

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

de la demande de brevet / ~~du modèle/d'utilité~~ /

En Aux ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 18 juin 1982

Du 7 juin 1983

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

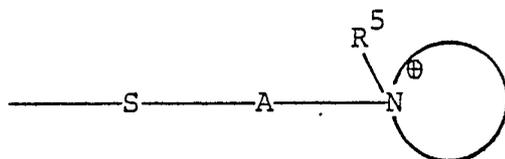
au

Luxembourg

au nom de: BRISTOL-MYERS COMPANY

pour: "Produits nouveaux de la classe des carbapenems et leur application en tant qu'antibiotiques".

La présente invention a pour objet de nouveaux antibiotiques de la classe des carbapenems dans lesquels le substituant en position 2 présente la formule:

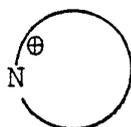


dans laquelle:

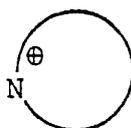
A représente un radical cyclohexylène, cyclopentylène ou alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée;

R⁵ représente soit:

- (a) un radical, éventuellement substitué, aliphatique, cycloaliphatique, cycloaliphatique-aliphatique, aryle, araliphatique, hétéroaryle, hétéroaraliphatique, hétérocyclyle ou hétérocyclaliphatique; ou
- (b) un radical phénylène divalent ou un groupe alkylène en C₁ à C₄ relié à l'atome d'azote, de façon à former un cycle polycyclique ponté;



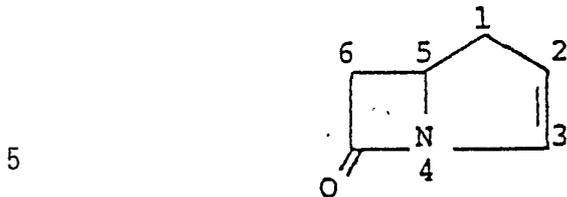
et



représente un hétérocycle non-aromatique contenant un atome d'azote quaternisé.

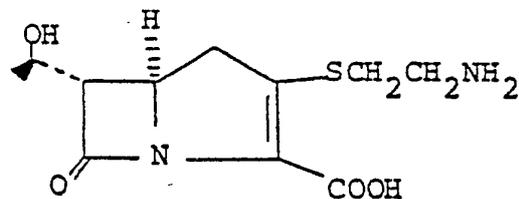
On connaît de la littérature technique, un grand nombre de dérivés

de β -lactame contenant un noyau carbapenem



Ces dérivés de carbapenem sont connus pour présenter une certaine utilité en tant qu'agents anti-bactériens et/ou inhibiteurs de β -lactamase.

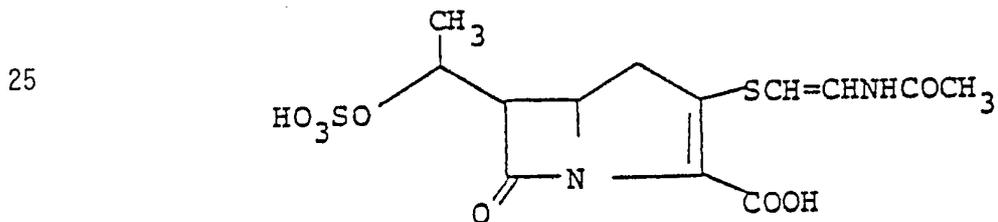
Les composés carbapenems initiaux sont des produits naturels tels que thiénamycine de formule:



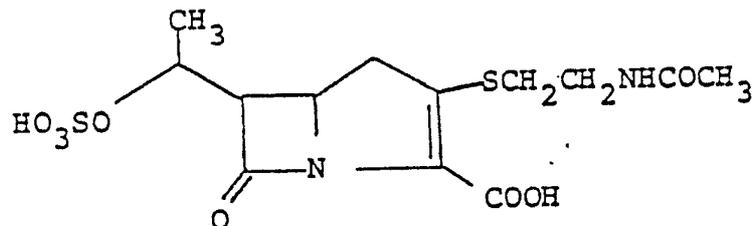
15 obtenue par fermentation de *Streptomyces cattleya* (cf. brevet des Etats Unis d'Amérique n° 3.950.357).

La thiénamycine est un antibiotique présentant un large spectre exceptionnellement puissant qui possède une activité notable vis-à-vis d'un grand nombre d'espèces de la famille des *Pseudomonas*, organismes qui sont connus pour être notoirement résistants aux antibiotiques à base de β -lactam.

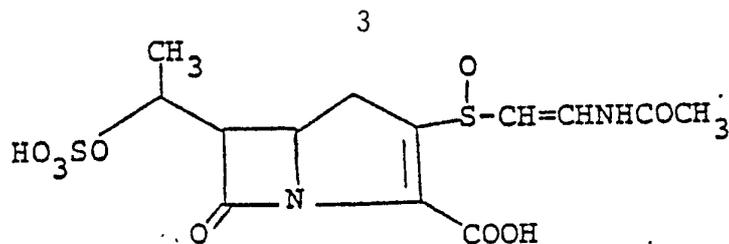
D'autres produits naturels contenant le noyau carbapenem consistent en les dérivés de l'acide olivannique tel que l'antibiotique MM 13902 de formule:



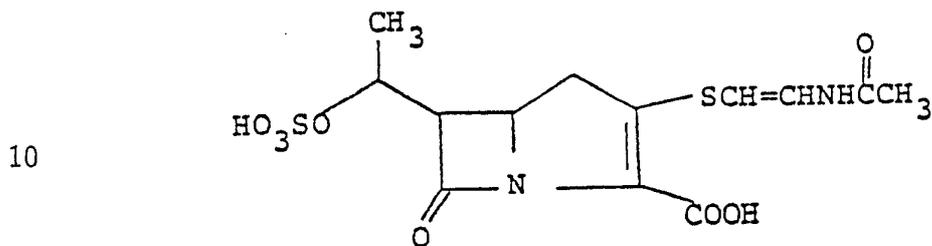
30 décrit dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.113.856, l'antibiotique MM 17880 de formule:



décrit dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.162.304, l'antibiotique MM 4550A de formule:

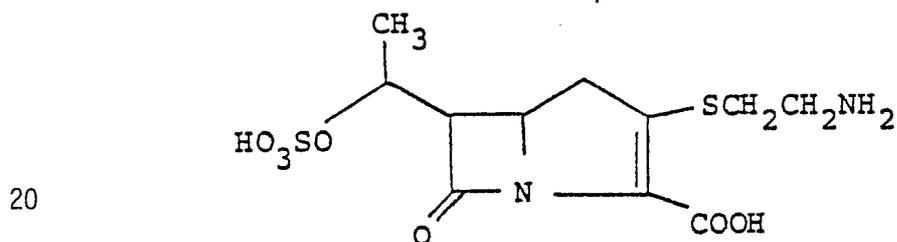


5 décrit dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.172.129 et l'antibio-
tique 890A₉ de formule:



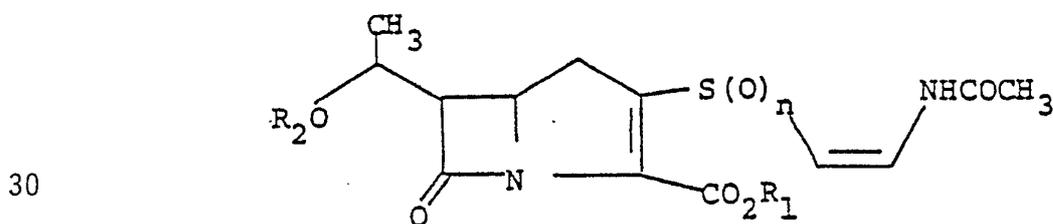
décrit dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.264.735.

En plus de ces produits naturels, on connaît du brevet des Etats Unis
15 d'Amérique n° 4.264.734 le composé désacétylé 890A₁₀ présentant la formule:



qui est préparé par une réaction de désacylation enzymatique du composé
N-acétylé correspondant.

Divers dérivés des acides olivaniques existant à l'état naturel ont égale-
25 ment été obtenus par synthèse, par exemple les composés de formule:



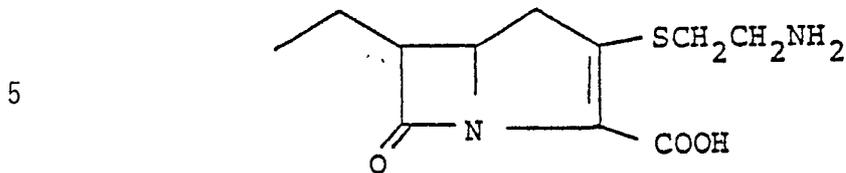
dans laquelle:

CO₂R₁ est un groupe carboxyle estérifié, salifié ou libre,

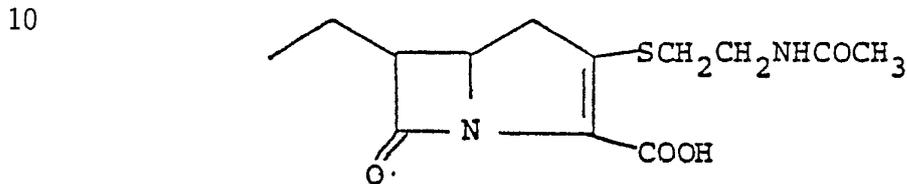
n est égal à 0 ou à 1; et

35 R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical acyle, ou encore un groupe
de formule R₃O₃S dans laquelle R₃ est un ion salifiant ou un
radical méthyle ou éthyle; ces composés sont décrits dans la
demande de brevet européen 8885.

Le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.235.922 (cf. également la demande de brevet européen 2058) décrit les dérivés carbapénems de formule:

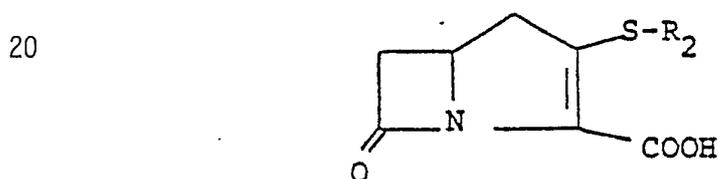


alors que la demande de brevet britannique 1.598.062 a trait à l'isolation du composé



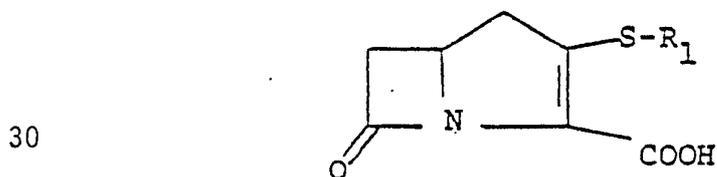
15 d'un bouillon de fermentation à base de Streptomyces.

Les carbapénems qui sont non-substitués en position 6, ont également été préparés par synthèse. Ainsi, le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.210.661 décrit les composés de formule:



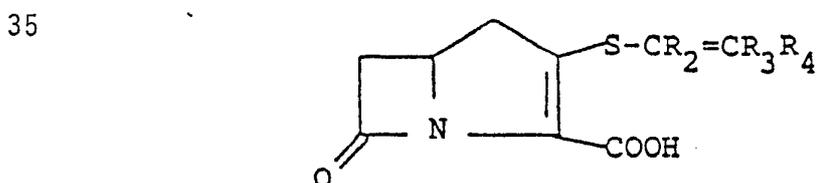
dans laquelle:

25 R_2 est un radical phényle ou phényle substitué, tandis que le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.267.177 décrit des composés de formule:



dans laquelle:

R_1 est un groupe pyridyle éventuellement substitué, et que le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.255.441 décrit des composés de formule:

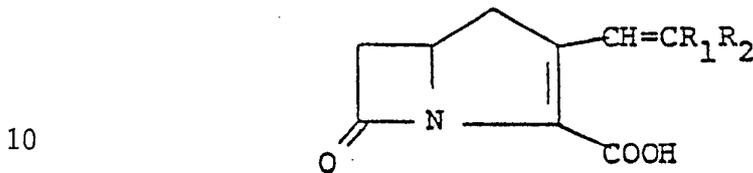


dans laquelle:

R_2 et R_3 sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyles; et

R_4 est un groupe $\text{NH-CO}_n\text{R}_6$ dans lequel R_6 est un radical phényle ou phényle substitué, n étant égal à 1 ou 2.

5 Le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.282.236 décrit des composés de formule:

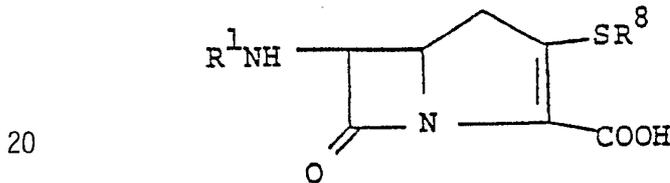


dans laquelle:

R_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle; et

15 R_2 est CN ou CO_2R_3 dans lequel R_3 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aryle ou aralkyle.

Des carbapenems présentant la formule générale:

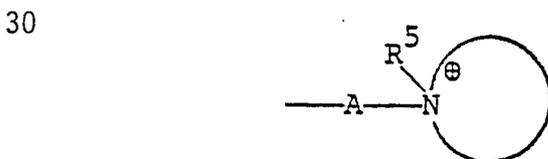


dans laquelle:

R^1 est un atome d'hydrogène ou un radical acyle; et

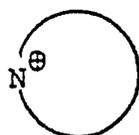
25 R^a est un atome d'hydrogène ou un radical, substitué ou non-substitué: alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, alkylcycloalkyle, aryle, aralkyle, aralkényle, aralkynyle, hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclalkyle; ces carbapenems sont décrits dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.218.463:

On ne connaît aucun substituant R^a hétérocyclalkyle du type:



dans lequel:

35 A est un radical alkylène; et



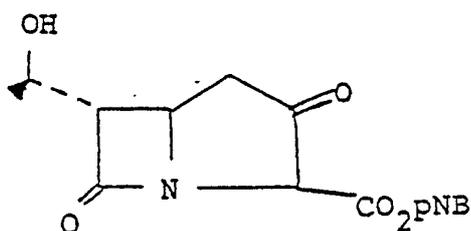
est un hétérocycle non-aromatique contenant un atome d'azote quaternisé.

La thiénamycine, produit existant dans la nature, présente la configuration absolue 5R, 6S, 8R. Cet isomère, ainsi que les autres sept isomères de la thiénamycine peuvent être obtenus par un procédé de synthèse totale tel que décrit dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.234.596.

5 Les procédés de synthèse totale pour la thiénamycine sont également décrits, entre autres, dans les brevets des Etats Unis d'Amérique n° 4.287.123, 4.269.772, 4.282.148, 4.273.709, 4.290.947 ainsi que dans la demande de brevet européen 7973.

Un intermédiaire fondamental de la méthode de synthèse ainsi décrite est

10



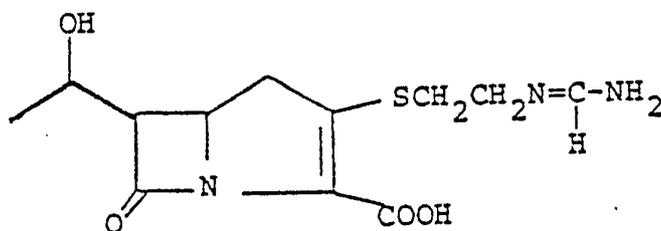
15

dans laquelle pNB représente p-nitrobenzyle.

Du fait de l'activité biologique exceptionnelle de la thiénamycine, un grand nombre de dérivés en ont été préparés et sont décrits dans la littérature technique. Parmi ceux-ci, on peut citer:

20

(1) la N-formimidoyle thiénamycine de formule:

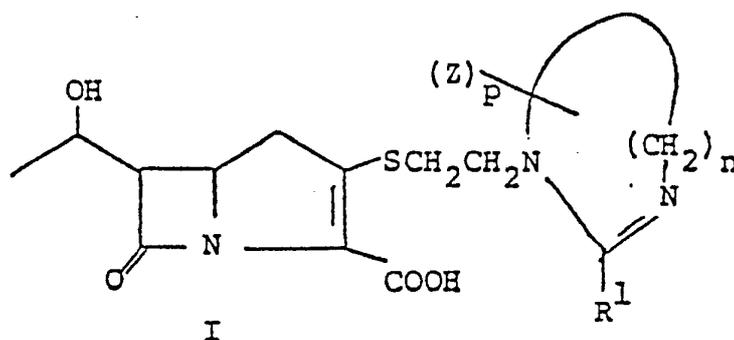


25

décrite dans la demande de brevet européen 6639;

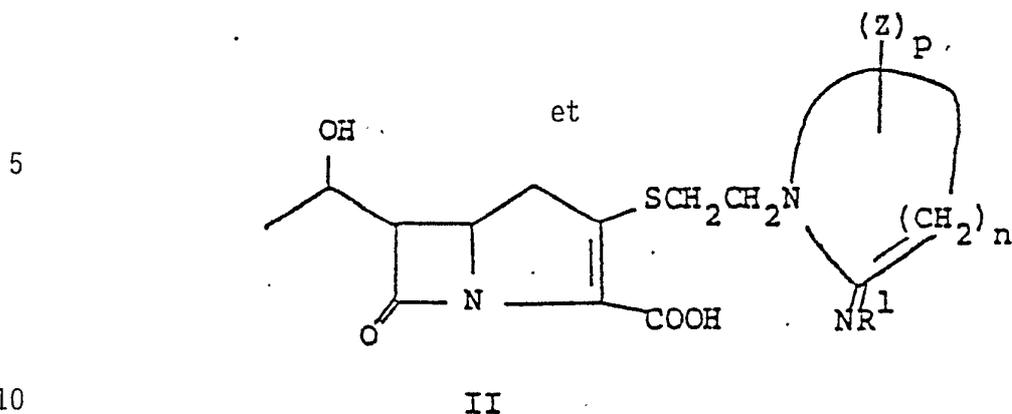
(2) les dérivés N-hétérocycliques de la thiénamycine présentant les formules

30



35

I



dans lesquelles le cycle bifonctionnel peut contenir une insaturation additionnelle, et

n est un nombre entier compris entre 1 et 6, bornes incluses;

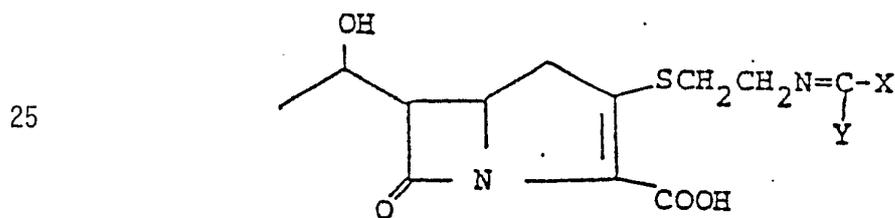
p est égal à 0, 1 ou 2;

R¹ est un atome d'hydrogène; un radical alkyle ou aryle; et

Z est un groupe imino, oxo, un atome amino ou alkyle ou encore un atome d'hydrogène;

ces composés sont décrits dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.189.493;

(3) des dérivés N-méthyléniques substitués de la thiénylamine présentant la formule:



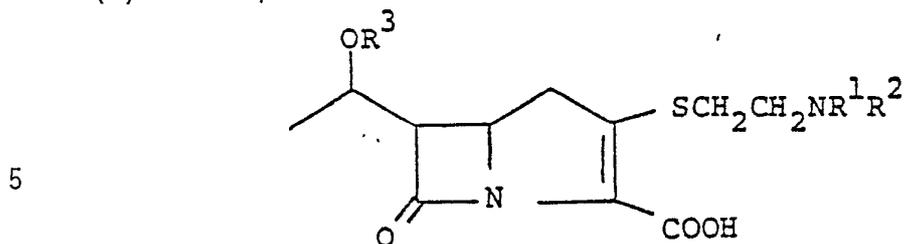
dans laquelle:

30 X et Y sont des atomes d'hydrogène ou des groupes R, OR, SR ou NR¹R² dans laquelle R est un radical, substitué ou non substitué appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle, alkyne, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, aralkyle, hétéroalkyle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle; et

35 R¹ et R² sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux R;

de tels produits sont décrits dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.194.047;

(4) des composés de formule



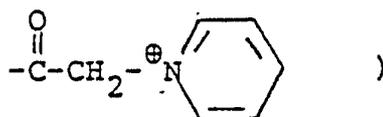
dans laquelle:

R^3 est un radical aryle, alkyle, acyle ou aralkyle; et

10 R^1 et R^2 sont, indépendamment l'un de l'autre, choisis dans un groupe formé par l'atome d'hydrogène et des radicaux acyles, y compris les dérivés acyles du type

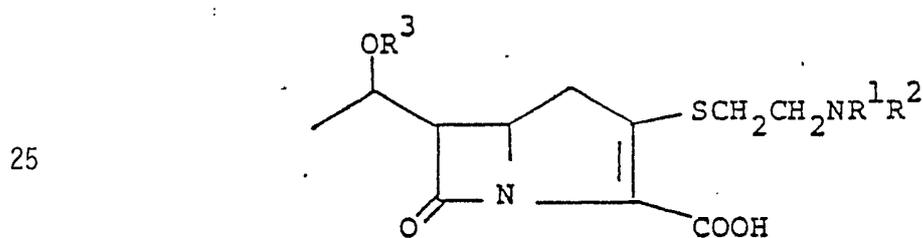


15 dans lequel R^{11} peut, entre autres, être un radical alkyle substitué par un groupe ammonium quaternaire tel que



20 De tels composés sont décrits dans le brevets des Etats Unis d'Amérique n° 4.226.870;

(5) des composés de formule:



dans laquelle:

30 R^3 est un atome d'hydrogène, un radical acyle ou encore un radical hydrocarboné, éventuellement substitué, monovalent;

