H ; 4-H aromatique ; et 8,21 (s, 1H, N-CH=N) ppm.

Exemple 20

5 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de clavulanoyloxyméthyle

On ajoute 0,1 g (0,5 millimole) de clavulanate de lithium à une solution de 0,23 g (0,5 millimole) de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate d'iodométhyle dans 3 ml d'hexaméthylphosphotriamide. Après agitation pendant 90 min à la température ambiante, on dilue par 20 ml d'acétate d'éthyle et on lave avec 4 x 10 ml d'eau. On agite la phase organique avec 20 ml d'eau en ajoutant de l'acide chlorhydrique jusqu'à pH 3. On sépare la phase aqueuse et on l'agite avec 10 ml d'acétate d'éthyle en ajoutant du bicarbonate de sodium aqueux jusqu'à pH 7. On sèche la phase organique et on l'évapore pour donner une huile que l'on purifie par chromatographie sur 8 g de "Sephadex LH-20". On isole le composé recherché sous forme d'une huile incolore.

Le spectre de RMN (CDCl_3 , avec le TMS comme étalon interne présente des signaux à $\delta = 1,49$ (s, 3H ; 2-CH_3) ; 1,65 (s, 3H ; 2-CH_3) ; 1,4-2,0 (m, 8H ; $(\text{CH}_2)_4$) ; 3,11(d, $J=17$ Hz, 1H ; $6\beta\text{-H}$) ; 3,48(dd, $J=17$ Hz, $J=3$ Hz, 1H ; $6\alpha\text{-H}$) ; 3,3-3,6(m, 4H ; $(\text{CH}_2)_2\text{N}$) ; 4,22(d, $J=7$ Hz, 2H ; CH_2OH) ; 4,41(s, 1H ; 3-H) ; 4,91 (t, $J=7$ H, 1H, C=CH) ; 5,08(s, 1H ; 3-H) ; 5,18(d, $J=4$ Hz, 1H ; 6-H) ; 5,51(d, $J=4$ Hz, 1H ; 5-H) ; 5,68(d, $J=3$ Hz, 1H ; 5-H) ; 5,87 (m, 2H ; $\text{O-CH}_2\text{O}$) ; et 7,60(s, 1H ; N-CH=N) ppm.

Exemple 21

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 6 β -bromopénicillanoyloxyméthyle

On ajoute 535 g (1,68 millimole) de 6 β -bromopénicillanate de potassium à une solution de 6,52 mg (1,40 millimole) de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate d'iodométhyle dans 15 ml de diméthylformamide. Après agitation pendant 30 min à la température ambiante, on dilue le mélange par 60 ml d'acétate d'éthyle et on lave avec 4 x 15 ml d'eau. On sépare la phase organique et on la concentre sous vide jusqu'à environ 20 ml. On ajoute au concentré, 15 ml d'eau et on ajuste le pH apparent du

mélange agité à 3 par addition d'acide chlorhydrique 0,5 N. On sépare la phase aqueuse et on la sèche par congélation pour donner le composé recherché sous forme d'une mousse incolore.

Le spectre de RMN (D_2O) présente des signaux à

- 5 $\delta = 1,48$ (s, 3H ; 2- $\underline{CH_3}$) ; 1,51 (s, 3H ; 2- $\underline{CH_3}$) ; 1,62 (s, 3H ; 2- $\underline{CH_3}$) ; 1,68 (s, 3H ; 2- $\underline{CH_3}$) ; 1,4-2,0 (m, 8H ; $(\underline{CH_2})_4$) ; 347-375 (m, 4H ; $(\underline{CH_2})_2N$) ; 4,71 (s, 1H ; 3- $\underline{H}$) ; 4,76 (s, 1H ; 3- $\underline{H}$) ; 5,46, 5,59, 5,62, et 5,66 (4d, J=4 Hz, 8H ; 5- $\underline{H}$ et 6- $\underline{H}$) ; 5,93 (s, 2H ; OCH_2O) ; et 7,97 (s, 1H ; N- $\underline{CH=N}$) ppm.

10 Exemple 22

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 6 β -iodopénicillanoyloxyméthyle

En suivant le mode opératoire décrit à l'exemple 21, mais en remplaçant le 6 β -bromopénicillanate par le 6 α -iodopénicillanate de potassium, on obtient le composé recherché sous forme d'une poudre incolore.

- 15

Le spectre IR (KBr) présente de fortes bandes à 1780 et 1680 cm^{-1} .

Exemple 23

- 20 Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle

A. 6 β -aminopénicillanate de tétrabutylammonium

- A un mélange glacé agité de 4,32 g (20 millimoles) d'acide 6 β -aminopénicillanique, 6,8 g (20 millimoles) d'hydrogéné-sulfate de tétrabutylammonium, 50 ml de dichlorométhane et 20 ml d'eau, on ajoute lentement une solution de 1,60 g (40 millimoles) d'hydroxyde de sodium dans 3,5 ml d'eau. On sépare la couche organique et on extrait la couche aqueuse par 2 x 25 ml de dichlorométhane. On sèche les couches organiques réunies et on évapore sous vide pour obtenir le composé recherché sous forme d'une huile visqueuse.
- 25
- 30

Le spectre IR ($CHCl_3$) présente de fortes bandes à 1760 et 1610 cm^{-1} .

- B. Chlorhydrate de 6 β -aminopénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle
- 35

A une solution de 5,1 g (11 millimoles) de 6 β -aminopénicillanate de tétrabutylammonium dans 25 ml d'acétate d'éthyle,

on ajoute une solution de 3,73 g (10 millimoles) de 1,1-dioxyde de pénicillanate d'iodométhyle dans 25 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation pendant 15 min à la température ambiante, on sépare le précipité par filtration et on évapore le filtrat sous vide. On

- 5 purifie le résidu par chromatographie sur colonne de "Sephadex LH 20" en utilisant un mélange chloroforme-hexane 65:35 comme éluant. On dissout le produit purifié dans 25 ml d'acétate d'éthyle, on ajoute 25 ml d'eau et on ajuste le mélange à pH 2,0 par addition d'acide chlorhydrique 2 N.

- 10 On sépare la phase aqueuse et on la sèche par congélation pour obtenir le composé recherché sous forme d'une poudre incolore.

Le spectre de RMN (D_2O) présente des signaux à

- 15 $\delta = 1,52$ (s, 3H ; 2- $\underline{CH_3}$) ; 1,60 (s, 3H ; 2- $\underline{CH_3}$) ; 1,65 (s, 3H ; 2- $\underline{CH_3}$) ; 1,76 (s, 3H ; 2- $\underline{CH_3}$) ; 3,52-3,8 (s, 2H ; 6- $\underline{H}$) ; 4,78 (s, 1H ; 3- $\underline{H}$) ; 4,90 (s, 1H ; 3- $\underline{H}$) ; 5,05-5,25 (m, 1H ; 5- $\underline{H}$) ; 5,20 (d, J=4 Hz, 1H ; 6- $\underline{H}$) ; 5,78 (d, J=4 Hz, 1H ; 5- $\underline{H}$) ; et 6,08 (s large, 2H ; $\underline{CH_2O}$) ppm. On utilise le TMS comme étalon externe.

C. 6 β -aminopénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxy-

- 20 méthyle

On dissout le chlorhydrate obtenu selon l'exemple 23 B dans l'eau et on refroidit au bain de glace. On ajoute de l'acétate d'éthyle et on ajoute de l'hydrogénocarbonate de sodium aqueux saturé en agitant jusqu'à ce que le pH de la phase aqueuse soit d'environ 7.

- 25 On sépare la phase organique, on la sèche et on l'évapore sous vide, ce qui laisse le composé recherché sous forme d'une huile jaune.

D. Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle

A une solution glacée de 1,43 g de 1-thioformyl-

- 30 hexaméthylèneimine dans 20 ml de dichlorométhane sec, on ajoute 1,90 g de tétrafluoroborate de triéthylxonium. On agite la solution pendant une demi-heure à la température ambiante et on refroidit à nouveau au bain de glace. On ajoute une solution glacée de 4,15 g de 6 β -aminopénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle et 35 1,80 ml de N,N-diisopropyléthylamine dans 20 ml de dichlorométhane et on concentre lentement le mélange de réaction sous vide à environ 0°C. Après environ 3 h, tout le solvant est évaporé. On extrait le résidu par 3 x 100 ml d'éther éthylique et on sèche l'extrait étheré

- et on le traite par le charbon de bois. On ajoute 100 ml d'eau, on ajuste le pH apparent à 2,5 par addition d'acide chlorhydrique 2N et on sèche par congélation la phase aqueuse pour donner le composé recherché sous forme d'une poudre amorphe. Celle-ci est identique au composé décrit à l'exemple 1.