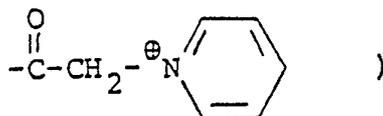
R^1 est un radical, éventuellement substitué, appartenant à la liste formée par les radicaux alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkénylalkyle, cycloalkylalkyle, aryle, aralkyle, hétéroaryle ou hétéroaralkyle; et

35 R^2 est un radical acyle, éventuellement un radical acyle du type:



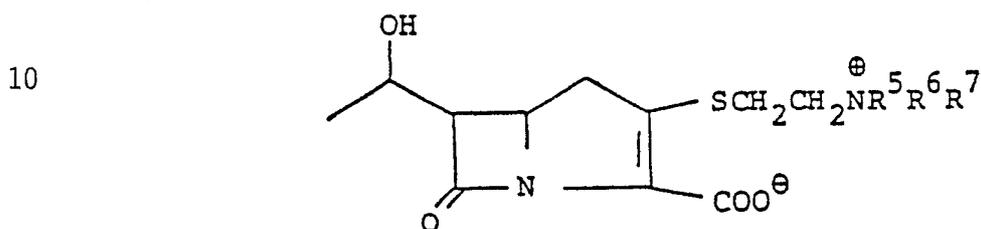
dans lequel R est un radical alkyle substitué par un ammonium

quatenaire, tel que



5 de tels composés sont décrits dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 1.604.276 (il convient également de tenir compte du brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.235.917);

(6) des composés de formule:



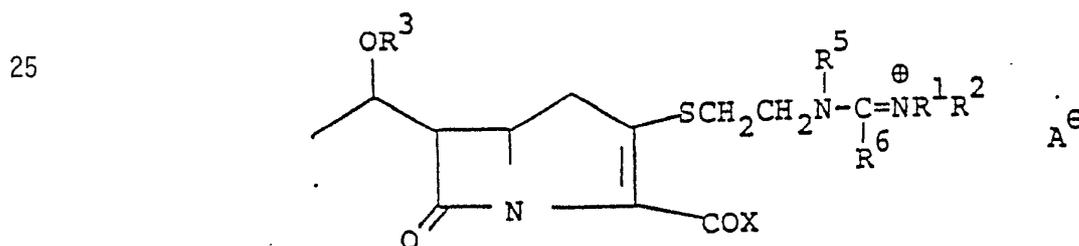
dans laquelle:

15 R⁵, R⁶ et R⁷ sont indépendamment l'un de l'autre choisis dans un groupe formé par l'hydrogène et les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkényle, cycloalkényl-alkyle, cycloalkylalkyle, aryle, aralkyle, hétéroaryle ou hétéroaralkyle;

20

de tels composés sont décrits dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.235.920;

(7) des composés de formule:



30 dans laquelle chacun des radicaux:

R¹ et R², indépendamment l'un de l'autre, est un radical du type défini pour R, un atome d'hydrogène ou un groupe nitro, hydroxy, alkoxy en C₁ à C₆, amino, alkylamino en C₁ à C₆, di(alkyle en C₁ à C₆)-amino ou tri(alkylamino en C₁ à C₆), un anion supplémentaire étant présent dans ce dernier cas; ou encore

35

R¹ et R² forment ensemble, avec l'atome d'azote auxquels ils sont liés, un résidu hétérocyclyle ou hétéroaryle, bicyclique ou

monocyclique non substitué, contenant 4 à 10 atomes dans le cycle, un ou plusieurs d'entre-eux pouvant être un hétéroatome choisi parmi l'oxygène, le soufre et l'azote;

- 5 R est un groupe cyano ou un radical, substitué ou non substitué, appartenant à la liste suivante: carbamoyle, carboxyle, (alkoxy en C₁ à C₁₀)-carbonyle; alkyle C₁ à C₁₀; alkényle en C₂ à C₁₀; alkynyle en C₂ à C₁₀; cycloalkyle en C₃ à C₁₀; cycloalkylalkyle en C₄ à C₁₂; cycloalkylalkényle en C₅ à C₁₂; cycloalkényle en C₃ à C₁₀; cycloalkénylalkényle en C₅ à C₁₂; cycloalkénylalkyle en C₄ à C₁₂; aryle en C₆ à C₁₀; aralkyle en C₇ à C₁₆; aralkényle en C₈ à C₁₆; aralkynyle en C₈ à C₁₆ ou hétérocyclylalkyle, hétérocyclyle, hétéroaralkyle, hétéroaryle, monocyclique ou bicyclique, comprenant 4 à 10 atomes dans le cycle, l'un ou plusieurs d'entre-eux pouvant être un hétéroatome consistant en oxygène, soufre et azote et dans lequel le résidu alkyle du radical hétéroaralkyle ou hétérocyclylalkyle contient de 1 à 6 atomes de carbone; le ou les substituants sur les radicaux R, R¹ et R² ou sur le noyau formé par la jonction établie entre R¹ et R² pouvant être des atomes de chlore, de brome, d'iode, de fluor ou des groupes azido; alkyle en C₁ à C₄; mercapto; sulfo; phosphono; cyanothio (-SCN); nitro; cyano; amino; hydrazino; amino ou hydrazino comprenant jusqu'à trois substituants alkylés comprenant de 1 à 6 atomes de carbone; hydroxy; alkoxy en C₁ à C₆; alkylthio en C₁ à C₆; carboxyle; oxo; (alkoxy en C₁ à C₆) carbonyle; acyloxy en C₂ à C₁₀; carbamoyle; (alkyle en C₁ à C₄) carbamoyle ou di(alkyle en C₁ à C₄)carbamoyle;
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30 R³ est un atome d'hydrogène, un radical acyle ou un radical du type défini pour R⁴;
- 35 R⁴ est un radical alkyle en C₁ à C₁₀; carbonylméthyle substitué; (alkoxy en C₁ à C₆)-(alkyle en C₁ à C₆); (cycloalkoxy en C₃ à C₆)-(alkyle en C₁ à C₆); alkanoyloxyalkyle en C₂ à C₁₂; un radical alkyle partiellement ou complètement halogéné comprenant de 1 à 6 atomes de carbone dans lequel le ou les halogènes consistent en chlore, brome ou fluor; radicaux aminoalkyle, alkényle en C₂ à C₁₀; alkynyle en C₂ à C₁₀; acyle; alkoxy-carbonylalkyle en C₃ à C₁₄; dialkylaminoacétoxyalkyle en C₄ à C₂₁; alkanoylaminoalkyle en C₂ à C₁₃; ar-(alkyle en C₁ à C₃) dans lequel le résidu aryle contient de 6 à 10 atomes de carbone; hétérocyclylalkyle ou hétéroaralkyle, monocyclique ou bicyclique contenant

de 4 à 10 atomes dans le cycle, 1 à 3 atomes de carbone dans le résidu alkyle et 1 à 4 hétéroatomes consistant en oxygène, soufre et/ou azote; des radicaux hétéroaralkyle ou aralkyle substitués sur le noyau, dans lequel le substituant est le chlore, le fluor, le brome, l'iode ou un radical alkyle en C₁ à C₆; aryle ou aryle substitué sur le noyau contenant 6 à 10 atomes de carbone sur le cycle et dans lequel tout substituant nucléaire est un groupe hydroxy, alkyle en C₁ à C₆; chlore, fluor ou brome, aralkoxyalkyle; alkylthioalkyle en C₂ à C₁₂; cycloalkylthioalkyle en C₄ à C₁₂; (acylthio en C₂ à C₁₀)-(alkyle en C₁ à C₆); ou phénylalkényle dans lequel la partie alkényle comprend de 2 à 6 atomes de carbone;

R⁵ est un radical substitué ou non substitué appartenant au groupe comprenant les radicaux alkyle en C₁ à C₁₀; alkényle ou alkynyle en C₂ à C₁₀; des radicaux substitués sur le cycle, substitués ou non substitués, cyloalkyle, cycloalkényle, cycloalkénylalkyle, et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone dans le cycle et jusqu'à 6 atomes de carbone dans toute chaîne latérale; aryle en C₆ à C₁₀; aralkyle comprenant 6 à 10 atomes de carbone dans le cycle et 1 à 6 atomes de carbone dans les chaînes alkylées; hétéroalkyle et hétéroaryle bicyclique ou monocyclique comprenant 4 à 10 atomes dans le cycle, l'un d'entre-eux pouvant au moins être un atome d'oxygène, d'azote ou de soufre, et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée et le ou les substituants sur le noyau ou sur la chaîne pouvant être chlore, brome, iode, fluor, azido, cyano, amino, alkylamino en C₁ à C₆; di(alkyle en C₁ à C₆)amino ou tri(alkylamino en C₁ à C₆), un anion supplémentaire étant présent dans ce dernier cas, hydroxy, alkoxy en C₁ à C₆; alkylthioalkyle en C₁ à C₆; carboxyle; oxo; (alkoxy en C₁ à C₆)carbonyle; acyloxy en C₂ à C₁₀; carbamoyle; (alkyle en C₁ à C₄)carbamoyle; di(alkyle en C₁ à C₄)carbamoyle; cyanothio (-SCN) ou nitro;

R⁶ est un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, mercapto, R, -OR, -SR ou NR¹R², dans lequel R, R¹ et R² sont tels que définis ci-dessus;

X est un groupe hydroxy, mercapto, amino, acyloxy -OR⁴, -SR⁴, -NHR⁴, -N-R⁴, OM, OQ ou, lorsque le composé est sous forme

zwitterionique, $-O^-$, dans lequel cas A^- est absent;

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

M est un cation acceptable du point de vue pharmaceutique; et

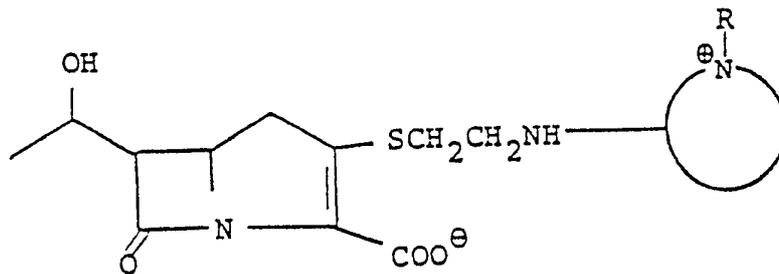
5

Q est un groupe de blockage tel que défini ci-dessous;

de tels composés sont décrits dans le brevet britannique n° 1.604.275; et

(8) des composés présentant la formule:

10



15

dans laquelle:



20

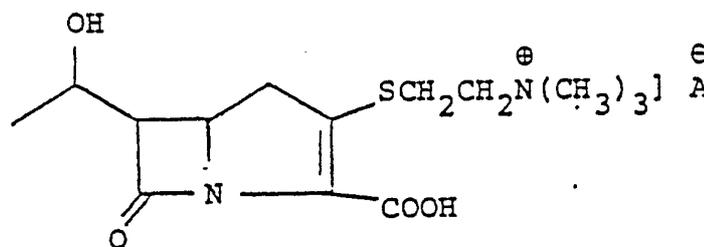
lié à l'azote du groupe amino de la thiénylpenamycine représente un groupe hétérocyclique contenant de l'azote, polycyclique ou monocyclique, et R est de l'hydrogène ou un radical substitué ou non substitué appartenant aux groupes suivants: alkyle, aryle, alkényle, hétérocyclylalkényle, aralkényle, hétérocyclylalkyle, aralkyle, $-NR_2$, $COOR$, $CONR_2$, $-OR$, ou CN ;

25

de tels groupes sont décrits dans la demande de brevet européen n° 21082.

Parmi les composés décrits dans le brevet des Etats Unis d'Amérique n° 4.235.920, on peut citer le composé:

30



35

dans lequel:

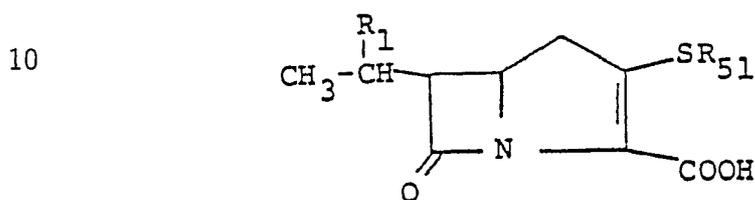
A est un anion acceptable du point de vue pharmaceutique.

Le dérivé d'amine quaternaire précitée est également décrit dans la

revue Recent Advances in the Chemistry of β -lactam Antibiotics, Royal Society of Chemistry, London, 1981, pages 240-254, où son activité antibactérienne est indiquée comme étant d'approximativement 1/2 à 2/3 celle de la thiénamycine.

5 Les dérivés de carbapenem ayant une large variété de substituants en position 6 en plus de ceux qui sont mentionnés ci-dessus, ont également été obtenus par synthèse. Ainsi, par exemple:

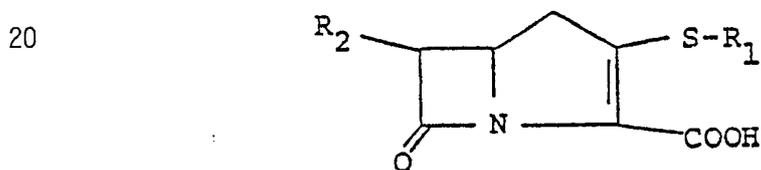
(1) la demande de brevet européen 40408 décrit des composés de formule:



dans laquelle:

15 R^1 est un atome d'hydrogène, un radical méthyle ou hydroxyle; et SR^1 est un groupe organique monovalent contenant entre autres un radical méthyle hétérocyclique;

(2) la demande de brevet européen n° 8514 décrit des composés de formule:

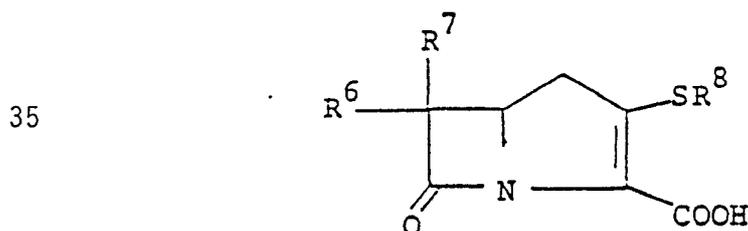


dans laquelle:

25 R^1 est un groupe pyrimidinyle, éventuellement substitué,
 R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe $CR_3R_4R_5$ dans lequel R_3 est un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy; R_4 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle et R_5 est un atome d'hydrogène, alkyle, benzyle ou phényle, ou R_5 et R_4 forment

30 entre-eux un noyau carbocyclique;

(3) la demande de brevet européen n° 38869 décrit des composés de formule:



dans laquelle:

- 5 R^6 , R^7 et R^8 sont indépendamment l'un l'autre choisis parmi l'atome d'hydrogène ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkyne, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle, et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; aryle, tel que phényle; aralkyle, aralkényle, et aralkynyle dans lesquels
- 10 la partie aryle est constituée par un radical phényle et la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle, dans lequel le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont choisis dans le groupe comprenant:
- 15 $-X^o$ halo (chloro, bromo, fluoro)
 $-OH$ hydroxy
 $-OR^1$ alkoxy, aryloxy
 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCNR^1R^2 \end{array}$ carbamoyloxy
 $-NR^1R^2$ amino
- 20 $\begin{array}{c} NR^1 \\ // \\ \backslash \\ NR^1R^2 \end{array}$ amidino
- R^1
- 25 $-NO_2$ nitro
 \oplus
 $-N(R^1)_3$ amino tri-substitué (les groupes R^1 étant choisis indépendamment les uns des autres)
- 30 $\begin{array}{c} R^1 \\ | \\ -C=NOR^2 \end{array}$ oximino
 $-SR^1$ alkyle et arylthio
 $-SO_2NR^1R^2$ sulfonamido
 $\begin{array}{c} O \\ || \\ -NHCNR^1R^2 \end{array}$ ureido
- 35 $\begin{array}{c} O \\ || \\ R^1CNR^2 \end{array}$ amido
 $-CO_2H$ carboxy
 $-CO_2R^1$ carboxylate

0
"
-CR¹ acyle

0
"
-OCR¹ acyloxy

5 -SH mercapto

0
"
-SR¹ alkyle et aryle sulfinyles

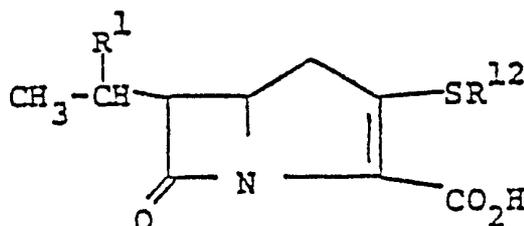
10 0
"
-SR¹ alkyle et aryle sulfonyles
0

-CN cyano

-N₃ azido

dans laquelle, par rapport aux substituants précités sur R⁶,
R⁷ et R⁸, les groupes R¹ et R² sont choisis, indépendamment
15 l'un de l'autre parmi. l'atome d'hydrogène et les radicaux
alkyle, alkényle, et alkynyle comprenant 1 à 10 atomes de
carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle, et alkylcycloalkyle
comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle
et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; aryle tel
20 que phényle; aralkyle, aralkényle, et aralkynyle dans lequel
la partie aryle est constituée par un radical phényle et la
partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; hétéro-
aryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle
dont le ou les hétéroatomes dans les parties hétérocycliques
25 précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes
d'oxygène, d'azote ou de soufre et dont les parties alkylées
associées à ces noyaux hétérocycliques comprennent de 1 à 6
atomes de carbone (cf. également les demandes de brevets eu-
ropéennes 1627, 1628, 10317, 17992, 37080, 37081, et 37082);

30 (4) la demande de brevet européen 24832 décrit des composés de formule:



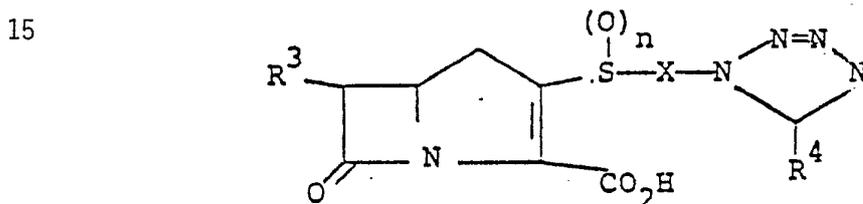
35

dans laquelle:

R¹ est un atome d'hydrogène, un groupe qu'on choisit dans le
groupe formé par OH, OSO₃H ou un de ses sels ou esters alkylés

(d'un radical alkyle comprenant de 1 à 4 atomes de carbone)
 OR², SR³, OCOR², OCO₂R³ ou OCONHR³, dans lequel R² est un
 radical alkyle comprenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical
 benzyle, éventuellement substitué, R³ est un radical
 5 alkyle comprenant 1 à 6 atomes de carbone ou un radical ben-
 zyle ou phényle, éventuellement substitué, R¹² est un radical
 alkyle en C₁ à C₆; alkényle en C₂ à C₆; alkynyle en C₃ à C₆;
 dans lequel la triple liaison ne se trouve pas sur le carbone
 qui est adjacent à l'atome de soufre, aralkyle, alkanoyle en
 10 C₁ à C₆; aralkanoyle; aryloxyalkanoyle ou arylcarbonyle, tous
 ces groupes R¹² pouvant être éventuellement substitués, agis-
 sant en tant qu'agents antibactériens.

La demande de brevet européen 44170 décrit des dérivés de carbapenem
 de formule:



20 dans laquelle:

R³ est un atome d'hydrogène ou un groupe organique lié par l'atome de
 carbone au noyau carbapenem;

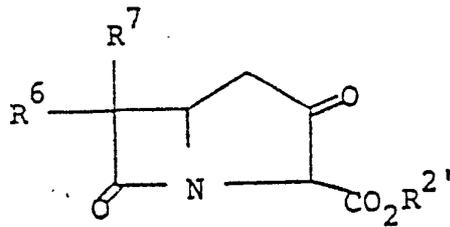
n est égal à 0 ou 1;

25 X est un radical hydrocarboné saturé ou insaturé, éventuellement sub-
 stitué par un atome de brome ou de chlore; et

R⁴ est un radical alkyle en C₁ à C₆, alkényle en C₂ à C₆; aralkyle en
 C₁ à C₁₀ ou aryle, tous ces groupes R⁴ pouvant être éventuellement
 substitués.

On ne connaît cependant aucune anticipation relative à des composés dans
 30 lesquels le noyau tétrazole est lié à X par un atome d'azote quaternisé,
 c'est-à-dire un atome d'azote chargé positivement qui n'est pas lié à
 un atome d'hydrogène.

La demande de brevet européen 38869, mentionné ci-dessus, décrit
 la synthèse de dérivés de carbapenem par des intermédiaires de formule
 35 générale:



5

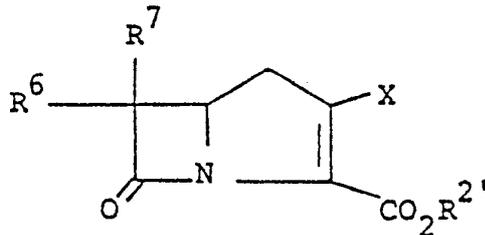
dans laquelle:

R^6 et R^7 sont tels que définis ci-dessus; et

$R_{2'}$ est un groupe protecteur carboxyle aisément séparable.

Sont également décrits en tant qu'intermédiaires, les composés de formule:

10

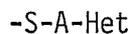


15 dans laquelle:

X est décrit comme étant un groupe séparable.

Alors que, ainsi qu'il est indiqué ci-dessus, la littérature technique fait mention de dérivés de carbapenem présentant un substituant en position 2 de formule générale

20



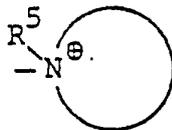
dans laquelle:

A représente un groupe alkylène; et

Het représente un groupe hétéroaromatique ou hétérocyclique,

on ne connaît aucun document dans lequel sont enseignés des carbapenems

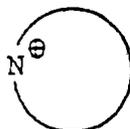
25 dans lesquels Het est un radical de formule



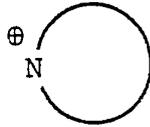
dans laquelle:

30 R^5 est soit:

(a) un radical, éventuellement substitué, aliphatique, cycloaliphatique, cycloaliphatique-aliphatique, aryle, araliphatique, hétéroaryle, hétéroaraliphatique, hétérocyclyle ou hétérocyclylaliphatique, ou

35 (b) un radical phényle divalent ou un radical alkylène en C_1 à C_4 relié au noyau de façon à former un groupe polycyclique ponté

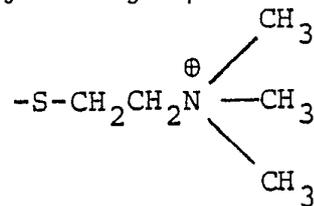
et



5

représente un hétérocycle non-aromatique contenant de l'azote quaternisé lié au carbone de l'alkylène par un atome d'azote quaternaire. Ainsi qu'il a été mentionné ci-dessus, le carbapenem ayant le groupe

10



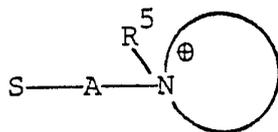
en tant que substituant en position 2 est également connu.

15

Malgré le grand nombre des dérivés carbapenems décrits dans la littérature, on manque encore de nouveaux carbapenem, car les dérivés connus peuvent être améliorés quant à leur spectre d'activité, voire leur stabilité et/ou leurs effets secondaires toxiques.

La présente invention a pour objet une nouvelle série de dérivés de carbapenem caractérisés par un substituant en position 2 ayant la formule:

20



25

dans laquelle:

A représente un groupe cyclohexylène, cyclopentylène ou alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée;

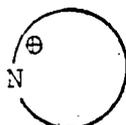
R⁵ est soit:

30

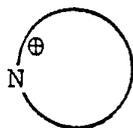
(a) un radical, éventuellement substitué, appartenant à la liste formée par les radicaux aliphatique, cycloaliphatique, cycloaliphatique-aliphatique, aryle, araliphatique, hétéroaryle, hétéroaraliphatique, hétérocyclyle ou hétérocyclylaliphatique, ou

35

(b) un phénylène divalent ou un groupe alkylène en C₁ à C₄ lié au noyau

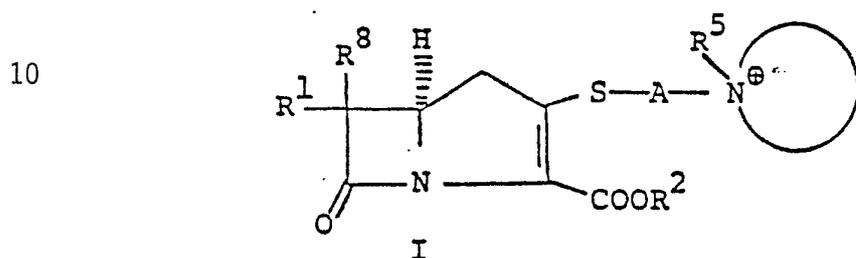


de façon à former un groupe polycyclique ponté; et



5 représente un hétérocycle non aromatique contenant un atome d'azote quaternisé.

De façon plus spécifique, la présente invention a pour objet des dérivés de carbapenem de formule:



15 dans laquelle:

R^8 est un atome d'hydrogène, et

R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

20 cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques.

25 comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

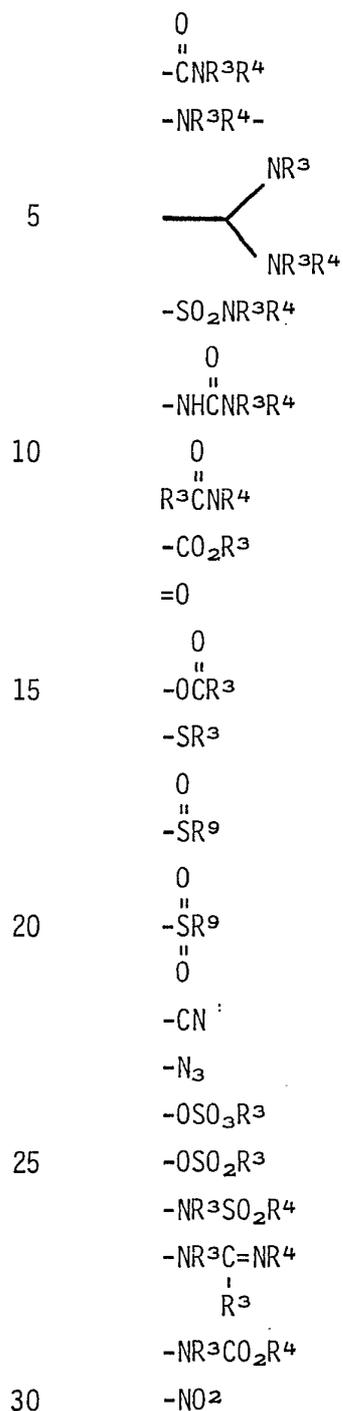
des radicaux alkyles en C_1 à C_6 , éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo

35 $-OR^3$

0

$-OCNR^3R^4$



dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkyneyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le

ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

R⁵ est choisi dans le groupe comprenant les radicaux substitués ou non substitués appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la partie alkylée qui est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone; dans lesquelles les radicaux R⁵ précités sont éventuellement substitués par 1-3 substituants indépendamment choisis dans le groupe suivant:

alkyle en C₁ à C₆, éventuellement substitué par des groupes amino, fluoro, chloro, carboxyle, hydroxy ou carbamoyle; fluoro, chloro ou bromo;

-OR³

-OCO₂R³

-OCOR³

-OCONR³R⁴

-OSO₂R³

-oxo

-NR³R⁴

-R³CONR⁴-

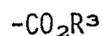
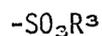
-NR³CO₂R⁴

-NR³CONR³R⁴

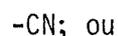
-NR³SO₂R⁴



5

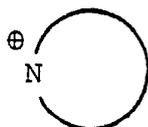


10



phényle éventuellement substitué par 1 à 3 atomes de fluor, de chlore, de brome ou groupements alkyles en C₁ à C₆; -OR³, -NR³R⁴, -SO₃R³, -CO₂R³ ou -CONR³R⁴, dans lesquels R³, R⁴ et R⁹ dans ces substituants R⁵ sont tels que définis ci-dessus où R⁵ peut représenter un groupe phénylène divalent ou un groupe alkylène en C₁ à C₄ lié au noyau

15



20

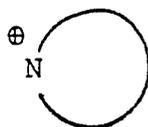
de façon à former un groupe polycyclique ponté;

A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

25

R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et

30



35

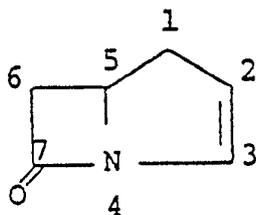
représente un radical hétérocyclique non-aromatique, mono- bi- ou polycyclique, substitué ou non substitué, contenant au moins un atome d'azote dans le noyau et lié à A par une liaison azote, de façon à former un groupe ammonium quaternaire

ainsi que les sels acceptables du point de vue pharmaceutique de ses composés.

Les composés de formule I sont des agents antibactériens puissants ou encore des intermédiaires utiles pour la préparation de tels agents.

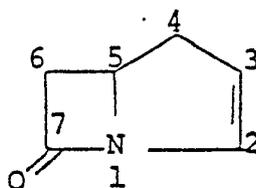
Entrent également dans le cadre de la présente invention, les procédés de préparation des nouveaux dérivés de carbapenem précités, ainsi que les compositions pharmaceutiques contenant des dérivés de carbapenem actifs du point de vue biologique en combinaison avec des supports ou diluants acceptables du point de vue pharmaceutique.

Les nouveaux composés de formule générale I précités contiennent le noyau carbapenem



10

et peuvent être appelés dérivés de l'acide 1-carba-2-penam-3-carboxylique. Selon une variante, les composés peuvent être considérés comme ayant la structure de base



20

et être appelés dérivés de l'acide 7-oxo-1-azabicyclo (3,2,0)hept-2-ene-2-carboxylique.

Alors que la présente invention a pour objet des composés dans lesquels la stéréochimie relative des protons en position 5 et 6 est cis aussi bien que trans, les composés employés de préférence sont ceux ayant la configuration stéréochimique (trans) 5R, 6S, ainsi que ceci est le cas de la thiénamycine.

Les composés de formule I peuvent être non substitués en position. 6 ou substitués par des groupes substituants préalablement décrits pour d'autres dérivés de carbapenem. De façon plus spécifique R⁶ peut être un atome d'hydrogène et R¹ peut être un atome d'hydrogène ou un substituant différent de l'hydrogène décrit par exemple dans la demande de brevet européen 38.869 (cf. la définition de R₆).

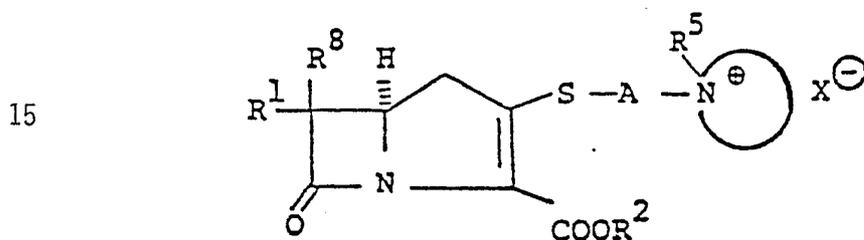
Selon une variante, R⁶ et R¹ pris ensemble, peuvent former un groupe alkylidène en C₂ à C₁₀, ou alkylidène en C₂ à C₁₀ substitué, par exemple, par un groupe hydroxy.

Pour donner, de façon plus précise, la définition de R¹ et R⁶, remarquons que:

- (a) les groupes alkyle, alkényle, alkynyle aliphatiques peuvent être linéaires ou ramifiés et comprendre 1 à 10 atomes de carbone. De préférence, ils contiennent 1 à 6, et plus particulièrement de 1 à 4 atomes de carbone. Lorsqu'ils font partie d'un autre substituant, par exemple comme cela est le cas des groupes cycloalkylalkyle ou hétéroaralkyle ou aralkényle, les groupes alkyle, alkényle et alkynyle contiennent, de préférence 1 à 6, et plus particulièrement de 1 à 4 atomes de carbone.
- (b) par "hétéroaryle" on entend les groupes hétérocycliques aromatiques mono-, bi- et polycycliques contenant 1 à 4 atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote; de préférence, on entend les noyaux hétérocycliques à 5 ou 6 atomes tels que les radicaux thiényl, furyl, thiadiazolyle, oxadiazolyle, triazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, tétrazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrrolyle, pyrazolyle, etc.
- (c) par "hétérocyclyle" on entend les groupes hétérocycliques non-aromatiques saturés ou insaturés, mono-, bi- et polycycliques contenant 1 à 4 atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote; ils incluent, de préférence, les noyaux hétérocycliques à 5 ou 6 atomes, tels que morpholinyle, piperazinyle, piperidyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle, imidazolinyle, imidazolidinyle, pyrrolinyle, pyrrolidinyle, etc.
- (d) par "halo", on entend les atomes de chlore, de brome, de fluor et d'iode et, plus particulièrement, de chlore, de fluor ou de brome.
- Par "groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique", on entend des groupes esters connus qui ont été employés pour bloquer un groupe carboxyle durant les étapes de réactions chimiques décrites ci-dessous et qui peuvent être éliminés, le cas échéant, par des méthodes qui ne conduisent pas à une destruction appréciable de la partie restante de la molécule, par exemple par hydrolyse chimique ou enzymatique, traitement par des agents chimiques réducteurs dans des conditions douces, irradiation à l'aide de lumière ultraviolette ou d'hydrogénation catalytique. Les exemples de tels groupes protecteurs d'esters sont des radicaux benzhydryle, allyle, p-nitrobenzyle, 2-naphthylméthyle, benzyle, trichloroéthyle, silyle tel que triméthylsilyle, phénacyle, p-méthoxybenzyle, acétonyl, o-nitrobenzyle, 4-pyridylméthyle et alkyle en C₁ à C₆ tel que méthyle, éthyle ou t-butyle. Font partie de tels groupes protecteurs, ceux qui sont hydrolysés dans des conditions physiologiques tels que les radicaux pivaloyloxyméthyle, acétoxyméthyle, phthalidyle, indanyle et méthoxyméthyle.

Sont tout particulièrement avantageux, les groupes protecteurs carboxyles tels que p-nitrobenzyle qui sont aisément séparables par hydrogénéolyse catalytique et groupes allyles qui peuvent être éliminés par réaction catalysée par $\text{Pd}(\text{P}\phi_3)_4$.

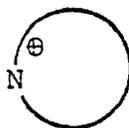
5 Les sels acceptables du point de vue pharmaceutique auxquels on se réfère ci-dessus, incluent les sels d'addition d'acide non toxiques tels que les sels avec des acides minéraux par exemple acide chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique, phosphorique, sulfurique, etc. et des sels avec des acides organiques tels que les acides maléïque, acétique, citrique, 10 succinique, benzoïque, tartrique, fumarique, mandélique, ascorbique, lactique, gluconique et malique. Les composés de formule I sous la forme de sels d'addition d'acide peuvent être mis sous la forme de



20 R^2 étant de l'hydrogène ou un groupe protecteur, et X^{\ominus} représentant un anion acide.

Le contre-ion X^{\ominus} peut être choisi de façon à fournir des sels acceptables du point de vue pharmacologique et susceptibles d'être administrés thérapeutiquement, mais dans le cas de composés intermédiaires de formule I, X^{\ominus} peut être également un anion toxique. Dans un tel cas, l'ion peut être 25 ultérieurement éliminé ou substitué par un anion acceptable du point de vue pharmacologique pour former un produit final destiné à un usage thérapeutique. Quand des groupes acides ou basiques sont présents dans le groupe R^1 ou R^5 ou sur le noyau

30



la présente invention peut également inclure des sels d'acides ou de bases convenables de ces groupes fonctionnels par exemple les sels d'addition 35 d'acide dans le cas d'un groupe basique et de sels métalliques (tels que sodium, potassium, calcium et aluminium), le et les sels d'ammonium avec

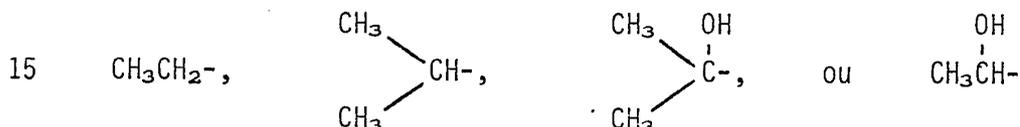
des amines non toxiques (par exemple trialkylamines, procaïne, dibenzylamine, 1-éphénamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, N,N'-dibenzyléthylènediamine, etc.) dans le cas d'un groupe acide.

Les composés de formule I dans laquelle R² est un atome d'hydrogène, une charge anionique ou un groupe ester hydrolysable physiologiquement actif ainsi que leurs sels acceptables du point de vue pharmacologique, sont des agents antibactériens utiles. Les composants restants de formule I sont des intermédiaires de grand intérêt qui peuvent être convertis en des composés actifs du point de vue biologique pré-mentionné.

Selon un mode préféré de réalisation de la présente invention, celle-ci a pour objet des composés de formule I, dans laquelle:

R^a est un atome d'hydrogène; et

R¹ est un atome d'hydrogène ou un groupe



Parmi cette sous-classe, sont des composés préférés ceux dans lesquels:

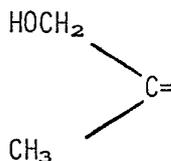
R¹ est



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

Selon une autre variante, la présente invention a pour objet les composés de formule I, dans laquelle:

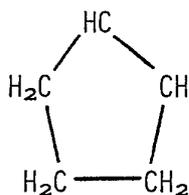
25 R¹ et R^a, pris ensemble forment un radical alkylidène de formule:



30 Le substituant alkylène ou cycloalkylène A dans les composés de formule I peut être un radical alkylène C₂ à C₆ (à chaîne linéaire) éventuellement substitué par un ou plusieurs (de préférence, un ou deux) groupes alkyles en C₁ à C₄, ou peut encore être un groupe cyclopentylène ou cyclohexylène.

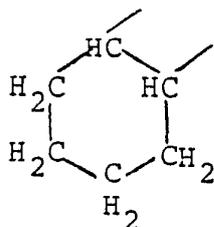
35 Le substituant alkylène A est, de préférence, un radical alkylène à chaîne linéaire ou ramifiée comprenant 2 à 6 atomes de carbone. Un substituant cycloalkylène A est, de préférence, un cyclopentylène de formule:

5



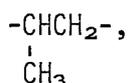
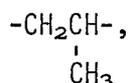
ou un cyclohexylène de formule:

10

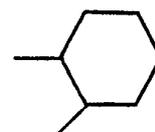


Selon un mode de réalisation préféré, l'invention a pour objet
15 les composés dans lesquels:

A est



ou

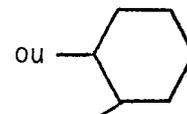
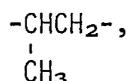
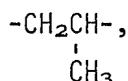
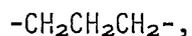
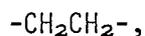


20

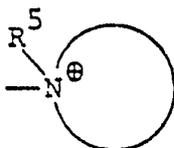
ou $-(\text{CH}_2)_n$, dans laquelle:
n est 2, 3 ou 4.

Selon un mode de réalisation préféré encore, l'invention a pour
objet les composés dans lesquels:

25 A est un radical



30 La partie alkylène ou cycloalkylène "A" est liée à un hétérocycli-
que non aromatique quaternisé substitué sur l'atome d'azote de formule
générale



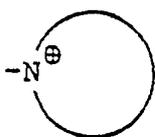
35

dans laquelle le substituant R^5 peut être, soit:

- (a) un radical alkyle, éventuellement substitué, comprenant de 1 à 6
atomes de carbone, alkényle en C_2 à C_{10} ; alkynyle en C_2 à C_{10} ;

cycloalkyle en C₃ à C₆, cycloalkyle C₃-C₆-alkyle C₁-C₆; phényle, phénylalkyle en C₁ à C₆; phénylalkényle en C₂ à C₆; phénylalkynyle en C₂ à C₆; hétéroaryle, hétéroaralkyle dans lequel la partie alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone, hétérocyclyle ou hétérocyclylalkyle dans lequel la partie alkyle comprend de 1 à 6 atomes de carbone; ou

(b) un phénylène divalent ou un groupe alkylène comprenant de 1 à 4 atomes de carbone liés au noyau



de façon à former un groupe polycyclique à noyau ponté, par exemple un groupe quinuclidine. Le substituant hétéroaryle (ou la partie hétéroaryle d'un hétéroaralkyle) peut être un groupe hétérocyclique aromatique mono-, bi- ou polycyclique contenant 1 à 4 atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote, de préférence des noyaux hétérocycliques à 5 ou 6 atomes tels que thiényle, furyle, thiadiazolyle, oxadiazolyle, triazolyle, isothiazolyle, thiazolyle, imidazolyle, isoxazolyle, tétrazolyle, oxazolyle, pyridyle, pyrazinyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, pyrrolyle et pyrazolyle.

Le substituant hétérocyclique (ou la partie hétérocyclyle de l'hétérocyclyle alkyle) peut être un groupe hétérocyclique non aromatique saturé ou insaturé, mono-, bi- ou polycyclique contenant de 1 à 4 atomes d'oxygène, de soufre ou d'azote; de préférence des noyaux hétérocycliques contenant 5 à 6 atomes tels que morpholinyle, piperazinyle, piperidyle, pyrazolinyle, pyrazolidinyle, imidazolinyle, imidazolidinyle, pyrrolinyle et pyrrolidinyle.

Dans le cas où le substituant R⁵ est un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, cycloalkylalkyle, phényle, phénylalkyle, phénylalkényle, phénylalkynyle, hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle, hétérocyclylalkyle, de tels groupes peuvent être éventuellement substitués par un à trois substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les substituants suivants:

- 35 (a) alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitué par de préférence 1 à 3, groupes amino, fluoro, chloro, carboxyle, hydroxy ou carbamoyle.
 (b) fluoro, chloro ou bromo,
 (c) -OR³;

- (d) $-\text{OCO}_2\text{R}^3$;
 (e) $-\text{OCOR}^3$;
 (f) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;
 (g) $-\text{OSO}_2\text{R}^3$;
 5 (h) -oxo;
 (i) $-\text{NR}^3\text{R}^4$;
 (j) R^3CONR^4- ;
 (k) $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^4$;
 (l) $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$;
 10 (m) $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$;
 (n) $-\text{SR}^3$;
 (o) $-\text{SOR}^9$;
 (p) $-\text{SO}_2\text{R}^9$;
 (q) $-\text{SO}_3\text{R}^3$;
 15 (r) $-\text{CO}_2\text{R}^3$;
 (s) $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;
 (t) -CN; ou
 (u) phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants indépendamment choisis par les groupes fluoro, chloro, bromo, alkyle en
 20 C_1 à C_6 , $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ou $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, dans lesquels par rapport au substituant R^5 précité, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène, ou les groupes alkyle, alkényle et alkyne comprenant 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans la partie cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle, phényle, aralkyle, aralkényle et aralkynyle dans le cas où la partie aryle est constituée par un radical phényle et la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et
 25 hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lequel le groupe hétéroaryle et hétérocyclique ou portion d'un groupe est tel que défini ci-dessus pour R^5 et les parties alkyle associées ou les parties hétérocyclyle comprenant 1 à 6 atomes de carbone; ou R^3 et R^4 pris ensemble forment avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'eux est lié un noyau hétérocyclique contenant de l'azote et formé de 5 à 6 atomes (tel que défini ci-dessus pour R^5);
 30 et R^9 est tel que défini ci-dessus pour R^3 si ce n'est qu'il ne peut être de l'hydrogène. Un substituant R^5 utilisé de préférence est le radical alkyle en C_1 à C_6 , de préférence le radical méthyle.