Exemple 24

Chlorhydrate de 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle

- A une solution de 4,15 g de 6 β -aminopénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle et 3,2 ml de triéthylamine dans 25 ml de chloroforme sec exempt d'alcool, on ajoute goutte à goutte 2,0 g de chlorure de 1-chlorométhylènehexaméthylèneiminium dans 10 ml de chloroforme sec exempt d'alcool à une température d'environ - 20°C. Après repos pendant 30 min à - 20°C, on élève la température à 0°C en 15 min. On évapore la solution sous vide. On agite le résidu avec 150 ml d'éther éthylique et on sépare par filtration le chlorhydrate de triéthylamine indissous. On ajoute 50 ml d'eau et on ajuste le pH apparent du mélange à 2,5 par addition d'acide chlorhydrique 2 N. On sépare la phase aqueuse et on la sèche par congélation pour donner le composé recherché sous forme d'une poudre amorphe. Celle-ci est identique au composé décrit à l'exemple 1.

- Il est entendu que l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation préférés décrits ci-dessus à titre d'illustration et que l'homme de l'art peut y apporter diverses modifications et divers changements sans toutefois s'écarter du cadre et de l'esprit de l'invention.

T A B L E A U I

Concentration dans le sérum et excrétion urinaire du mécilinam chez les volontaires à jeun après administration orale de

A. 100 mg de chlorhydrate de pivmécilinam en tablettes

B. 128 mg (quantité équivalente à A) en solution aqueuse

Sujet	Concentrations dans le sérum (γ/ml)										Excrétion urinaire (% de la dose)			
	Durée après l'administration (h)													
	0,25		0,5		1		2		4		0-6		0-24	
	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B	A	B
GK	<0,06	0,66	0,53	1,2	1,1	1,3	0,61	0,46	0,09	0,07	49	54	50	55
HK	<0,06	0,34	0,30	1,1	1,5	1,3	0,70	0,46	0,13	0,06	41	42	41	43
FJ	<0,06	1,1.	0,60	1,4	1,6	1,1	0,66	0,31	0,10	0,06	37	42	38	43
MM	0,14	0,43	0,68	1,3	2,0	1,3	0,98	0,38	0,13	0,06	NS †)	36	NS †)	38
IA	0,34	0,60	0,82	1,9	1,6	1,6	0,59	0,61	0,13	0,16	47	42	48	44
Moyenne	(0,10)	0,63	0,59	1,4	1,6	1,3	0,71	0,44	0,12	0,07	43	43	44	45

NS. † pas d'échantillon.

000000

T A B L E A U II

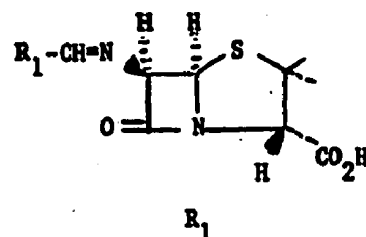
Excrétion urinaire de 0 à 6 heures du 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique chez des volontaires à jeun après administration orale de :

A. 60 mg de 1,1-dioxyde de pénicillanate de potassium (correspondant à 52 mg de l'acide) en solution aqueuse

B. 128 mg de chlorhydrate de VD-1825 (correspondant à 49,0 mg de 1,1-dioxyde d'acide pénicillanique) en solution aqueuse

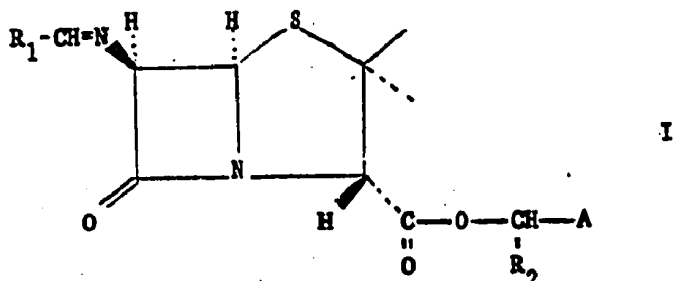
Sujet	Excrétion urinaire (% de la dose)	
	A	B
GK	2,4	78
MC	3,2	86
FJ	7,7	70
MM	5,2	79
LA	2,9	83
Moyenne	4,3	77