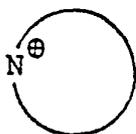
Dans le cas où R^5 est un radical phénylène divalent ou un groupe alkylène en C_1 à C_6 , un tel groupe est lié à un autre atome du noyau



de façon à former un noyau polycyclique ponté, c'est-à-dire un noyau quinyclidine quaternisé, de formule:



Le substituant



15 de formule I représente un radical hétérocyclique contenant de l'azote mono-, bi- ou polycyclique non aromatique éventuellement substitué (qui peut être lié à un autre noyau aromatique ou non aromatique) lié au substituant A par un atome d'azote du cycle de façon à former un groupe ammonium quaternaire.

20 Le radical hétérocyclique peut être saturé ou insaturé (avec une ou deux doubles liaisons) et peut contenir jusqu'à deux hétéro atomes supplémentaires en addition à l'azote quaternaire, ces hétéro atomes additionnels étant choisis parmi $O, S(O)_m, N, NR^{10}$ ou $NR^{15}R^{16}$ dans lesquels:

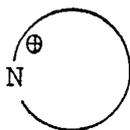
25 m est 0, 1 ou 2;

R^{10} est de l'azote ou un radical, éventuellement substitué, alkyle en C_1 à C_6 , ou phényle; et,

R^{15} et R^{16} sont choisis tous deux indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux alkyle comprenant 1 à 6 atomes de carbone ou phényle éventuellement substitués.

30

Suivant un mode de réalisation préféré de l'invention



35 représente un noyau hétérocyclique non aromatique contenant de l'azote ayant de 4 à 7 atomes, de préférence 5 ou 6 atomes, contenant 0 à 2 doubles liaisons et 0 à 2 hétéro-atomes supplémentaires choisis parmi $O, S(O)_m, N, NR^{10}$ ou $NR^{15}R^{16}$

dans lesquels:

m est 0, 1 ou 2;

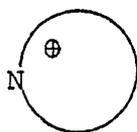
R¹⁰ est l'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitué par un ou deux substituants, choisis indépendamment l'un de l'autre
5 parmi -OR³, -NR³R⁴, -CO₂R³, oxo, phényle, fluoro, chloro, bromo, -SO₃R³ et -CONR³R⁴ ou phényle éventuellement substitué par un à trois substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux alkyle en C₁ à C₆, -OR³, -NR³R⁴, fluoro, chloro, bromo, -SO₃R³, -CO₂R² et -CONR³R⁴; et,

10 R¹⁵ et R¹⁶ indépendamment l'un de l'autre sont choisis parmi les radicaux alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux -OR³, -NR³R⁴, -CO₂R³, oxo, phényle, fluoro, chloro, bromo, -SO₃R³ et -CONR³R⁴ ou phényle éventuellement substitué par 1 à 3
15 substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux alkyle en C₁ à C₆, -OR³, -NR³R⁴, fluoro, chloro, bromo, -SO₃R³, -CO₂R² et -CONR³R⁴,

dans lesquels:

20 R³ et R⁴ dans de tels groupes hétérocycliques NR¹⁰ et NR¹⁵R¹⁶ sont tels que définis en relation avec le substituant R⁵.

Dans un mode de réalisation préféré, le noyau



25 peut être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants, choisis indépendamment l'un de l'autre parmi:

(a) les radicaux alkyles en C₁-C₆ éventuellement substitués par 1 ou 2 substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴,
30 -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴;

(b) alkényles en C₂ à C₆ éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴,
35 -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴;

(c) alkynyles en C₂ à C₆ éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴;

(d) cycloalkyles en C₃ à C₆ éventuellement substitués par un ou deux

- substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, $-OR^3$, $-OCOR^3$, $-OCONR^3R^4$, oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$;
- 5 (e) cycloalkylalkyles comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans la partie cycloalkyl et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle, éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre dans le groupe fluoro, chloro, bromo, $-OR^3$, $-OCOR^3$, $-OCONR^3R^4$, oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$;
- 10 (f) hétéroaryles dans lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, $-OR^3$, $-OCOR^3$, $-OCONR^3R^4$, oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$; les radicaux hétéroaryles utilisés de préférence sont des noyaux hétérocycliques aromatiques à 5 ou 6 atomes;
- 15 (g) hétéroaralkyles dans lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la partie alkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitués par un à deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, $-OR^3$, $-OCOR^3$, $-OCONR^3R^4$, oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$; les hétéroaralkyles utilisés de préférence sont ceux dans lesquels le radical hétéroaryle est un noyau hétérocyclique aromatique à 5 à 6 atomes et la
- 20 partie alkyle comprend 1 à 2 atomes de carbone;
- 25 (h) hétérocyclyles selon lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement substitués par un à deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, $-OR^3$, $-OCOR^3$, $-OCONR^3R^4$, oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$; sont particulièrement préférés les hétérocyclyles comprenant des cycles saturés ou insaturés à 5 ou 6 atomes;
- 30 (i) hétérocyclylalyles dans lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitués par un à deux substituants indépendamment
- 35

choisis parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, $-OR^3$, $-OCOR^3$, $-OCONR^3R^4$, oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$; sont particulièrement préférés les hétérocyclalalkyles dans lesquels la partie hétérocyclyle est un

5 cycle saturé ou insaturé à 5 ou 6 atomes;

(j) fluoro, chloro ou bromo;

(k) $-OR^3$;

(l) $-OCO_2R^3$;

(m) $-OCOR^3$;

10 (n) $-OCONR^3R^4$;

(o) $-OSO_2R^3$;

(p) oxo;

(q) $-NR^3R^4$;

(r) R^3CONR^4- ;

15 (s) $-NR^3CO_2R^4$;

(t) $-NR^3CONR^3R^4$;

(u) $-NR^3SO_2R^4$;

(v) $-SR^3$;

20 (w) $\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -S-R^9; \end{array}$

(x) $\begin{array}{c} O \quad O \\ \diagdown \quad \diagup \\ -S-R^9; \end{array}$

(y) $-SO_3R^3$;

(z) $-CO_2R^3$;

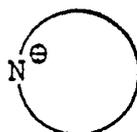
25 (aa) $-CONR^3R^4$;

(bb) $-CN$; ou

(cc) phényle éventuellement substitué par 1 à 3 atomes de fluor, de chlore, de brome ou radicaux alkyles en C_1 à C_6 , $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ ou $-CONR^3R^4$;

30 les substituants R^3 , R^4 et R^9 mentionnés ci-dessus sont définis en relation avec les définitions données pour le substituant R^1 .

Le cycle



35

tel que défini ci-dessus est un groupe hétérocyclique non aromatique. Ce cycle, cependant, peut être fusionné dans un autre cycle qui peut être un noyau carbocyclique saturé ou insaturé, de préférence un noyau carbocyclique

en C₄ à C₇, un noyau phényle, un noyau (saturé ou insaturé) hétérocyclique à 4 à 7 atomes contenant 1 à 3 hétéro-atomes choisis parmi: O, S(O)_m, N, NR¹⁰ ou NR¹⁵R¹⁶ ou un noyau hétéro aromatique à 5 ou 6 atomes contenant 1 à 3 hétéro-atomes choisis parmi: O, S(O)_m, N, NR¹⁰ ou NR¹⁵R¹⁶

5 dans lesquels:

m, R¹⁰, R¹⁵ et R¹⁶ sont tels que définis ci-dessus.

Le noyau carbocyclique, phényle, hétérocyclique ou hétéroaromatique fusionné peut être éventuellement substitué par un à trois substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux alkyles en C₁ à C₆, -OR³, -NR³R⁴, fluoro, chloro, bromo, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴

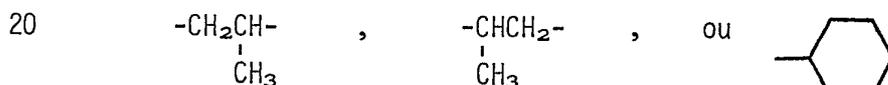
10 dans lesquels R³ et R⁴ sont tels que définis ci-dessus.
Selon un autre mode préféré de réalisation de la présente invention, les composés préférés sont ceux dans lesquels A est



ou -(CH₂)_n- dans lesquels:

n est égal à 2, 3 ou 4,

plus particulièrement selon laquelle A est égal à -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-,



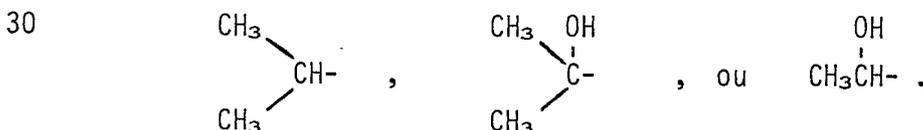
et dans lesquels soit

(a) R¹ et R² forment ensemble

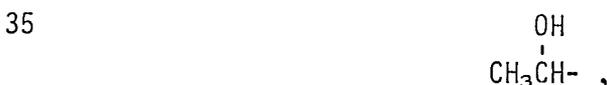


ou,

(b) R² est un atome d'hydrogène et R¹ est un atome d'hydrogène ou un groupe CH₃CH₂-,

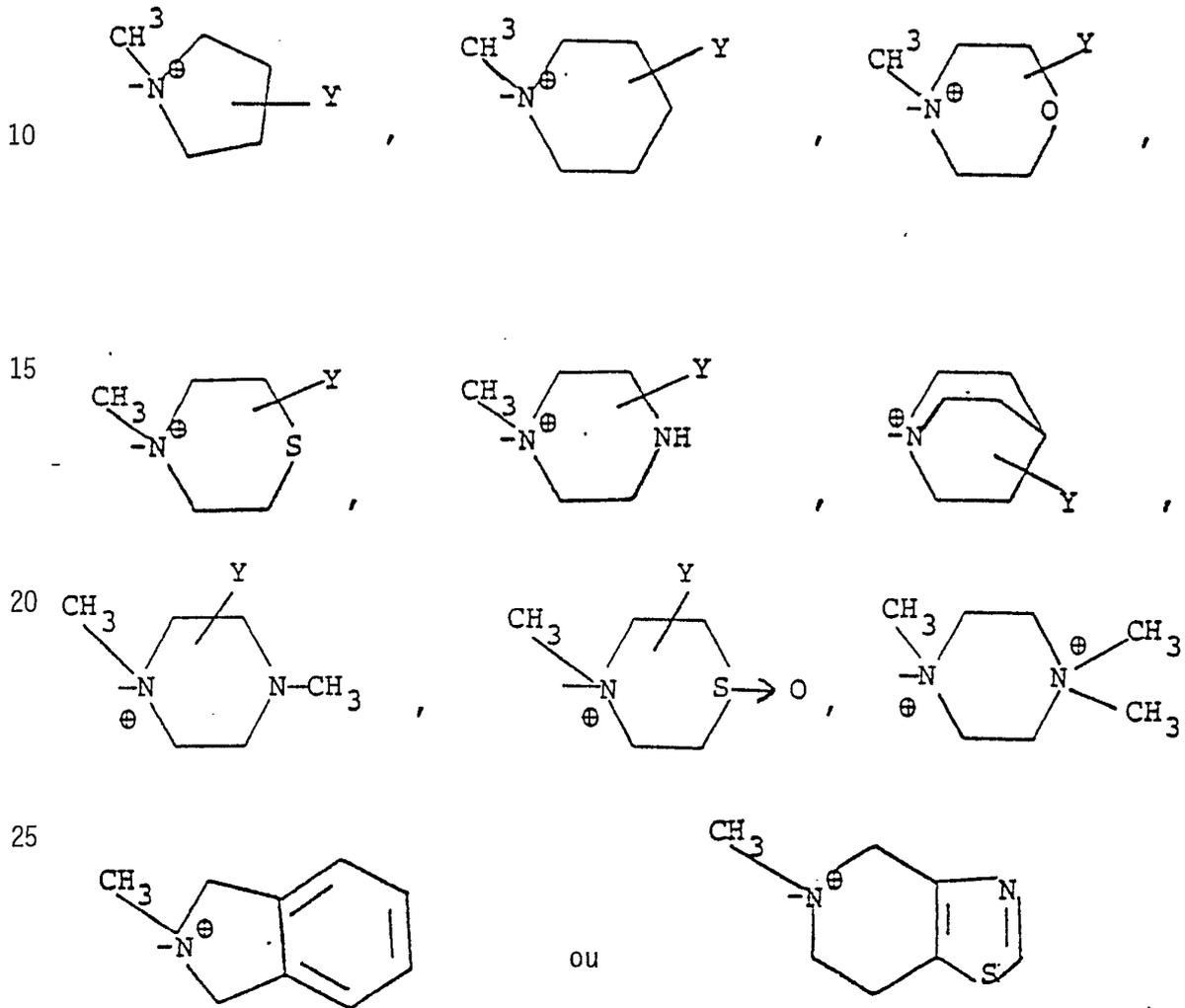


Sont particulièrement préférés, les composés dans lesquels R² est un atome d'hydrogène et R¹ est



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

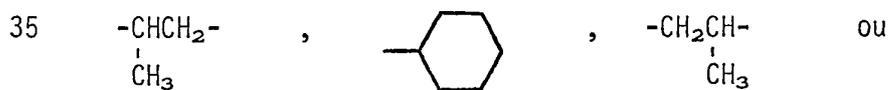
Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, celle-ci a pour objet les composés de formule I dans laquelle:



30 et,

Y est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆, hydroxy, -S-alkyle en C₁ à C₆, carboxyle, carbamoyle, chloro, bromo, iodo, fluoro ou phényle.

Dans cette sous-classe, sont préférés les composés dans lesquels A est



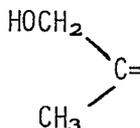
-(CH₂)_n- et étant entendu que n=2, 3 ou 4, ou encore plus particulièrement selon lesquels A est -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-,



et plus particulièrement ceux dans lesquels A est $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, et où

(a) R^1 et R^2 pris ensemble forment

5

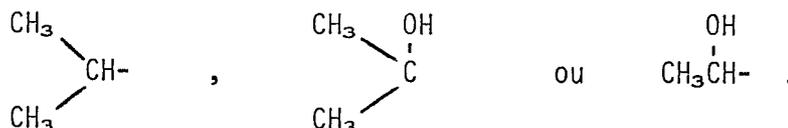


ou,

(b) R^2 est un atome d'hydrogène et R^1 représente un atome d'hydrogène

10

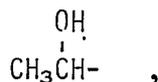
ou un groupe CH_3CH_2- ,



Sont particulièrement préférés, les composés dans lesquels R^2 est un

15

atome d'hydrogène et R^1 est

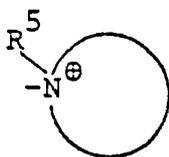


et notamment les composés ayant une configuration absolue 5R, 6S, 8R.

Selon un autre mode préféré encore de la présente invention,

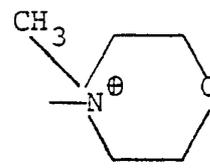
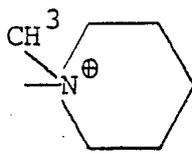
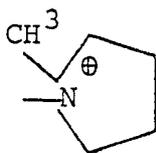
20

celle-ci a pour objet les composés de formule I dans laquelle:

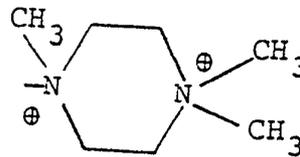
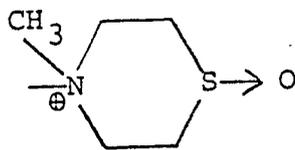


représente

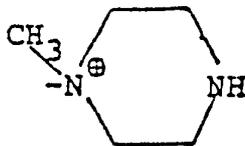
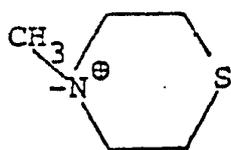
25



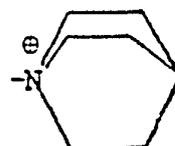
30



35



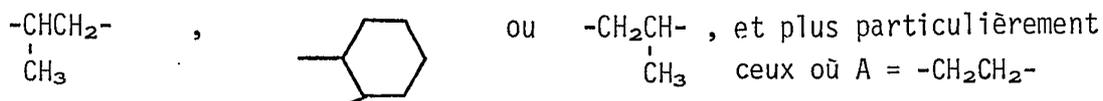
ou



Dans cette sous-classe, les composés utilisés de préférence sont ceux dans lesquels A est

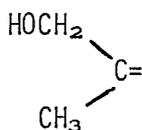


5 $\text{-(CH}_2\text{)}_n\text{-}$ et dans lesquels A = 2, 3 ou 4, et plus particulièrement selon lesquels A est $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$



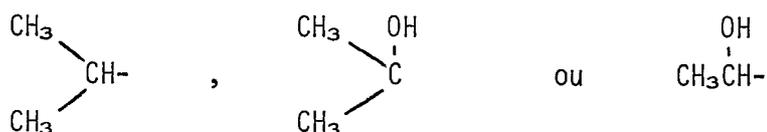
et où:

10 (a) R^1 et R^2 pris ensemble forment



ou

15 (b) R^2 est un atome d'hydrogène et R^1 est un atome d'hydrogène ou un groupe $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{-}$,

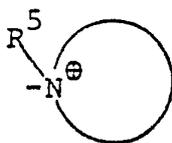


20 Sont particulièrement préférés, les composés dans lesquels R^2 est l'hydrogène et R^1 est

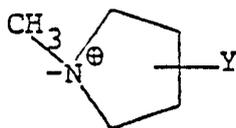


et notamment les composés ayant la configuration absolue 5R, 6S, 8R.

25 Selon un autre mode de réalisation encore de la présente invention, celle-ci a pour objet les composés de formule I dans laquelle



30 représente



et dans laquelle:

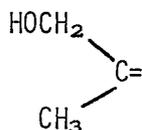
35 Y est de l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_6 , hydroxy, -S-alkyle en C_1 à C_6 , carboxyle, carbamoyle, chloro, bromo, iodo, fluoro ou phényle.

Dans cette sous-classe préférée, les composés utilisés plus particulièrement

sont ceux dans lesquels A est $-(CH_2)_n$ dans laquelle $n = 2, 3$ ou 4 , et plus particulièrement selon laquelle A est $-CH_2CH_2-$ et où

(a) R^1 et R^2 pris ensemble forment

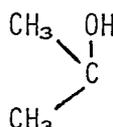
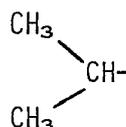
5



ou

(b) R^2 est de l'hydrogène et R^1 représente l'hydrogène ou un groupe CH_3CH_2- ,

10



ou



Sont particulièrement préférés, les composés dans lesquels R^2 est un atome d'hydrogène et R^1 est

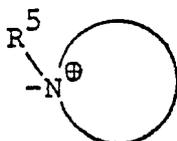
15



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

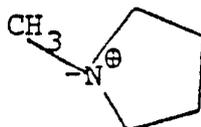
Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, celle-ci a pour objet des composés de formule I dans laquelle

20



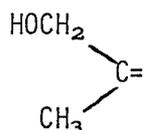
représente

25



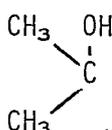
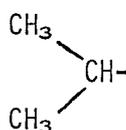
Dans cette sous-classe préférée, on utilisera de préférence les composés dans lesquels A est $-(CH_2)_n-$ avec $n = 2, 3$ ou 4 , et plus particulièrement selon laquelle A est $-CH_2CH_2-$ et où soit

30 (a) R^1 et R^2 pris ensemble représentent

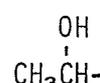


ou

35 (b) R^2 est l'hydrogène et R^1 représente l'hydrogène, CH_3CH_2- ,



ou



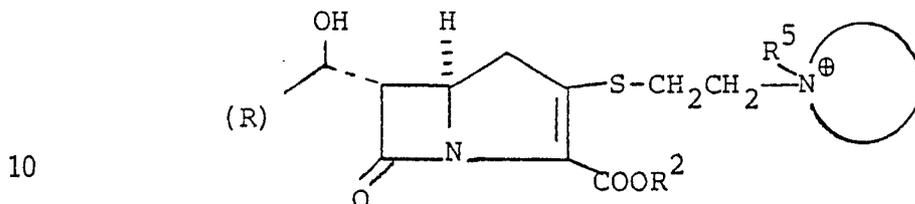
Sont tout particulièrement préférés, les composés dans lesquels R^2 est

de l'hydrogène et R¹ est



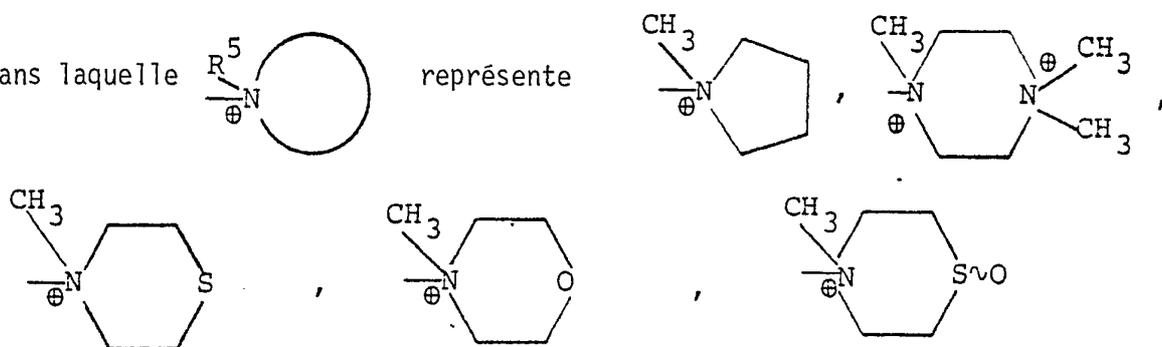
et notamment les composés ayant la configuration absolue 5R, 6S, 8R.

5 Selon un mode de réalisation préféré de la présente invention, celle-ci a pour objet les composés de formule



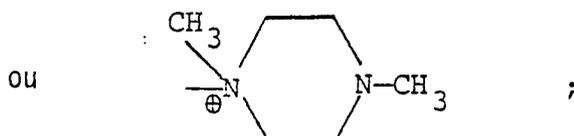
dans laquelle R^5 représente

15



20

(à la fois des diastéréo-
isomères α - et β -)

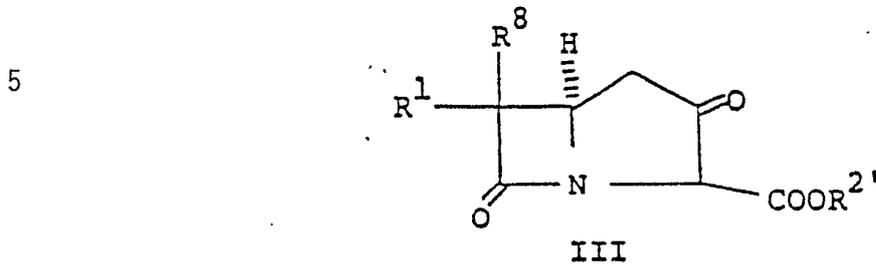


25 et:

R² est de l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe protecteur
carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque
R² est de l'hydrogène ou un groupe protecteur, est également pré-
sent un contre-ion; se rapporte également aux sels d'addition
30 d'acides pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

Il faut remarquer que certains produits qui entrent dans le cadre
de la formule I peuvent être sous la forme d'isomères optiques aussi bien
que de leurs mélanges épimères. Il entre dans le cadre de la présente
invention également de protéger aussi bien les isomères optiques que les
35 mélanges d'épimères. Par exemple, lorsque le substituant en position 6
est l'hydroxyéthyle, un tel substituant peut être soit sous la configura-
tion R ou la configuration S et les isomères résultants ainsi que les
mélanges épimères qui en résultent entrent dans le cadre de la présente
invention.

Les dérivés carbapenems de formule générale I sont préparés à partir de matières de départ présentant la formule:



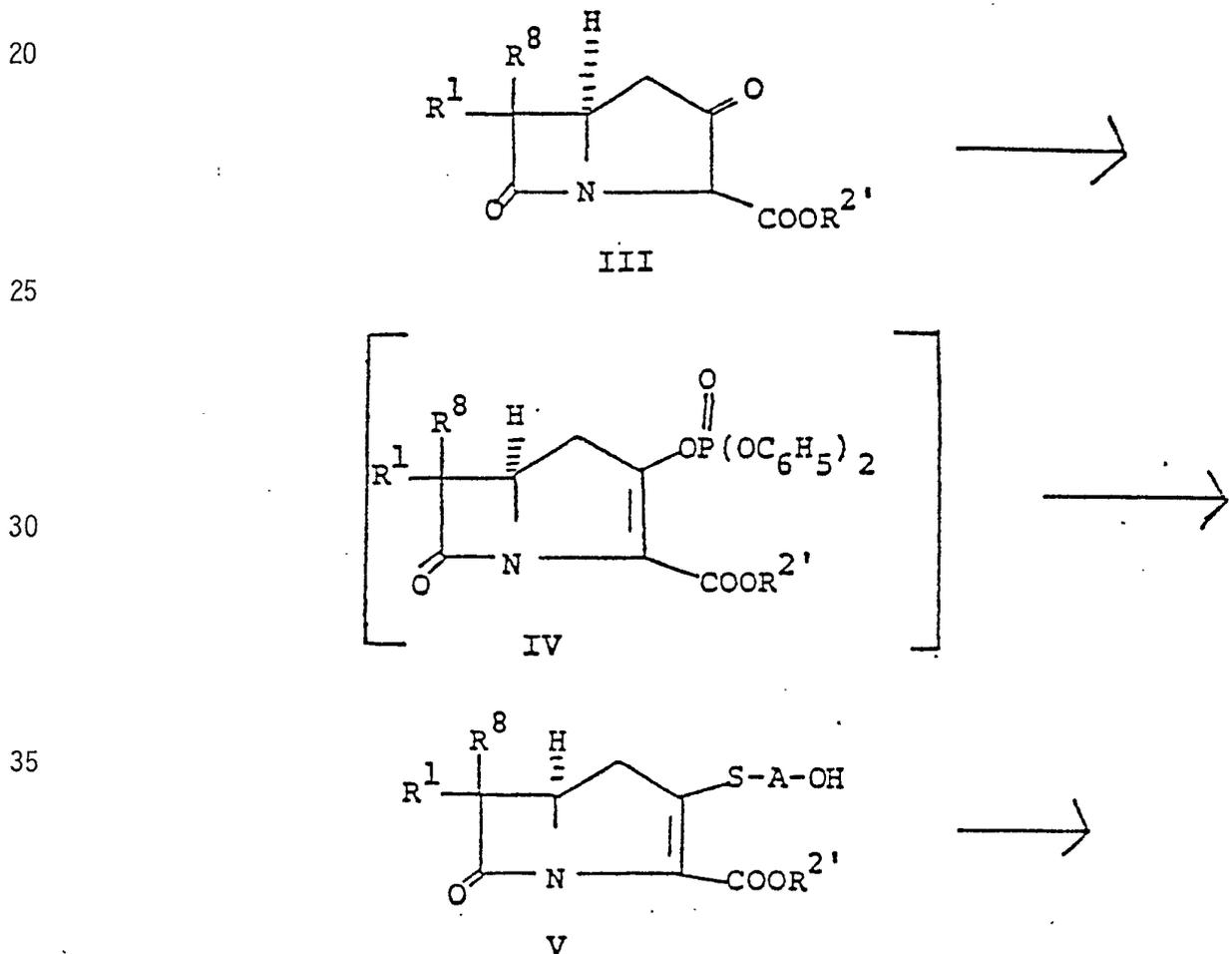
10 dans laquelle:

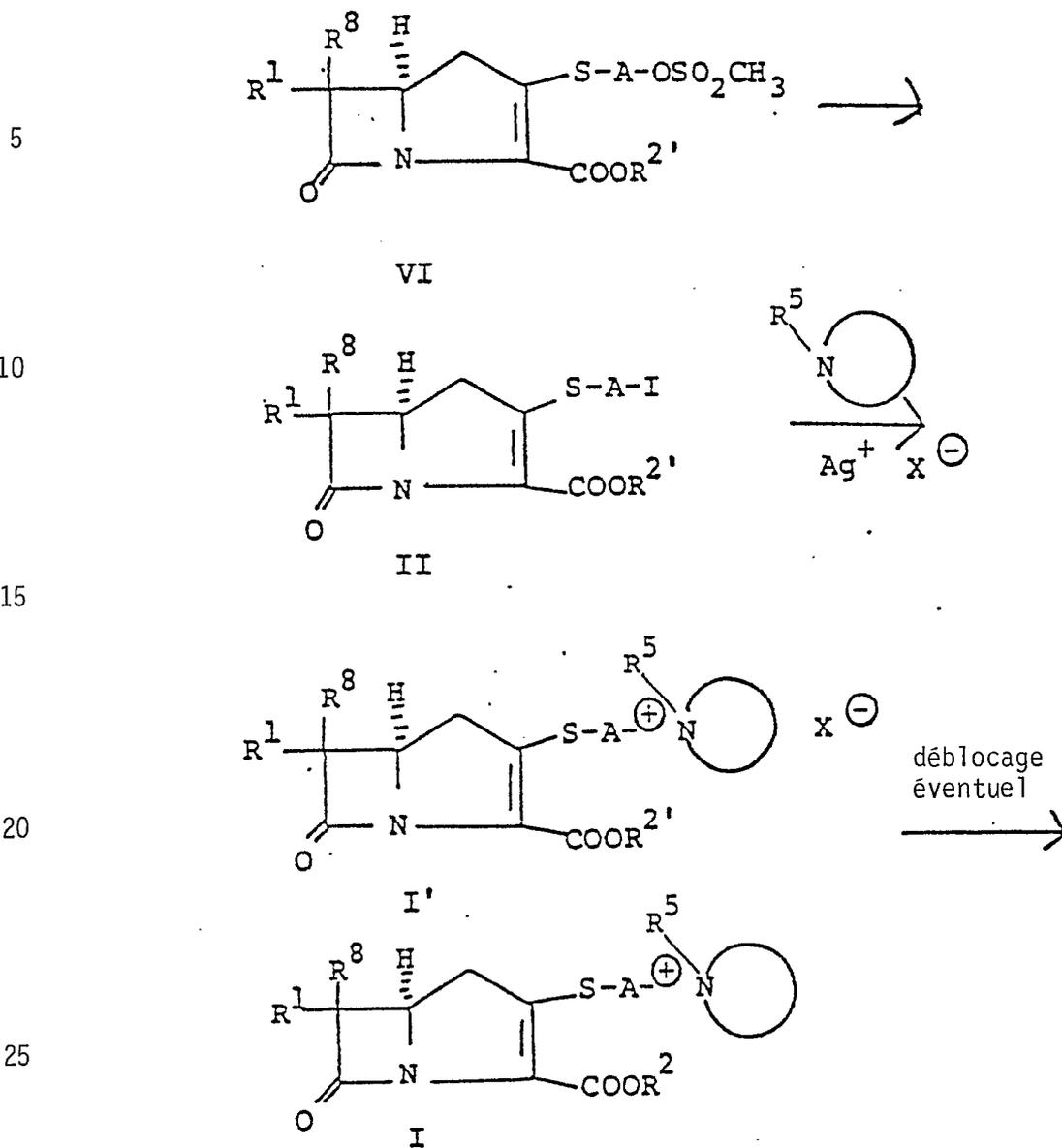
R¹ et R⁸ sont tels que définis ci-dessus; et,

R^{2'} représente un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique.

Des composés de formule III ont été décrits, par exemple, dans la demande
15 de brevet européen 38.869 (composé 7) et peuvent être préparés par les méthodes générales qui sont décrites dans cette demande de brevet européen.

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





30 Pour réaliser le procédé précité, la matière de départ III est amenée à réagir dans un solvant organique inerte tel que chlorure de méthylène, acétonitrile ou le diméthylformamide avec une quantité approximativement équimolaire de chlorophosphate de diphényle en présence d'une base telle que diisopropyléthylamine, triéthylamine, 4-diméthylaminopyridine ou similaire pour conduire à l'intermédiaire V. L'acylation pour produire

35 le groupe séparable diphénylphosphoryloxy en position 2 de l'intermédiaire III est de préférence mise en oeuvre à une température comprise entre -20° et $+40^{\circ}\text{C}$, plus particulièrement de l'ordre de 0°C . L'intermédiaire IV peut être isolé le cas échéant, mais il est utilisé de façon satisfaisante dans l'étape suivante sans nécessiter d'isolation ou de purification.

L'intermédiaire IV est alors converti en l'intermédiaire V par une réaction de déplacement classique. Ainsi, l'intermédiaire IV peut être amené à réagir avec une quantité approximativement équimolaire d'un réactif de type mercaptan présentant la formule



dans laquelle:

A représente le cyclopentylène, le cyclohexylène ou un alkylène en C_2 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle en C_1 à C_4 dans un solvant organique inerte tel que dioxane, diméthylformamide, diméthylsulfoxyde ou acétonitrile et en présence
10 d'une base telle que diisopropyléthylamine, triéthylamine, carbonate acide de sodium, carbonate de potassium ou 4-diméthylaminepyridine.

La température de déplacement n'est pas critique mais une température particulièrement avantageuse est comprise entre -40°C et 25°C . Particulièrement satisfaisante est une réaction effectuée sous refroidissement par
15 exemple à une température de l'ordre de 0°C .

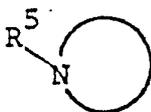
L'intermédiaire V est alors acylé par le chlorure de méthanesulfonyle ou un équivalent acylant fonctionnel de ce dérivé tel que l'anhydride acide méthanesulfonique dans un solvant organique inerte et en présence
20 d'une base; on obtient ainsi le groupe séparable méthanesulfonyloxy de l'intermédiaire VI. L'acylation est effectuée dans un solvant organique inerte tel que tétrahydrofurane, chlorure de méthylène, acétonitrile ou diméthylformamide et en présence d'une base convenable telle que diisopropyléthylamine, triéthylamine, 4-diméthylaminopyridine, et similaire. La
25 réaction peut être effectuée sur une large gamme de températures, par exemple entre -40°C et $+40^\circ\text{C}$, mais est plus particulièrement effectuée sous refroidissement, par exemple à une température de l'ordre de -30°C à -40°C .

L'intermédiaire VI est alors soumis à une réaction de déplacement
30 de façon à fournir sur l'intermédiaire II un groupe séparable iodo. Ce groupe particulier s'est révélé faciliter grandement la préparation des produits finaux carbapénems de formule I.

Le déplacement du groupe séparable méthanesulfonyloxy est effectué par réaction de l'intermédiaire VI avec une source d'ions iodure dans un
35 solvant organique inerte tel que acétone, diméthylformamide ou diméthylsulfoxyde. Tout composé qui s'ionise dans le solvant employé pour conduire aux ions iodure peut être utilisé tel que par exemple un iodure de métal alcalin tel que NaI ou KI. La température de déplacement n'est pas critique mais des températures de l'ordre de la température ambiante ou

supérieure sont tout particulièrement avantageuses pour permettre l'achèvement de la réaction dans une durée de temps raisonnable. La source des ions iodure est employée en une quantité telle qu'elle fournisse approximativement un équivalent ou un excès d'ions iodure par rapport à l'intermédiaire VI.

La préparation du dérivé carbapenem de formule I recherché est effectuée par un déplacement nucléophile du groupe séparable iodo de l'intermédiaire II par le nucléophile hétérocyclique contenant de l'azote souhaité

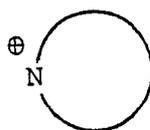


L'intermédiaire II réagit avec au moins un équivalent, de préférence un excès, du réactif amine recherché dans un solvant organique inerte en présence d'ion argent. Des solvants organiques inertes convenables peuvent consister par exemple en tétrahydrofurane, dioxane, chlorure de méthylène, diglyme, diméthoxyéthane et similaire. Tout composé à base d'argent qui s'ionise substantiellement dans un solvant pour conduire à la production d'ions d'argent et d'un anion inerte peut être utilisé en tant que source d'ion argent, par exemple AgClO_4 . En général, il est préférable d'utiliser une quantité approximativement équivalente (par rapport à l'intermédiaire II) d'ion argent pour faciliter le déplacement. La réaction peut être effectuée sur une large gamme de températures, par exemple de l'ordre de -25° à $+25^\circ\text{C}$ environ, mais est plus favorablement effectuée à une température de l'ordre de 0°C . L'intermédiaire I' devra comporter un contre-anion (par exemple dérivé du sel d'argent utilisé) qui lui est associé et peut à ce stade être substitué par un autre contre-anion, par exemple qui est acceptable du point de vue pharmaceutique, par des procédés classiques. Selon une variante, le contre-ion peut être éliminé ultérieurement durant l'étape de déblocage.

L'étape de déblocage pour éliminer le groupe protecteur carboxyle $\text{R}^{2'}$ de l'intermédiaire I'' est effectuée par des processus conventionnels tels que solvolysse, réduction chimique ou hydrogénation. Lorsqu'un groupe protecteur tel que p-nitrobenzyle, benzyle, benzhydryle ou 2-naphthylméthyl est utilisé, et est susceptible d'être éliminé par hydrogénation catalytique, l'intermédiaire I' dans un solvant convenable tel que dioxane-eau-éthanol, tétrahydrofurane-diéthyléther-tampon, tétrahydrofurane-phosphate

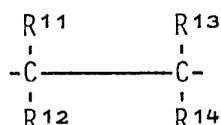
acide dipotassique en solution aqueuse-isopropanol ou similaire, peut être traité sous une pression d'hydrogène de l'ordre de 1 à 4 atmosphères en présence d'un catalyseur d'hydrogénation tel que palladium sur charbon, hydroxyde de palladium, oxyde de platine ou similaire à une température
 5 comprise entre 0 et 50°C durant 0,24 à 4 heures. Lorsque R^{2'} est un groupe tel que o-nitrobenzyle, la photolyse peut également être utilisée pour le déblocage. Des groupes protecteurs tels que 2,2,2-trichloroéthyle peuvent être éliminés par une réduction au zinc doux. Le groupe protecteur allyle peut être éliminé à l'aide d'un catalyseur comprenant un mélange
 10 d'un composé de palladium et la phosphine de triphényle dans un solvant aprotique tel que tétrahydrofurane, éther diéthylique ou chlorure de méthylène. De même, d'autres groupes protecteurs carboxyles classiques peuvent être éliminés par des méthodes connus du spécialiste. Enfin, ainsi qu'il a été mentionné ci-dessus, des composés de formule I' où R^{2'} est un
 15 ester hydrolysable par voie physiologique, tel qu'acétoxyméthyle, phtalidyle, indanyle, pivaloyloxyméthyle, méthoxyméthyle, etc... peut être administré directement à l'hôte sans nécessiter de déblocage préalable car de tels esters sont hydrolysés in vivo dans des conditions physiologiques.

La préparation de certains composés de formule I peut impliquer
 20 une étape de réaction ultérieure préalablement ou succédant à la réaction de déblocage. Ainsi, par exemple, lorsque le substituant contenant de l'azote hétérocyclique souhaité



contient un groupe sulfoxyde, on peut tout d'abord former le composé correspondant ayant l'hétérocycle contenant du soufre par le procédé précité puis soumettre ce composé, soit avant soit après le déblocage du
 30 carboxyle, à une oxydation de façon à former le sulfoxyde final correspondant.

Alors que le procédé précité convient pour la préparation des composés selon la présente invention, Monsieur Pierre Dextraze a inventé un nouveau procédé qui peut être utilisé pour préparer les composés de
 35 formule I où le substituant A est le cyclopentylène, cyclohexylène ou

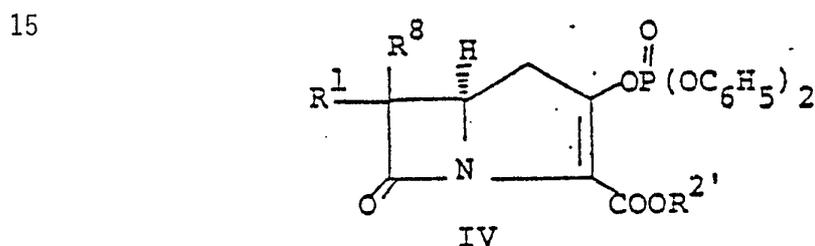


dans laquelle R^{11} , R^{12} , R^{13} et R^{14} , indépendamment les uns des autres, consistent en un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_4 . Ce procédé, qui est décrit et revendiqué dans une demande de brevet présentée pendant le même jour que la date à laquelle la présente continuation-in-part a été déposée, constitue un procédé préféré de préparation de la classe précitée de composés.

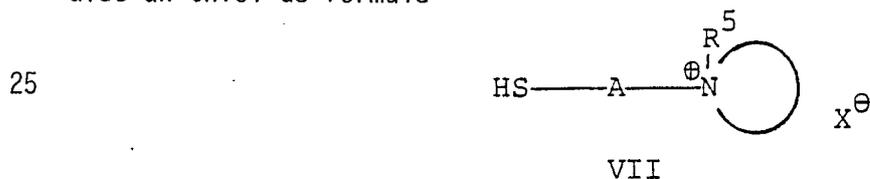
Selon une autre variante de préparation des composés de formule I où A est le cyclopentylène, cyclohexylène ou



dans laquelle R^{11} , R^{12} , R^{13} et R^{14} , sont indépendamment l'un de l'autre, de l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_4 , on procède à la réaction d'un intermédiaire de formule

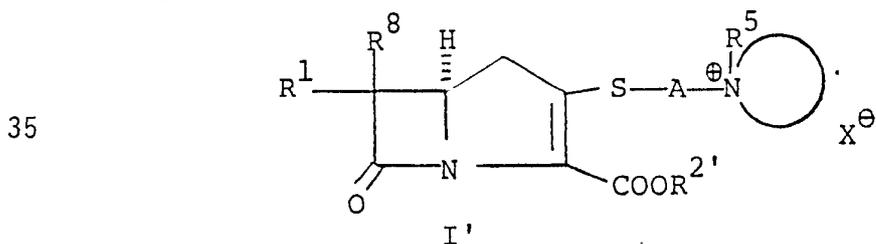


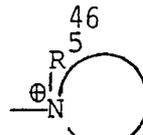
dans laquelle R^1 et R^8 sont tels que définis pour les composés de formule I et $R^{2'}$ est un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique avec un thiol de formule



dans laquelle A et sont tels que définis ci-dessus en re-

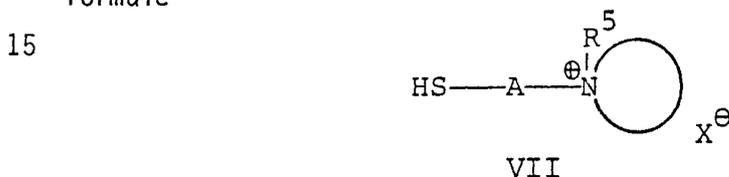
30 lation avec les composés de formule I et X^θ est un contre-anion dans un solvant inerte et en présence d'une base pour produire le carbapenem de formule



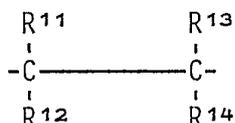
5 dans laquelle R^1 , R^2 , $R^{2'}$, A,  et X^\ominus sont tels que définis ci-dessus, et ledit procédé impliquant, le cas échéant, l'élimination du groupe protecteur carboxyle $R^{2'}$ pour conduire au composé débloqué correspondant de formule I, ou à un de sels acceptables du point de vue pharmacologique.