TABLEAU III

Exemple	Produit de départ 
3	pipéridino
4	2,6-diméthylpipéridino
5	2-méthyl-hexahydro-1H-azépine-1-yle
6	3-méthyl-hexahydro-1H-azépine-1-yle
7	4-méthyl-hexahydro-1H-azépine-1-yle
8	hexahydro-1(2H)-azocine-1-yle
9	octahydro-1H-azonine-1-yle
10	cis-3-azabicyclo[3,3,0]octyle-3
11	cis-8-azabicyclo[4,3,0]nonyle-8

REVENDICATIONS

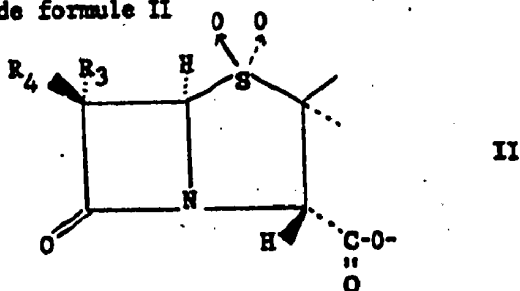
1. Nouveaux dérivés d'acide pénicillanique, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale



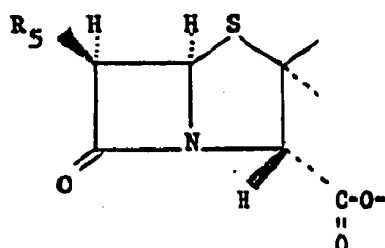
- 10 dans laquelle R_1 représente un reste azacycloalkyle ou azabicycloalkyle à 5-10 chaînons, relié par l'atome d'azote et facultativement substitué par un ou deux groupes alkyle inférieur identiques ou différents ; R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, aryle ou arylalkyle ; A représente un radical d'un inhibiteur de β -lactamase contenant un noyau β -lactame ainsi qu'un groupe carboxy, A étant relié par le groupe carboxy ; et leurs sels d'addition d'acide.
- 15

2. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils consistent en diastéréomères purs de formule I, ainsi que leurs sels et leurs mélanges, dans le cas où l'un au moins du reste R_1 et du reste ester contient un centre chiral.

- 20 3. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que A est choisi parmi
a) les radicaux de formule II

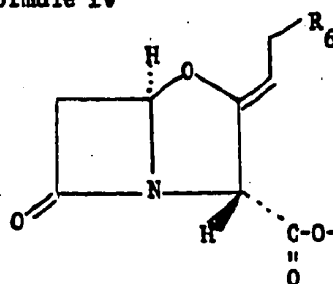


- 25 dans laquelle R_3 représente un atome d'hydrogène ou d'halogène ; R_4 est un atome d'hydrogène ou un groupe amino ou acylamino, et l'un au moins des restes R_3 et R_4 est l'hydrogène ;
- 30 b) les radicaux de formule III



III

- 5 dans laquelle R_5 représente un atome d'halogène ; et
c) les radicaux de formule IV



IV

10

dans laquelle R_6 représente un groupe hydroxy ou l'un des radicaux des dérivés connus de l'acide clavulanique ; et leurs sels d'addition d'acide.

15

4. Composés de formule I selon la revendication 3, caractérisés en ce que A représente un radical de formule II, R_3 et R_4 représentent tous deux l'hydrogène, et leurs sels d'addition d'acide.

20

5. Composés de formule I selon la revendication 4, caractérisés en ce que A représente un radical de formule III, R_5 représente un atome d'halogène, et leurs sels d'addition d'acide.