Le procédé selon la variante précitée utilise l'intermédiaire IV qui peut être préparé ainsi qu'il est décrit ci-dessus dans le cadre du procédé de synthèse générale. L'intermédiaire IV est, en général, préparé in situ à partir de l'intermédiaire III et est utilisé sans isolation ou purification.

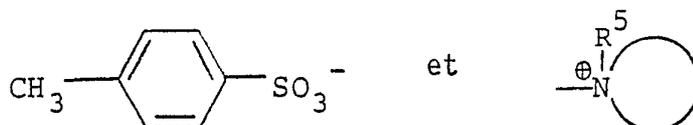
Suivant une variante de ce procédé de préparation, l'intermédiaire carbapenem IV est amené à réagir avec une amine thiol quaternaire de formule



20 dans laquelle A est cyclopentylène, cyclohexylène ou



25 dans laquelle R^{11} , R^{12} , R^{13} et R^{14} , indépendamment l'un de l'autre, sont l'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_4 , X^\ominus est un contre-anion associé à un acide fort tel que Cl^- , Br^- , $CH_3SO_3^-$, $CF_3SO_3^-$ ou



30 tels que définis ci-dessus.

La réaction effectuée dans un solvant inerte avec acétonitrile, acétonitrile- H_2O , acétonitrile-diméthylformamide, tétrahydrofuran, tétrahydrofuran- H_2O ou acétone en présence d'une base. La nature de base n'est pas critique. Les meilleurs résultats, cependant, ont été obtenus lorsqu'une base consistant en une amine tertiaire non-nucléophile telle que diisopropyléthylamine, 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undéc-7-ène, 1,5-diazabicyclo[4,3,0]non-5-ène ou tri(alkyle en C_1 à C_4)amine tel que triéthylamine, tributylamine ou tripropylamine est employée. La réaction de l'intermédiaire IV avec le thiol VII

peut être effectuée sur une large gamme de température, par exemple entre -15° et la température ambiante, mais de préférence elle s'effectue à une température de l'ordre de -15° à $+15^{\circ}\text{C}$ et plus particulièrement de l'ordre de 0°C .

Le carbapenem produit par la réaction de l'amine thiol quaternaire
 5 VII avec l'intermédiaire IV comporte un contre-anion qui lui est associé (soit c'est $(\text{C}_6\text{H}_5\text{O})_2\text{PO}_2^{\ominus}$, Cl^{\ominus} ou l'anion associé au thiol quaternaire) qui peut être à ce niveau substitué par un autre contre-anion, par exemple un anion qui est plus acceptable du point de vue pharmacologique, par des procédés classiques. Suivant une variante, le contre-anion peut être
 10 éliminé durant l'étape de déblocage ultérieure. Lorsque le carbapenem quaternisé produit et le contre-anion forment un produit insoluble, le produit peut se séparer par cristallisation au fur et à mesure de sa formation puis être recueilli à l'état pur par filtration.

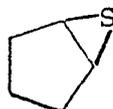
Succédant à la formation du carbapenem recherché, conformément à l'é-
 15 tape réactionnelle précitée, le groupe protecteur carboxyle $\text{R}^{2'}$ du composé I' peut être éventuellement éliminé par les processus classiques tels que décrits ci-dessus en relation avec le procédé de synthèse générale.

Les thiois intermédiaires de formule VII peuvent être préparés, par exemple, par réaction d'un sulfure de formule

20

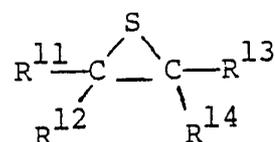


VIIIa



VIIIb

ou

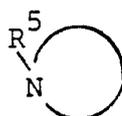


VIIIc

25

dans lesquelles R^{11} , R^{12} , R^{13} et R^{14} , indépendamment l'un de l'autre, consistent en un atome d'hydrogène ou un radical alkyle en C_1 à C_4 , avec une amine hétérocyclique (telle que définie ci-dessus) de formule

30



et un acide fort.

35 La réaction peut être effectuée en présence ou en l'absence d'un solvant organique inerte qui est, de préférence, un solvant organique non polaire tel que chlorure de méthylène, benzène, xylène, toluène ou similaire. Lorsque l'amine et les réactifs sulfurés sont des liquides ou lorsqu'une

amine solide est soluble dans un réactif sulfuré liquide, il est préférable de mettre en oeuvre la réaction sans utiliser de solvant supplémentaire. L'acide fort particulier utilisé dans la réaction n'est pas critique et peut, par exemple, consister en des acides organiques ou minéraux forts
5 tels que acide chlorhydrique, bromhydrique, méthanesulfonique, p-toluène-sulfonique, trifluorométhanesulfonique, etc.

La formation de l'amine thiol quaternaire intermédiaire VII peut être effectuée à une température comprise entre -20°C et environ 100°C quoique des températures préférées sont, de préférence, de l'ordre de
10 50 à 70°C .

Le sulfure, l'amine aromatique et l'acide sont, de préférence, employés sous une forme telle que le sulfure et l'acide soient dans des proportions approximativement équimolaires et que l'amine utilisée soit en excès, c'est-à-dire de l'ordre de 2 à 3 moles d'amine par mole de sulfure
15 ou d'acide.

L'amine thiol quaternaire intermédiaire possède un contre-anion qui lui est associé et qui est déterminé en fonction de l'acide particulier employé. Il est, bien entendu, possible de substituer à ce point un autre contre-anion, par des processus classiques, destiné à être utilisé
20 dans l'étape de réaction ultérieure avec les carbapenems intermédiaires IV.

Il faut remarquer que, lorsque le substituant R^1 et/ou R^2 ou le nucléophile hétérocyclique qui est attaché au substituant A contient un groupe fonctionnel qui peut interférer dans le cadre de la réaction concernée, un tel groupe peut être protégé par un groupe de blocage classique
25 puis, ultérieurement débloqué pour régénérer le groupe fonctionnel recherché. Des groupes de blocage convenables et les processus d'introduction et d'élimination de tels groupes sont bien connus de l'homme de l'art.

Dans le cas où certains composés de formule I présentent un substituant cycloalkylène ou alkylène A ramifié, un ou plusieurs atomes de carbone asymétriques supplémentaires peuvent se former, ce qui conduit à la production de diastéréoisomères. La présente invention inclut les mélanges de tels diastéréoisomères ainsi que chacun des diastéréoisomères purifiés
30 individuels.

Ainsi que ceci est le cas d'autres antibiotiques à base de β -lactame,
35 les composés de formule générale I peuvent être convertis par des procédés connus en des sels acceptables du point de vue pharmaceutique qui, aux fins de la présente invention, sont pratiquement équivalents aux composés non salifiés. Ainsi, par exemple, on peut dissoudre un composé de formule I

dans lequel R^2 est une charge anionique dans un solvant inerte convenable, puis y ajouter un équivalent d'un acide acceptable du point de vue pharmaceutique. Le sel d'addition d'acide recherché peut être récupéré par les processus classiques tels que par exemple précipitation par sol-

5 vant, lyophilisation, etc. Lorsque d'autres groupes fonctionnels acides ou basiques sont présents dans le composé de formule I, des sels d'addition de base acceptables du point de vue pharmaceutique et des sels d'addition d'acide acceptables du point de vue pharmaceutique, peuvent être préparés de façon similaire par des méthodes connues.

10 Un composé de formule I où R^2 est de l'hydrogène ou un charge anionique ou un de ses sels acceptables du point de vue pharmaceutique, peuvent également être convertis par des processus classiques en un composé correspondant dans lequel R^2 est un groupe ester hydrolysable par voie physiologique, ou un composé de formule I dans lequel R^2 est un groupe pro-

15 tecteur carboxyle classique peut être converti en le composé correspondant où R^2 est de l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe ester hydrolysable par voie physiologique ou encore un de ses sels acceptables du point de vue pharmacologique.

Les nouveaux dérivés de carbapenem de formule générale I, dans

20 laquelle R^2 est de l'hydrogène, une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle hydrolysable par voie physiologique ou encore un de ses sels acceptables du point de vue pharmacologique sont des antibiotiques actifs puissants vis à vis de nombreuses bactéries gram-positives et gram-

25 négatives et peuvent être utilisés en tant qu'additifs alimentaires ou suppléments alimentaires pour animaux aux fins de promouvoir leur croissance, en tant qu'agents de préservation des aliments, en tant que bactéricides dans les applications industrielles, par exemple pour des peintures à l'eau, et dans les papiers de blanchiment d'une industrie papetière

30 pour inhiber la croissance de bactéries nuisibles et en tant que désinfectant pour détruire ou inhiber la croissance de bactérie nuisible sur les appareillages médicaux et dentaires. Ils sont tout particulièrement utilisables cependant dans le traitement de maladies infectieuses des produits chez les êtres humains et des animaux du fait de bactéries gram-positive et gram-

35 négative.

Les composés actifs du point de vue pharmaceutique selon la présente invention peuvent être utilisés seuls ou sous la forme de composition pharmaceutique comprenant, en plus du carbapenem actif, un support ou diluant ou autre véhicule acceptable du point de vue pharmacologique. Les composés

peuvent être administrés par une grande variété de méthodes, celles qui sont les plus intéressantes impliquent les voies orales, les voies topiques ou parentérales (injections intraveineuse ou intramusculaire). Les compositions pharmaceutiques peuvent être sous forme solide telle que capsules, comprimés, poudres, etc. ou sous forme liquide telle que solutions, suspensions ou émulsions. Les compositions destinées à être injectées, ce qui constitue la voie la plus favorable de traitement, peuvent être préparées sous forme de dose unitaire en ampoules ou de contenueurs multidoses et peuvent contenir des agents de formulation tels que des agents de suspension, de stabilisation et de dispersion.

Les compositions peuvent être sous une forme prête à l'emploi, ou sous forme pulvérulente, destinées à être reconstituées au moment de leur utilisation, grâce à l'addition d'un véhicule convenable tel que l'eau stérile.

La dose à administrer dépend, en grande mesure, des constituants particuliers utilisés de sa formulation et de sa composition ou de son administration, de la nature et des conditions de l'hôte et du site particulier ainsi que de l'organisme à traiter. Le choix des différents dosages et des différentes voies d'application est laissé à la discrétion du thérapeute. En général, cependant, les composés peuvent être administrés par voies parentérale ou orale, à des mammifères dans des quantités de l'ordre de 5 à 200 mg/kg/j. L'administration est en général effectuée sous forme de dose divisée, par exemple, de 3 à 4 applications par jour.

Pour illustrer le large spectre d'activité antibactérienne des carbapénems selon la présente invention, sont donnés ci-dessus des résultats des tests in vitro et in vivo, ainsi que de la toxicité de ces composés pour ce qui concerne les carbapénems présentement préférés conformes à la présente invention.

Activité in vitro

Un échantillon du carbapénem de l'Exemple 1, après mise en solution dans l'eau et dilution dans un bouillon nutritif, révèle les concentrations inhibitrices minimums (M.I.C.) suivantes en mcg/ml pour les micro-organismes indiqués; ces concentrations inhibitrices minimums sont déterminées après incubation pendant la durée d'une nuit à 37°C par la méthode dite tube dilution.

A titre de témoin, on a utilisé la N-formimidoyl thiénamycine.

Activité antibactérielle in vitro des dérivés
de carbapenem de l'Exemple 1

5	Organismes		MIC (mcg/ml)	
			composé nouveau	N-formimidoyle thiénamycine
10	<i>S. pneumoniae</i>	A-9585	0,002	0,004
	<i>S. pyogenes</i>	A-9604	0,002	0,001
	<i>S. aureus</i>	A-9537	0,008	0,004
15	<i>S. aureus</i> + 50% sérum	A-9537	0,016	0,016
	<i>S. aureus</i> (Pen-res.)	A-9606	0,016	0,008
	<i>S. faecalis</i>	A20688	1	0,5
20	<i>E. coli</i>	A15119	0,03	0,016
	<i>E. coli</i>	A20341-1	0,03	0,03
	<i>K. pneumoniae</i>	A-9664	0,06	0,13
	<i>K. pneumoniae</i>	A20468	0,13	0,06
	<i>P. mirabilis</i>	A-9900	0,13	0,06
	<i>P. vulgaris</i>	A21559	0,03	0,03
25	<i>P. morgani</i>	A15153	0,13	0,13
	<i>P. rettgeri</i>	A22424	0,25	0,25
	<i>S. marcescens</i>	A20019	0,06	0,03
	<i>E. cloacae</i>	A-9569	0,25	0,06
30	<i>E. cloacae</i>	A-9656	0,13	0,06
	<i>P. aeruginosa</i>	A-9843A	4	1
	<i>P. aeruginosa</i>	A21213	0,25	0,25
35	<i>B. fragilis</i>	A22862	0,13	0,016
	<i>B. fragilis</i>	A22053	0,25	0,06
	<i>B. fragilis</i>	A22696	0,5	0,13
	<i>B. fragilis</i>	A22863	0,13	1

Activité in vivo

L'efficacité thérapeutique in vivo des composés de l'Exemple 1 et de la N-formimidoyle thiénamycine après administration intramusculaire à des souris infestées, par voie expérimentale par divers organismes est montrée dans le tableau suivant.

Le PD₅₀ (dose en mg/kg requise pour obtenir la protection de 50% des souris infestées) est donnée.

Effet de protection par traitement intramusculaire
sur les souris infestées

Organisme	Nombre d'organismes	PD ₅₀ /traitement (mg/kg)	
		Composé de l'exemple 1	N-formimidoyle thiénamycine
P.mirabilis A-9900	4 x 10 ⁶	>10	3*/15*
P. aeruginosa A-9843a	3 x 10 ⁶	3	0,5*

* Données historiques.

Traitement: les souris sont infestées par voie intramusculaire à l'aide du médicament 0 et 2 heures après infection. 5 souris par dose sont utilisées pour chaque essai.

Toxicité

La toxicité du composé de l'Exemple 1, après administration intracranienne à des souris, est déterminée et les résultats sont consignés dans le tableau suivant.

Toxicité après administration intracranienne à des souris

Composé	*LD ₅₀ (mg/kg)	dose la plus élevée (mg/kg) sans signes cliniques de toxicité
Composé de l'exemple 1	>10	>10
N-formimidoyle thiénamycine	32	~5

* moyenne de 25 souris par composé

Taux sanguin dans les souris après administration
par voie intramusculaire

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

Composé	taux sanguin ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						* $t_{1/2}$ (min)	**AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{ml}$)
	10	20	30	45	60	90		
Composé de l'exemple 1 N-formimidoyle thiénamycine	13,7	10,2	5,7	2,1	<0,6	<0,6	11	5,4
	12,6	9,9	7,3	2,6	0,7	<0,3	9	6

Les composés sont solubilisés dans un tampon phosphate 0.1 M de pH 7.

Les valeurs sont celle d'un simple essai; 4 souris sont utilisées par composé.

- 20 * $t_{1/2}$ égal la période, c'est-à-dire la moitié de la durée en minutes;
 ** AUC correspond à la zone en-dessous de la courbe de la concentration sanguine en fonction du temps.

La récupération urinaire du composé de l'exemple 1, après administration intramusculaire (20 mg/kg) à des souris est montrée dans le tableau suivant.

Récupération urinaire après administration
intramusculaire de 20 mg/kg à des souris

Composé	Pourcentage de dose récupérée			
	0-3	3-6	6-24	0-24
Composé de l'exemple 1	18,8	0,6	0,1	19,5 \pm 3,2
N-formimidoyle thiénamycine	12,1	0,1	<0,1	12,1 \pm 3,6

Les composés sont solubilisés dans un tampon de phosphate 0.1 M de pH de l'ordre de 7; les valeurs sont celle d'un simple essai; 4 souris ont été utilisées par composé.

Données biologiques supplémentaires
relatives à l'activité in vitro

Des échantillons des dérivés de carbapenem indiqués ci-dessous (identifiés par leur n° d'exemple) après une mise en solution dans de l'eau et dilution dans un bouillon de culture, révèlent les concentrations inhibitrices minimums suivantes (M.I.C.) en mcg/ml vis à vis des micro-organismes indiqués; ces concentrations inhibitrices minimums sont déterminées après incubation pendant la durée d'une nuit à 37°C par la méthode dite par "tube dilution". La N-formimidoyl thiénamycine est utilisée en tant que témoin.

	Organismes		MIC (µg/ml)		
			Composé (exemple n°)		
			Ex. 2	MK 0787	
15					
	S. pneumoniae	A-9585	0,001	0,002	
	S. pyogenes	A-9604	0,002	0,002	
	S. faecalis	A20688	0,25	0,25	
20	S. aureus	A-9537	0,008	0,002	
	S. aureus				
	50% sérum	A-9537	0,016	0,016	
	S. aureus				
	(Pen-res.)	A-9606	0,016	0,008	
25	E. coli	A15119	0,016	0,016	
	E. coli	A20341-1	0,03	0,016	
	K. pneumoniae	A-9664	0,06	0,03	
	K. pneumoniae	A20468	0,13	0,13	
30	E. cloacae	A-9659	0,13	0,13	
	E. cloacae	A-9656	0,13	0,06	
	P. mirabilis	A-9900	0,06	0,03	
	P. vulgaris	A21559	0,03	0,016	
	M. morgani	A15153	0,06	0,06	
35	P. rettgeri	A22424	0,13	0,13	
	S. marcescens	A20019	0,06	0,03	
	P. aeruginosa	A-9843a	32	1	
	P. aeruginosa	A21213	8	0,13	

Tableau (suite)

5	Organimes		MIC ($\mu\text{g/ml}$)				
			Composé (exemple n°)				
			Ex. 3			*MK 0787	
10	<i>S. pneumoniae</i>	A-9585	0,03			0,002	
	<i>S. pyogenes</i>	A-9604	0,03			0,002	
	<i>S. faecalis</i>	A20688	0,5			0,5	
	<i>S. aureus</i>	A-9537	0,03			0,004	
	<i>S. aureus</i>						
	50% sérum	A-9537	0,13			0,016	
	<i>S. aureus</i>						
	(Pen-res.)	A-9606	0,03			0,008	
	15	<i>E. coli</i>	A15119	0,03			0,016
		<i>E. coli</i>	A20341-1	0,03			0,03
<i>K. pneumoniae</i>		A-9664	0,13			0,06	
<i>K. pneumoniae</i>		A20468	0,25			0,13	
20		<i>E. cloacae</i>	A-9659	0,25			0,06
		<i>E. cloacae</i>	A-9656	0,5			0,06
		<i>P. mirabilis</i>	A-9900	0,13			0,06
		<i>P. vulgaris</i>	A21559	0,03			0,03
		<i>M. morgani</i>	A15153	0,13			0,13
25		<i>P. rettgeri</i>	A22424	0,5			0,13
	<i>S. marcescens</i>	A20019	0,06			0,03	
	<i>P. aeruginosa</i>	A-9843a	63			1	
	<i>P. aeruginosa</i>	A21213	8			0,25	
30			Ex. 4	Ex. 5 (comp. B)	Ex. 5 (comp. A)	*MK 0787	
	<i>S. pneumoniae</i>	A-9585	0,004	0,004	0,004	0,001	
	<i>S. pyogenes</i>	A-9604	0,004	0,008	0,004	0,001	
	<i>S. faecalis</i>	A20688	2	1	0,05	0,25	
	<i>S. aureus</i>	A-9537	0,03	0,03	0,016	0,002	
	35	<i>S. aureus</i>					
		50% sérum	A-9537	0,06	0,06	0,03	0,004
		<i>S. aureus</i>					
(Pen-res.)	A-9606	0,06	0,06	0,03	0,004		

* N-formimidoyl thienamycine

tableau (suite)

5	Organismes		MIC (g/ml)			
			Composé (exemple n°)			
			Ex. 4	Ex. 5 (comp. B)	Ex. 5 (comp. A)	*MK 0787
	E. coli	A15119	0,13	0,13	0,03	0,016
10	E. coli	A20341-1	0,13	0,13	0,03	0,016
	K. pneumoniae	A-9664	0,25	0,25	0,06	0,03
	K. pneumoniae	A20468	0,5	0,5	0,13	0,06
	E. cloacae	A-9659	1	0,5	0,13	0,06
	E. cloacae	A-9656	2	0,25	0,13	0,06
15	P. mirabilis	A-9900	0,25	0,25	0,13	0,03
	P. vulgaris	A21559	0,25	0,25	0,06	0,016
	M. morgani	A15153	1	0,5	0,13	0,06
	P. rettgeri	A22424	1	1	0,25	0,13
	S. marcescens	A20019	0,25	0,25	0,06	0,03
20	P. aeruginosa	A-9843a	16	63	32	1
	P. aeruginosa	A21213	1	32	16	0,13

* N-formimidoyle thiénamycine

Activité in vivo

L'efficacité thérapeutique in vivo de certains composés de la pré-
 25 sente invention et de la N-formimidoyle thiénamycine (MK 0787), après
 administration intramusculaire à des souris infestées par voie expérimentale
 par divers organismes est montrée ci-dessous. La PD₅₀ (dose en mg/kg requi-
 se pour produire une protection de 50% des souris infestées est indiquée.