6. Composés selon la revendication 5, caractérisés en ce que R_5 représente le brome ou l'iode.

25

7. Composés de formule I selon la revendication 3, caractérisés en ce que A représente un radical de formule IV, et R_6 représente un groupe hydroxy, et leurs sels d'addition d'acide.

8. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R_1 représente un reste pipéridino, hexahydro-1H-azépine-1-yle, hexahydro-1(2H)-azocine-1-yle, octahydro-1H-azonine-1-yle, 2-méthylhexahydro-1H-azépine-1-yle, 3-méthylhexahydro-1H-azépine-1-yle, 4-méthylhexahydro-1H-azépine-1-yle, 2,6-diméthylpipéridino, cis-3-azabicyclo[3,3,0]octyle-3 ou cis-8-azabicyclo[4,3,0]nonyle-8.

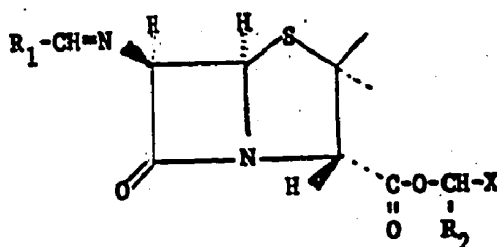
30

9. Composés selon la revendication 8, caractérisés en ce que R_1 représente un groupe hexahydro-1H-azépine-1-yle, et R_2 représente un atome d'hydrogène.

10. Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylène-amino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle, le 6-[(hexahydro-1(2H)-azocine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle, le 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylène-amino]pénicillanate de 1,1-dioxo-6-(2,6-diméthoxybenzamido)-pénicillanoyloxyméthyle, le 6[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de clavulanoyloxyméthyle, le 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1-(1,1-dioxopénicillanoyloxy)éthyle, le 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 6 β -bromopénicillanoyloxyméthyle, et le 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 6 β -iodopénicillanoyloxyméthyle, et leurs sels d'addition d'acides.

11. Procédé pour la production des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule

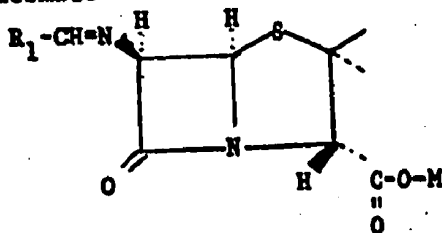
20



- 25 dans laquelle R_1 et R_2 sont tels que définis ci-dessus et X représente un reste éliminable tel qu'un atome d'halogène, avec un composé de formule A-M dans laquelle A est tel que défini ci-dessus et M est un cation.

12. Procédé pour la production des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule

30



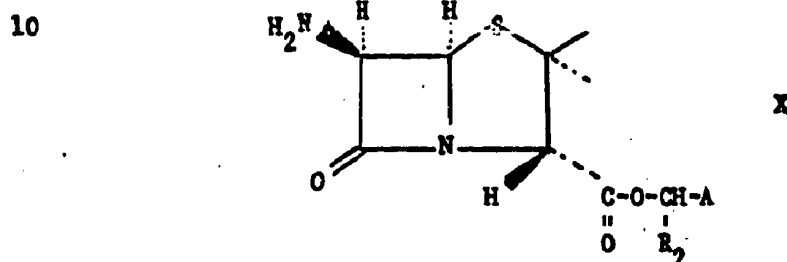
35

dans laquelle R_1 et M sont tel que définis ci-dessus, avec un composé de formule



5 dans laquelle A, R_2 et X sont tels que définis ci-dessus.

13. Procédé pour la production des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule

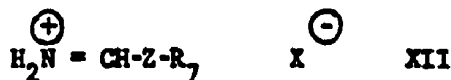


15 dans laquelle R_2 et A sont tels que définis ci-dessus, ou sont dérivés de trialkylsilyle avec un dérivé réactif d'un amide ou thioamide de formule



20 dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus, et Z représente l'oxygène ou le soufre.

14. Procédé pour la production des composés de formule I selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule X ci-dessus avec un composé de formule



25 dans laquelle X et Z sont tels que définis ci-dessus et R_7 est un radical alkyle inférieur ou benzyle, les atomes d'hydrogène du groupe 6-amino dans la formule X étant remplacés par un groupe $R_7\text{-Z-CH=}$ et sans isolement du produit de réaction, on ajoute au mélange une amine de formule $R_1\text{-H}$, dans laquelle R_1 est tel que défini ci-dessus.

30 15. Procédé selon la revendication 11 ou 12, caractérisé en ce que X représente l'iode.

16. Procédé selon la revendication 13, caractérisé en ce que

le dérivé réactif de formule XI est un chlorure d'iminium, un iminium éther, un iminium thioéther ou un acétal d'amide.

17. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 16 pour la production du 6[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylène-amino]-pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle et de ses sels d'addition d'acides, caractérisé en ce qu'on utilise les composés de départ V, VII, VIII, X, XI et XII correspondants.
18. Procédé selon l'une quelconque des revendications 11 à 14, caractérisé en outre en ce que l'on récupère le composé de formule I tel quel ou sous forme d'un sel d'addition d'acide.
19. Nouveau médicament, utile notamment comme antibiotique contre les organismes producteurs de β -lactamase, caractérisé en ce qu'il consiste en composé de formule I selon la revendication 1 et leurs sels d'addition d'acides non toxiques acceptables en pharmacie.
20. Médicaments selon la revendication 19, caractérisés en ce que A est un radical de dérivé connu de l'acide clavulanique doué d'activité inhibitrice de la β -lactamase.
21. Compositions thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent comme ingrédients actifs, au moins un médicament selon la revendication 19, en association avec des supports et agents auxiliaires acceptables en pharmacie.
22. Compositions selon la revendication 21, caractérisées en ce qu'elles contiennent 1 à 95 % de l'ingrédient actif.
23. Compositions selon la revendication 22, caractérisées en ce qu'elles contiennent en outre une pénicilline connue, le rapport entre les composés actifs étant de 1:20 à 20:1, de préférence de 1:5 à 5:1.
24. Compositions selon la revendication 19, caractérisées en ce que l'ingrédient actif est le 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle, facultativement sous forme d'un sel d'addition d'acides non toxiques acceptable en pharmacie, et la pénicilline est l'acide 6-[(D- α -amino- α -(p-hydroxyphényl)acétamido]pénicillanique.
25. Formes pharmaceutiques d'administration des compositions selon la revendication 21, notamment par voie entérale, parentérale ou locale pour le traitement des maladies infectieuses en médecine humaine ou vétérinaire

001577

26. Forme pharmaceutique selon la revendication 25, caractérisée en ce qu'elle comprend comme ingrédient actif 0,025 à 2,5 g d'un médicament selon la revendication 19, en combinaison avec un support atoxique acceptable en pharmacie.
- 5 27. Formes pharmaceutiques selon la revendication 25 pour le traitement par voie orale, caractérisée en ce qu'elles contiennent 0,05 à 1,5 g de l'ingrédient actif.
28. Formes pharmaceutiques selon la revendication 25, caractérisées en ce que l'ingrédient actif est choisi parmi le 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxo-
 10 pénicillanoyloxyméthyle, le 6-[(hexahydro-1-(2H)-azocine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de 1,1-dioxopénicillanoyloxyméthyle, le 6[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]-pénicillanate de 1,1-dioxo-6-(2,6-diméthoxybenzamido)-pénicillanoyloxyméthyle, et le
 15 6-[(hexahydro-1H-azépine-1-yl)-méthylèneamino]pénicillanate de clavulanoyloxyméthyle, et leurs sels d'addition d'acides non toxiques acceptables en pharmacie.
29. Formes pharmaceutiques selon les revendications 27 et 28, caractérisées en ce qu'elles se présentent en tablettes, pilules
 20 ou capsules.
30. Formes pharmaceutiques selon la revendication 25, caractérisées en ce que la dose journalière est de 3 à 200 mg/kg de poids corporel de l'ingrédient actif de formule I ou une quantité équivalente d'un de ses sels.