Effet protecteur par traitement intramusculaire des souris infestées

30

35	Composé (exemples n°)	PD ₅₀ /traitement (mg/kg)		
		P. aeruginosa *A9843A	P. aeruginosa *A20481	P. aeruginosa *A-9606
	Ex. 2	4,7	33	0,72
	Ex. 5 composé B	-	-	0,39
	Ex. 5 composé A	>12,5	-	1,2
	Ex. 4	2,7	-	1,6
	MK 0787	1	0,4	0,07

Conditions de traitement:

- * - pour les composés de l'exemple 2, les souris sont infestées par voie intrapéritonéale par 2×10^9 organismes (A9606), ou 1×10^5 organismes (A9843A) et (A20481).
- 5 - pour les composés des exemples 4 et 5, les souris sont infestées par voie intrapéritonéale par environ 9×10^7 organismes (A9606) ou environ 8×10^4 (A9843A). Les souris sont traitées par voie intramusculaire par des médicaments, 0 et 2 heures après infestation.

Taux sanguin et récupération urinaire

10 Les taux sanguins et la période d'action de certains composés de la présente invention, après administration par voie intramusculaire de 20 mg par kg chez les souris sont consignés ci-dessous. Il est également montré la récupération urinaire des souris.

Paramètres pharmacocinétiques de la souris après administration d'une dose

15 intramusculaire de 20 mg/kg

Composé (Exemple n°)	Sang			Récupération urinaire***
	C _{max} (µg/ml)	*T _{1/2} (min)	**AUC (µg.h/ml)	%
20 Ex. 3	16,2	8	4,8	15±3
Ex. 4	17,3	12	7,6	33±11
Ex. 5 composé A	10,2	7	3,1	14±1
Ex. 5 composé B	12,6	10	4,6	15±3
25 MK 0787	14,6	10	6	33±8

Les composés sont solubilisés dans un tampon phosphate 0.1 M à pH 7. Les valeurs sont exprimées sur la base d'un simple essai à raison de 4 souris par composé.

30 *T_{1/2} correspond à la période, c'est-à-dire à la moitié de la durée d'action en minutes.

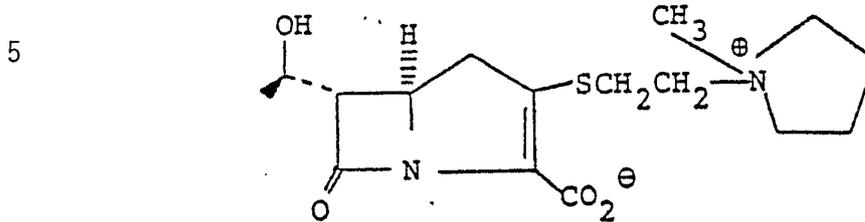
**AUC se réfère à la zone sous la courbe de la concentration sanguine en fonction du temps.

*** la récupération est basée sur une durée de 0 à 6 heures.

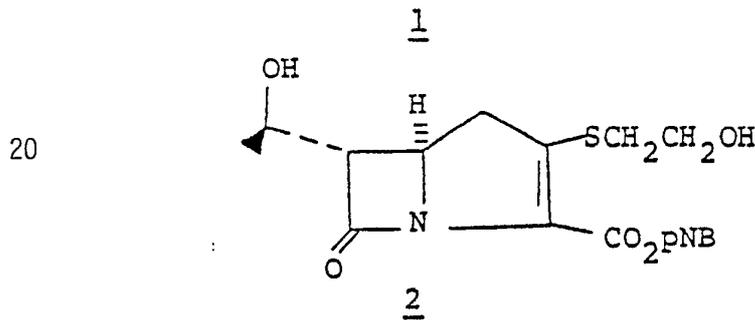
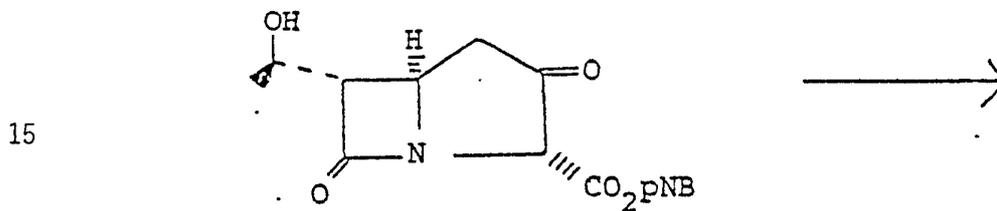
35 D'autres buts et avantages de la présente invention apparaîtront la lecture des exemples donnés à titre non limitatif.

EXEMPLE 1

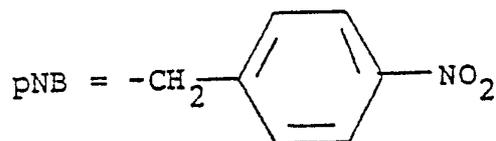
Préparation de carboxylate de 3-(2-(N-méthylpyrrolidinium)éthylthio)-6α-|1-(R)-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-azabicyclo|3,2,0|hept-2-ène-2



10 A.- Carboxylate de p-nitrobenzyl 3-(2-hydroxyéthylthio)-6α-|1-(R)-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-azabicyclo|3,2,0|hept-2-ène-2



25



30 Une solution de 1,69 g (4,85 mmoles) de carboxylate de p-nitrobenzyl-6α-|1-(R)-hydroxyéthyl|-3,7-dioxo-1-azabicyclo (3,2,0)hept-2-ène-2 (1) dans 20 ml d'acétonitrile est refroidie à 0°C sous atmosphère d'azote. Une solution de 726 mg (7,18 mmoles) de diisopropyléthylamine dans 2 ml d'acétonitrile est ajoutée, après addition goutte à goutte de 1,51 g (5,60 mmoles)

35 de chlorophosphate de diphenyle dans 12 ml d'acétonitrile sur une période de 3 minutes. La solution résultante est agitée à 0°C durant 20 minutes pour conduire à l'obtention de carboxylate de p-nitrobenzyl-3-(diphénylphosphoryloxy)-6α-|1-(R)-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-azabicyclo-(3,2,0)hept-2-ène-2. Cette solution est alors ajoutée à une solution de 726 mg (7,18 mmoles)

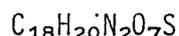
de diisopropyléthylamine dans 2 ml d'acétonitrile, cette addition étant suivie de l'addition d'une solution de 439 mg (5,63 mmoles) de 2-mercaptoéthanol dans 2 ml d'acétonitrile. La solution réactionnelle est agitée à 0°C durant 3 heures puis diluée avec 200 ml d'acétate d'éthyle et lavée à 0°C durant 3 heures puis diluée avec 200 ml d'acétate d'éthyle et lavée 5 par 200 ml d'eau, 100 ml de solution aqueuse de H₃PO₄ et de saumure. L'évaporation de la solution séchée sur (MgSO₄) conduit à l'obtention d'un semi-solide que l'on triture en présence de chlorure de méthylène puis filtre. On obtient ainsi 1,2 g (rendement 61%) du composé en rubrique 2. sous forme d'un solide amorphe blanc.

10 Les propriétés physiques sont les suivantes:

RMN (DMSO-d₆) δ: 1,20 (3H, d, I=6,0Hz); 2,9-3,2 (9H, m);
5,22 (1H, d, I=8,5Hz); et
8,23 (2H, d, I=8,5Hz).

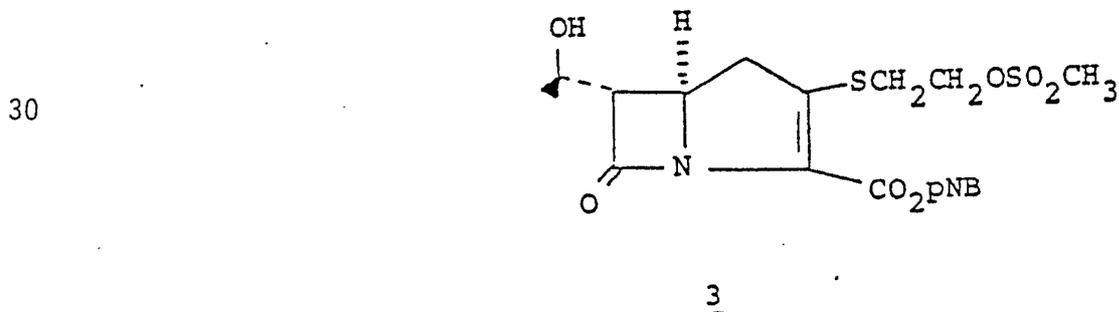
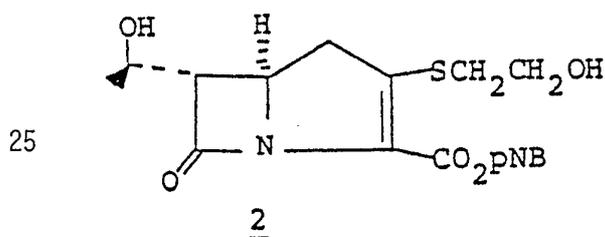
spectre ir (KBr) γ_{max}: 3500, 1770 et 1700 cm⁻¹;

15 L'analyse conduit aux teneurs suivantes pour la formule:



	C	H	N	S
- calculées	52,93	4,94	6,86	7,85
- trouvées	52,83	4,90	6,42	8,31

20 B.- carboxylate de p-nitrobenzyl 3-(2-méthanesulfonyloxyéthylthio)-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo (3,2,0)hept-2-ène-2



35

Dans une solution de 4,2 g (10,3 mmoles) de 2 dans 200 ml de tétrahydrofurane, on ajoute à -40°C, environ 1,3 g (11,3 mmoles) de chlorure de méthanesulfonyle, après quoi on ajoute goutte à goutte 1,26 g (12,4 mmoles) de triéthylamine dans 5 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est

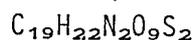
agité durant 5 heures à -40°C , puis agit e durant 2 heures à -30°C sous atmosphère d'azote et enfin vers e dans un mélange d'acétate d'éthyl (700 ml) et 5% d'acide phosphorique en solution aqueuse (100 ml). La couche organique est lavée à l'aide de saumure, séchée sur MgSO_4 , filtrée et condensée jusqu'à l'obtention d'un sirop. Cette matière est alors purifiée par chromatographie sur colonne de gel de silice (élution) dans une solution chlorure de méthylène-acétate d'éthyl (3/1 en volume), on obtient ainsi 3,55 g (rendement 75%) du composé en rubrique sous forme d'un solide amorphe blanc.

10 Les propriétés physiques sont les suivantes:

RMN (CDCl_3) δ : 1,25 (3H, d, $I=6,0\text{Hz}$); 3,05 (3H, s);
3,06-3,40 (5H, m); 4,05-4,40 (4H, m);
5,25 (1H, d, $I=14,0\text{Hz}$); 5,50 (1H, d, $I=14,0\text{Hz}$);
7,70 (2H, d, $I=8,5\text{Hz}$); et 8,23 (2H, d, $I=8,5\text{Hz}$).

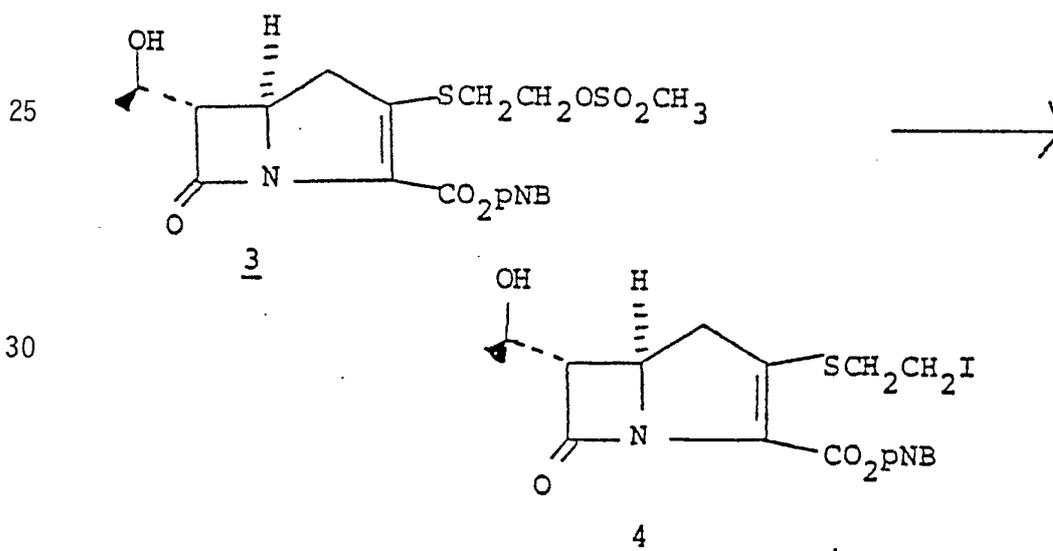
15 spectre ir (KBr) γ_{max} : 3400, 1770 et 1600 cm^{-1} .

L'analyse conduit aux teneurs suivantes pour la formule:



	C	H	N
- calculées	46,90	4,56	5,76
20 - trouvées	46,52	4,32	5,91

C.- carboxylate de p-nitrobenzyl 3-(2-iodo ethylthio)-6 -1-(R)-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-azabicyclo (3,2,0)hept-2-ene-2



35 Une solution de 350 mg (0,72 mmole) de l'intermédiaire 3 et 216 mg (1,4 mmoles) d'iodure de sodium dans 20 ml d'acétone est chauffée à la température de reflux durant 4 heures. L'évaporation de l'acétone conduit à l'obtention d'un solide amorphe blanc que l'on met

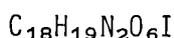
en suspension dans un mélange éther (10 ml) - eau (10 ml). La filtration du solide blanc et son séchage sous vide conduisent à l'obtention de 300 mg (rendement 80%) du composé 4 en rubrique sous forme d'une poudre amorphe blanche.

5 Les propriétés physiques sont les suivantes:

RMN (DMSO-d₆) δ: 1,18 (3H, d, I=6,0Hz); 3,20-3,60 (7H,m);
3,80-4,25 (2H, m); 5,10 (1H, d, I=5,5Hz);
5,25 (1H, d, I=12,0Hz); 5,45 (1H, d, I=12,0Hz);
7,70 (2H, d, I=8,5Hz); et 8,27 (2H, d, I=8,5Hz).

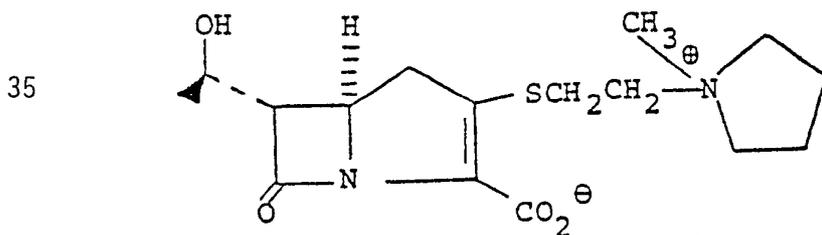
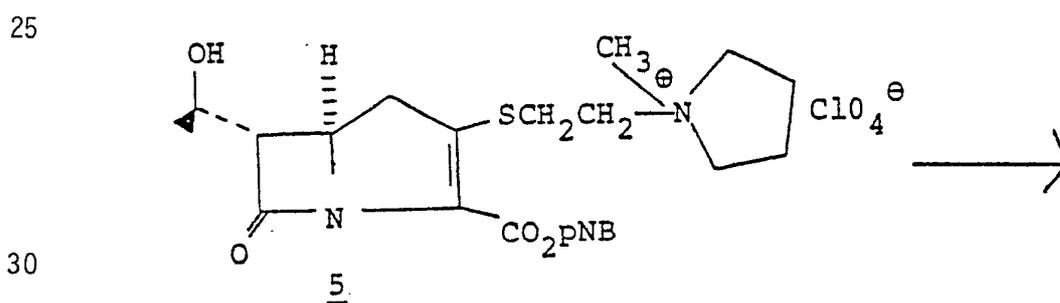
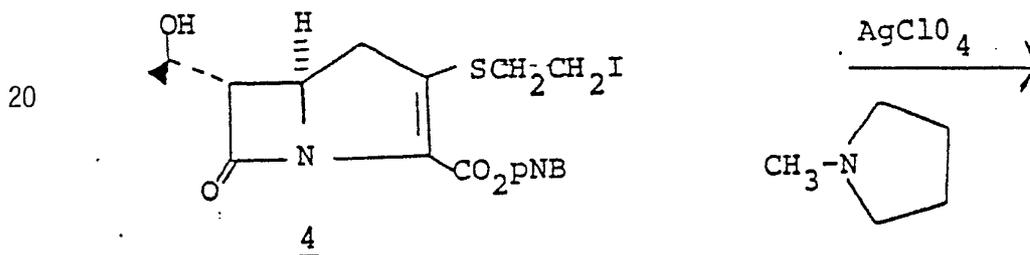
10 spectre ir (KBr) γ_{max}: 3500, 1768 et 1700 cm⁻¹.

L'analyse conduit aux teneurs suivantes pour la formule:



	C	H	N	I
15 - calculées	41,72	3,70	5,41	24,48
- trouvées	42,10	3,75	5,97	23,20

D.- carboxylate de 3-[2-(N-méthylpyrrolidinium)éthylthio]-6α-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo [3,2,0]hept-2-ène-2



A une solution refroidie (5°C) de carboxylate de p-nitrobenzyl 3-(2-iodoéthylthio)-6 α -[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3,2,0]hept-2-ène-2 (728 mg; 1,4 mmoles) dans 60 ml de tétrahydrofurane sec, on ajoute 301 mg (3,5 mmoles) de N-méthylpyrrolidine puis une solution 5 de perchlorate d'argent 560 mg (2,8 mmoles) dans 5 ml de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel est agité à 5°C durant 60 minutes. Le solvant est alors évaporé sous vide, on obtient ainsi le composé 5 qui se présente sous forme d'une gomme jaune. Cette gomme est digérée dans 2 g de célite on obtient ainsi un solide amorphe. Le spectre infrarouge KBr est le 10 suivant:

γ_{\max} : 3400, 1775, 1700 et 1100 cm^{-1}

Sans autre purification, on procède à l'hydrogénation du composé 5 de la façon suivante:

A une solution mise sous forme de suspension du composé 5 dans 15 50 ml d'éther diéthylique et 100 ml de tétrahydrofurane, on ajoute une solution de bicarbonate de potassium 320 mg (2,2 mmoles) et de phosphate acide dipotassique (280 mg; 1,6 mmoles) dans 125 ml d'eau. Ensuite, 1 g de palladium (10%) sur charbon est ajouté et le mélange est hydrogéné sous une pression de 2,8 bars dans un agitateur de type Parr durant 20 60 minutes. Le mélange est alors filtré et le catalyseur est lavé à l'aide d'eau (2 x 10 ml). Les filtrats sont combinés et additionnés aux eaux de lavage et l'ensemble subit une extraction à l'aide d'éther diéthylique (2 x 200 ml) puis on lyophilise de façon à obtenir une poudre brune. La matière brute obtenue est purifiée sur une colonne à phase inverse 25 BONDAPAK C₁₈ (8 g) (fabriquée par Waters Associates); on élue à l'aide d'eau sous une pression de 0,56 bar. Chaque fraction (20 ml) est séparée par une chromatographie liquide à haute pression et les fractions ayant un spectre d'absorption ultraviolet λ_{\max} de 300 nm sont recueillies et lyophilisées. On obtient ainsi 65 mg (14% du rendement exprimé par rap- 30 port au composé 4) du composé en rubrique sous forme d'un solide blanc.

Les propriétés physiques sont les suivantes:

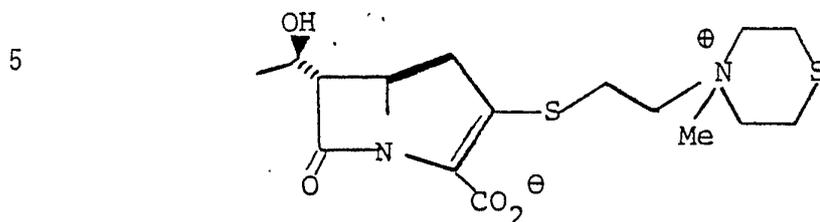
RMN (D_2O) δ : 1,23 (3H, d, $I=6,0\text{Hz}$); 2,1-2,4 (4H, m);
3,10 (3H, s); 3,1 \sim 3,4 (12H, m);
3,95-4,30 (2H, m);

35 spectre ir (KBr) γ_{\max} : 3400, 1760 et 1590 cm^{-1} .

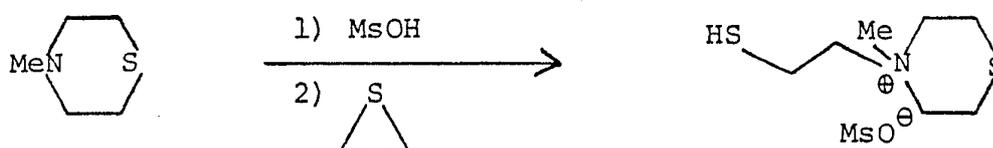
$\text{UV}\lambda_{\max}$ ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$) 297 nm ($E=6877$).