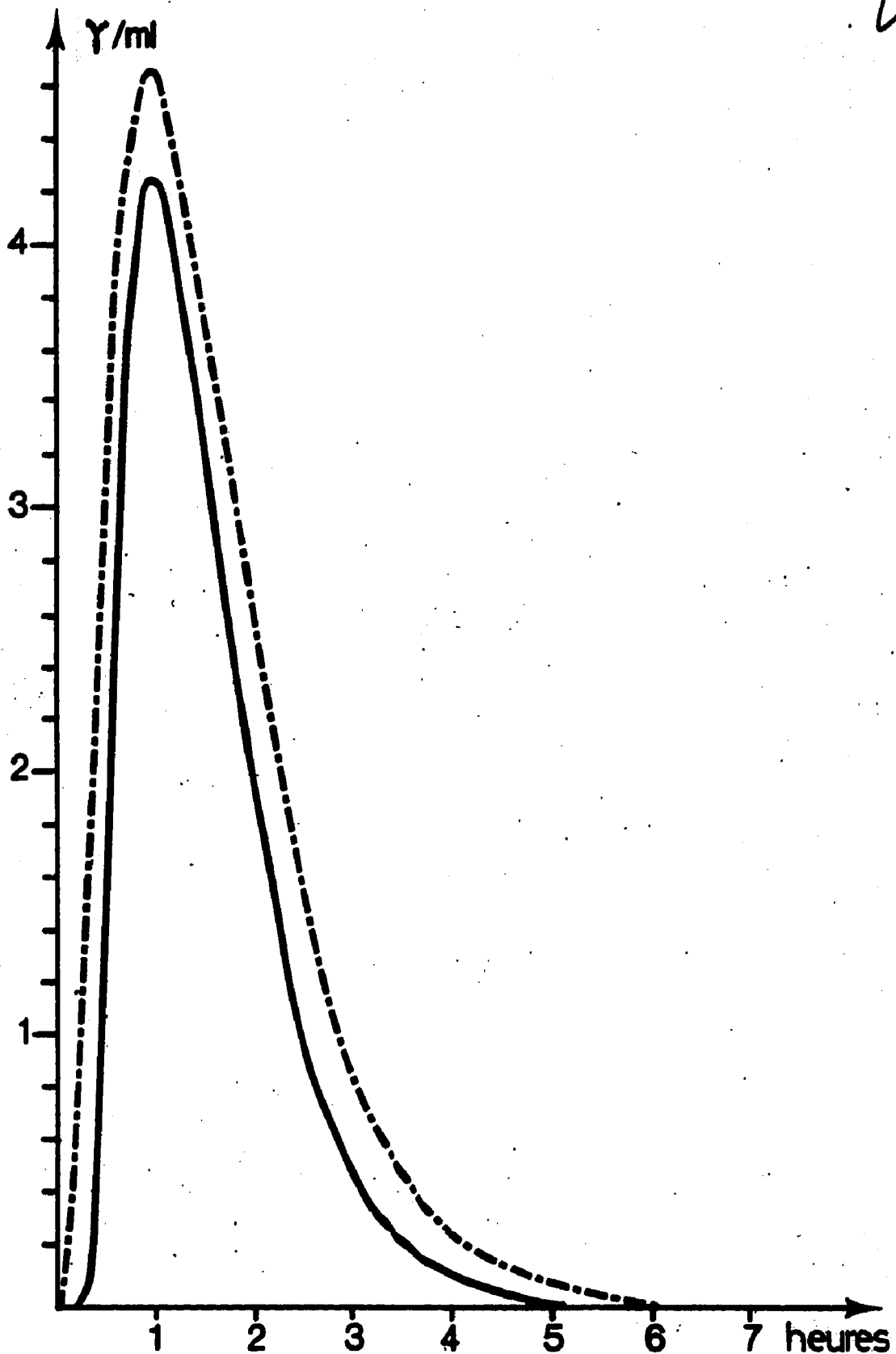
BRUXELLES, le 12 février 1980

P. Pon. de ~~LEO~~ PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/SP. Pon. du Bureau GEVERS (LÉUVENS KEMISKE FABRIK
 société anonyme Produktionsaktienelskab)

881677

LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK
 PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)

techniques



BRUXELLES, le 12 février 1980

P. Pon. de LEO PHARMACEUTICAL PRODUCTS LTD. A/S (LØVENS KEMISKE FABRIK
 PRODUKTIONSAKTIESELSKAB)

P. Pon. du Bureau GEVERS

société anonyme

[Handwritten signature]