EXEMPLE 2

Préparation du carboxylate de 3-|2-(N-méthyl-thiomorpholinium)éthylthio|-6 α -|1'-(R)-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-azabicyclo|3,2,0|-hept-2-ène-2



10 A.- méthanesulfonate de N-méthyl-N-(2-mercaptoéthyl)-thiomorpholinium



15

A 5,00 g (42,7 mmoles) de N-méthylthiomorpholine* prérefroidi (par un bain de glace), on ajoute 1,47 ml (20,5 mmoles) d'acide méthanesulfonique et 1,30 ml (21,4 mmoles) de sulfure d'éthylène. Le mélange est chauffé à 65°C pendant 24 heures puis dilué dans de l'eau (25 ml).

20 La solution aqueuse est lavée à l'aide d'éther diéthylique (3 x 25 ml) pompée sous vide et versée sur une colonne à phase inverse de gel de silice. Le composé en rubrique est élué à l'aide d'eau. Les fractions convenables sont combinées et évaporées. On obtient ainsi le thiol, soit 4,80 g (rendement 86%) d'une huile ayant les propriétés physiques suivantes:

25

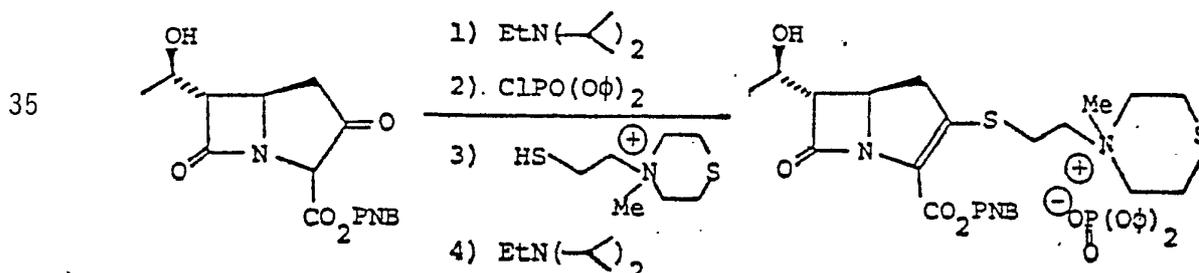
spectre ir (film) ν_{\max} : 2550 cm^{-1} (w, SH);

^1Hmr (DMSO- d_6) δ : 3,25-2,95 (6H, m, $\text{CH}_2\text{N}^{\oplus}$); 3,32 (3H, s, $\text{CH}_3\text{N}^{\oplus}$);

3,20-2,65 (7H, m, CH_2S , SH); et 2,32 ppm (3H, s, CH_3SO_3).

* J.M. Lehn et J. Wagner. Tetrahedron, 26, 4227 (1970).

30 B.- carboxylate de para-nitrobenzyl 3-|2-(N-méthyl-thiomorpholinium diphenyl phosphate) éthylthio|-6 α -|1'-(R)-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-azabicyclo|3,2,0|-hept-2-ène-2



Une solution froide (sous bain de glace) de carboxylate de para-nitrobenzyl 6 α -[1'-(R)-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3,2,0]heptane-2 (557 mg; 1,60 mmoles) dans CH₃CN (8 ml), est traitée par addition goutte à goutte de diisopropyléthyl amine (0,336 ml, 1,92 mmoles) et de diphenylchlorophosphate (0,400 ml; 1,92 mmoles) et agitée durant 5 et de diphenylchlorophosphate (0,400 ml; 1,92 mmoles) et agitée durant 30 minutes. Le mélange réactionnel est traité à nouveau à l'aide de 893 mg (2,29 mmoles) de méthanesulfonate de N-méthyl-N-(2-mercaptoéthyl)thiomorpholinium dans CH₃CN (4 ml) et diisopropyléthyl amine (0,336 ml, 1,92 mmoles) et l'ensemble est agité durant 30 minutes. La solution est diluée 10 dans de l'eau (20 ml) et versée sur une colonne à inversion de phase de gel de silice. Le composé recherché est élué par un mélange eau-acétonitrile de 50-50. Les fractions convenables sont combinées, pompées sous vide durant 2 heures, et lyophilisées. On obtient ainsi le composé en rubrique (1,01 g, rendement 85%).

15 Il présente les propriétés physiques suivantes:

spectre ir (nujol) ν_{\max} : 1760 (s, β -lactame C=O) et 1510 cm⁻¹ (s, NO₂);

¹Hmr (DMSO-d₆) δ : 8,25 (2H, d, I=8,8Hz, H-aromatique);

7,70 (2H, d, I=8,8Hz, H-aromatique);

7,33-6,84 (10H, m, H-aromatique);

20 5,37 (2H, centre de ABq, I=14,2Hz, CH₂);

5,14 (1H, d, I=4,5Hz, OH);

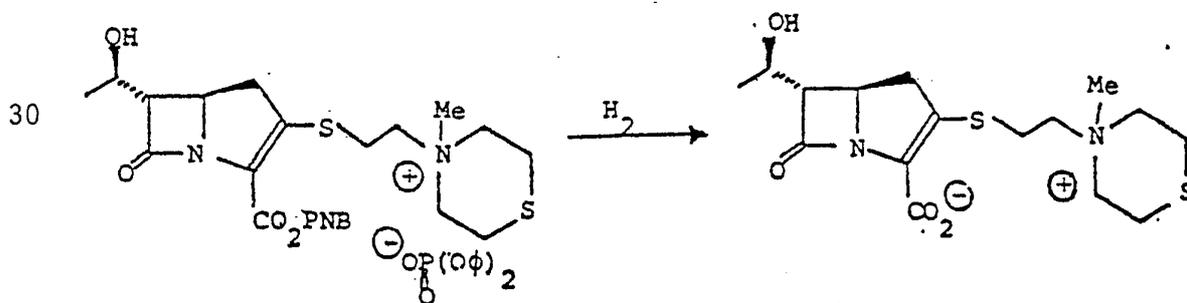
4,35-3,80 (2H, m, H-1' et H-5);

3,75-3,45 (6H, m, CH₂N⁺); 3,31 (3H, s, CH₃N⁺);

3,45-2,75 (9H, m, CH₂S, H-6 et H-4); et

25 1,15 ppm (3H, d, I=6,2Hz, CH₃).

C.- carboxylate de 3-[2-(N-méthyl-thiomorpholinium)éthylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2



35 Une solution de carboxylate de para-nitrobenzyl 3-[2-(N-méthyl-thiomorpholinium diphenylphosphate)éthylthio]-6 α -[1'-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2 (1,31 g; 1,76 mmoles) dans un tampon phosphate 0,1M à pH 7,4 (48,8 ml), de tétrahydrofurane (20 ml) et

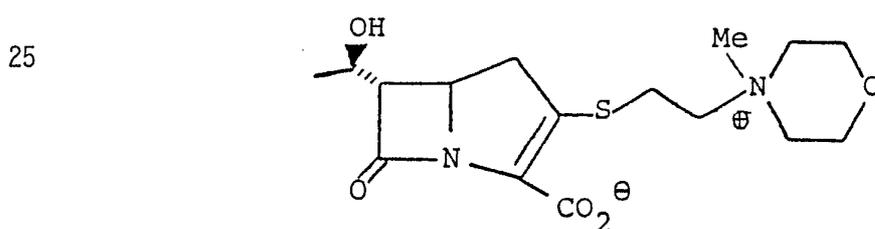
d'ether diéthylique (20 ml), est hydrogénée sur un catalyseur formé de 10% de palladium/carbone (1,5 g) dans un agitateur de type dit de Parr durant 1 heure sous 2,8 bars. Le mélange réactionnel est dilué dans de l'ether diéthylique (40 ml) et les phases sont séparées. La phase organique est lavée à l'aide d'eau (2 x 5 ml). Les phases aqueuses sont combinées, filtrées sur un papier filtre dur de type 52, lavées à l'aide d'ether diéthylique (2 x 20 ml) et pompées sous vide. La solution aqueuse est versée sur une colonne à inversion de phase contenant du gel de silice et le carbapenem recherché est élué par un mélange eau-acétonitrile 95-5. Les fractions recherchées sont combinées et lyophilisées; on obtient ainsi le composé en rubrique sous la forme d'un solide amorphe (205 mg, rendement 31%).

Les propriétés physiques sont les suivantes:

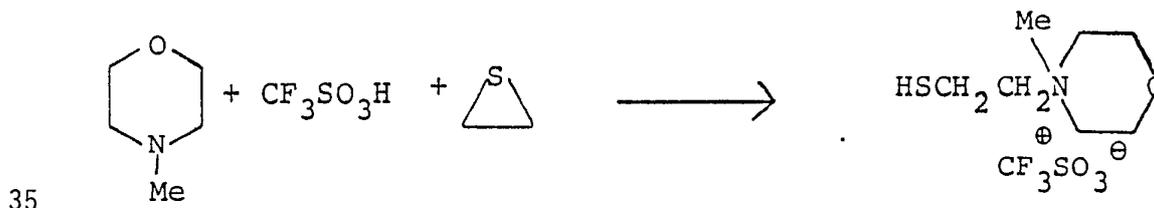
- spectre ir (nujol) ν_{\max} : 1750 (s, β -lactame C=O) et 1590 cm^{-1} (s, C=O);
 15 ^1Hmr (D_2O) δ : 4,25-3,95 (2H, m, H-1', H-5); 3,70-3,40 (5H, m, CH_2N^+);
 3,35 (1H, dd, $I=6,1\text{Hz}$, $I=2,6\text{Hz}$, H-6);
 3,08 (3H, s, CH_3N^+); 3,25-2,75 (8H, CH_2S , H-4); et
 1,24 ppm (3H, d, $I=6,4\text{Hz}$, CH_3);
 uv (H_2O , c 0,062) λ_{\max} : 299 (10,962)
 20 $T_{1/2}$ 17,7 h (tampon phosphate 0,1M, à pH 7, 37°C).

EXEMPLE 3

Préparation de carboxylate de (5R,6S)-3-[2-(1-méthylmorpholino)éthylthio]-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2



30 A.- trifluorométhanesulfonate de 1-méthyl-1-(2-mercaptoéthyl)morpholinium



A 3,29 ml (0,030 mole) de N-méthylmorpholine, on ajoute goutte à goutte 1,327 ml (0,015 mole) d'acide trifluorométhanesulfonique à 10°C, puis 0,89 ml (0,015 mole) de sulfure d'éthylène. La solution jaune-brunâtre

résultante est chauffée sur un bain d'huile à 50-60°C sous atmosphère d'azote durant 18 heures. Les matières volatiles sont éliminées sous vide et l'huile résiduelle est reprise dans 10 ml d'eau. La solution aqueuse est lavée à l'aide d'éther diéthylique (3 x 5 ml) puis le solvant organique résiduel est éliminé sous vide. La solution aqueuse résultante est introduite dans une colonne à inversion de phase C₁₈ qui est éluée par H₂O puis par un mélange de 5% d'acétonitrile dans l'eau et enfin de 10% d'acétonitrile dans l'eau. L'évaporation des fractions concernées conduit à l'obtention d'un solide blanc que l'on sèche sous vide (P₂O₅); on obtient ainsi 1,92 g (rendement 41%) du produit en rubrique.

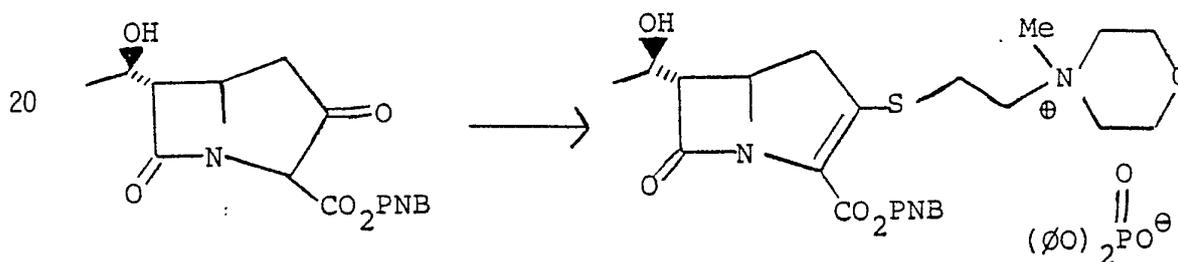
Les propriétés physiques sont les suivantes:

spectre ir (KBr)_{v_{max}}: 2560 (SH) cm⁻¹;

¹Hnmr (d₆-acétone) δ: 4,25-3,6 (m, 8H); 3,49 (s, 3H, N-Me);

3,35-2,7 (m, 5H).

15 B.- carboxylate de p-nitrobenzyl (5R,6S)-3-[2-(1-méthylmorpholino)éthylthio]-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2 diphénylphosphaté



25 A une solution de carboxylate de p-nitrobenzyl (5R,6S)-6-[(R)-1-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3,2,0]heptane-2 (0,348 mg, 1,0 mmole) dans 25 ml d'acétonitrile sec, on ajoute goutte à goutte 0,191 ml (1,1 mmol) de diisopropyléthylamine puis 0,228 ml (1,1 mmol) de chlorophosphate de diphenyle à 0°C sous atmosphère d'azote. Après agitation à 0°C durant 30 1 heure, on ajoute 0,226 ml (1,3 mmol) de diisopropyléthylamine à l'énol phosphate résultant, puis 0,373 g (1,2 mmol) de trifluorométhanesulfonate de 1-méthyl-1-(2-mercaptoéthyl)morpholinium. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante durant 90 minutes puis est concentré sous vide. La matière résiduelle est reprise dans H₂O puis traitée dans une 35 colonne à inversion de phase C₁₈. L'élution est effectuée à l'aide d'H₂O puis d'un mélange de 20% d'acétonitrile dans l'eau et enfin d'un mélange de 30% d'acétonitrile dans l'eau; on effectue alors une lyophilisation des fractions résultantes ce qui conduit à l'obtention de 0,360 g (rendement 40%) du produit en rubrique qui se présente sous forme d'un solide amorphe.

Les propriétés physiques sont les suivantes:

spectre ir (film): 3300 (-OH); 1770 (β -lactame CO); 1700 (-CO₂PNB) cm⁻¹;

¹Hnmr (d₆-acétone) δ : 8,25, 7,80 (ABq, $I=8,6$ Hz, 4H, aromatique);

7,4-6,8 (m, 10H, diphénylphosphate);

5,56, 5,27 (ABq, $I=14,2$ Hz, 2H, benzylique);

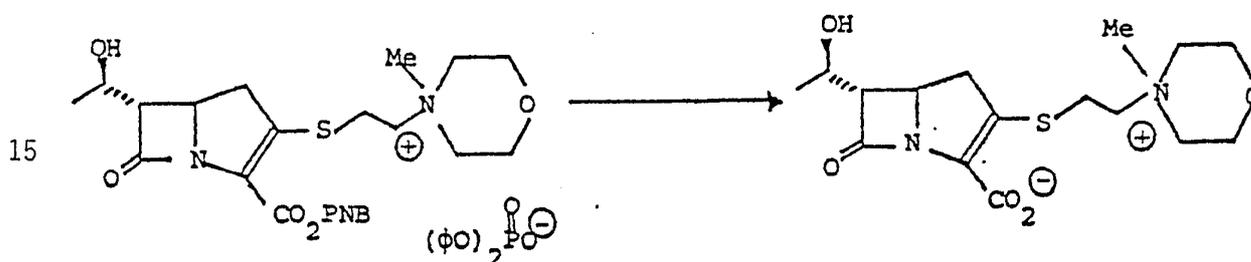
4,42 (d du t, $I=9,2$ Hz, $I'=2,7$ Hz, 1H, H-5);

4,1-2,7 (m, 17H);

3,40 (s, 3H, N-Me);

1,22 (d, $I=6,2$ Hz, 3H, -CHMe).

10 C.- carboxylate de (5R,6S)-3-[2-(1-méthylmorpholino)éthylthio]-6-|(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2



A une solution de carboxylate de (5R,6S)-3-[2-(1-méthylmorpholino)éthylthio]-6-|(R)-1-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2 diphénylphosphaté (0,360 g, 0,49 mmole) dans 13 ml de tampon phosphate (0,05 M; pH 7,4), on ajoute 0,36 g d'un catalyseur formé de 10% de palladium sur du charbon, de 20 ml de tétrahydrofurane et 20 ml d'éther diéthylique. Le mélange est hydrogéné (dans un appareil de Parr) sous 2,10 bars pendant 1 heure. Le mélange est alors filtré sur Célite et le bouchon de filtration est lavé à l'aide d'H₂O et d'éther diéthylique. La phase aqueuse est séparée et le pH est réglé à 7,0 par addition d'un tampon phosphate supplémentaire à pH 7,4. Après élimination des solvants organiques résiduels sous vide, la solution aqueuse est introduite dans

30 une colonne à inverse de phase C₁₈. On effectue une élution à l'aide d'H₂O puis une lyophilisation des fractions résultantes. On obtient ainsi 0,130 g d'un solide amorphe. Cette matière est repurifiée par chromatographie en phase inverse, ce qui conduit à l'obtention d'un produit pur (0,058 g; rendement 34%) en rubrique sous forme d'un solide amorphe.

35 Les propriétés physiques sont les suivantes:

spectre ir (BRr) v_{\max} : 3420 (br, OH); 1750 (β -lactame CO);

1590 (-CO⁻) cm⁻¹;

¹Hnmr (D₂O) δ : 4,35-2,77 (m, 17H); 3,18 (s, 3H, N-Me)

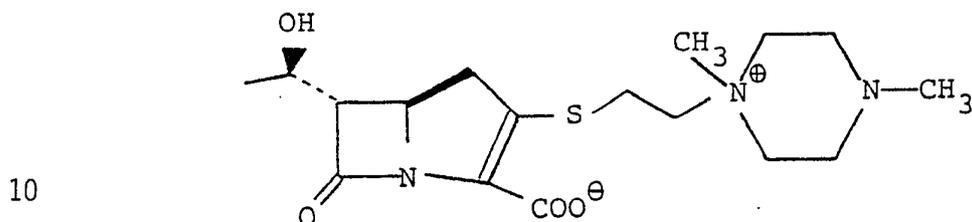
1,23 (d, $I=6,3$ Hz, 3H, CHMe);

uv (H₂O)λ_{max}: 300 (ε6344) nm;

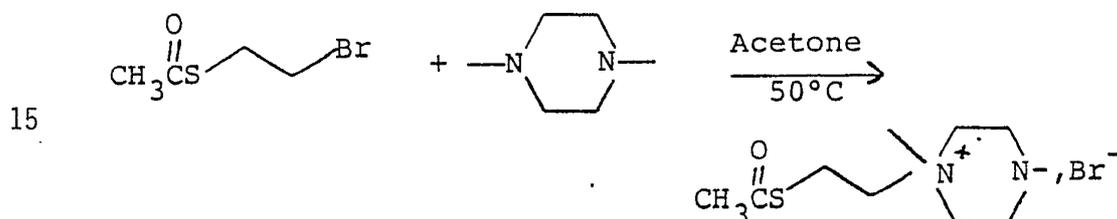
t_{1/2}(pH 7,4, 36,8°C) 18,5 h.

EXAMPLE 4

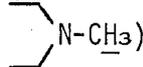
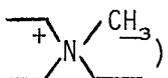
Préparation de carboxylate de (5R,6S)3-[2-(1,4-diméthyl-1-pipérazinium)-
5 éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo-[3,2,0]hept-2-ène-2



A.- bromure de 1-(2-acétylthioéthyl)-1,4-diméthylpipérazinium

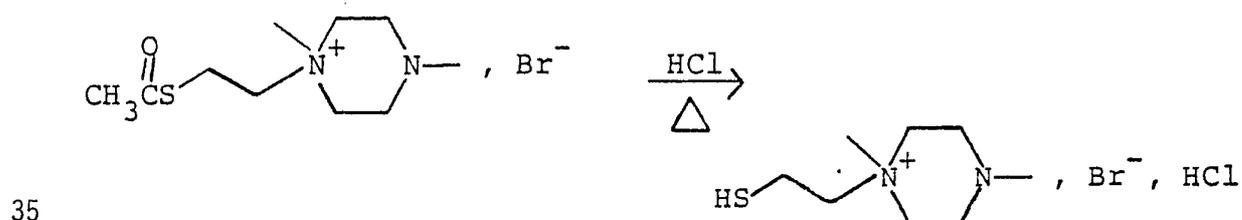


20 Une solution de thiolacétate de 2-bromoéthyl* (2,20 g; 0,012 mole) et de 1,4-diméthylpipérazine (1,95 ml; 0,014 mole) dans de l'acétone (4 ml) est agitée à 50°C durant 65 heures. Après refroidissement à 25°C, la phase liquide est séparée de la gomme qui a été triturée à deux reprises dans l'éther diéthylique. On obtient 3,2 g (90% du rendement théorique) d'une poudre jaune hygroscopique dont les propriétés physiques sont les suivantes:

25 spectre ir (Nujol)v_{max}: 1685 (C=O du thioester) cm⁻¹;
¹Hmr (D₂O) δ: 2,37, 2,39 (2s, 6H, CH₃CO, 
 3,18 (s, 3H, 

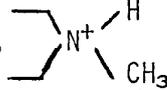
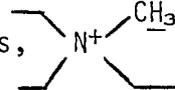
* B. Hansen, Acta Chem. Scand. 11, 537-40 (1957).

30 B.- Chlorhydrate du bromure de 1-(2-mercaptopéthyl)-1,4-diméthylpipérazinium



Une solution de bromure de 1-(2-acétylthioéthyl)-1,4-diméthylpipérazinium (1,1 g; 3,7 mmoles) dans 4 ml d'acide chlorhydrique 6N est chauffée à 80°C sous atmosphère d'azote pendant 1 heure. La solution est concentrée

sous pression réduite; on obtient ainsi 0,41 g (38% de rendement théorique) d'une poudre blanche dont les propriétés physiques sont les suivantes:

^1Hmr (DMSO, d_6) δ : 2,90 (s, ); 3,26 (s, .

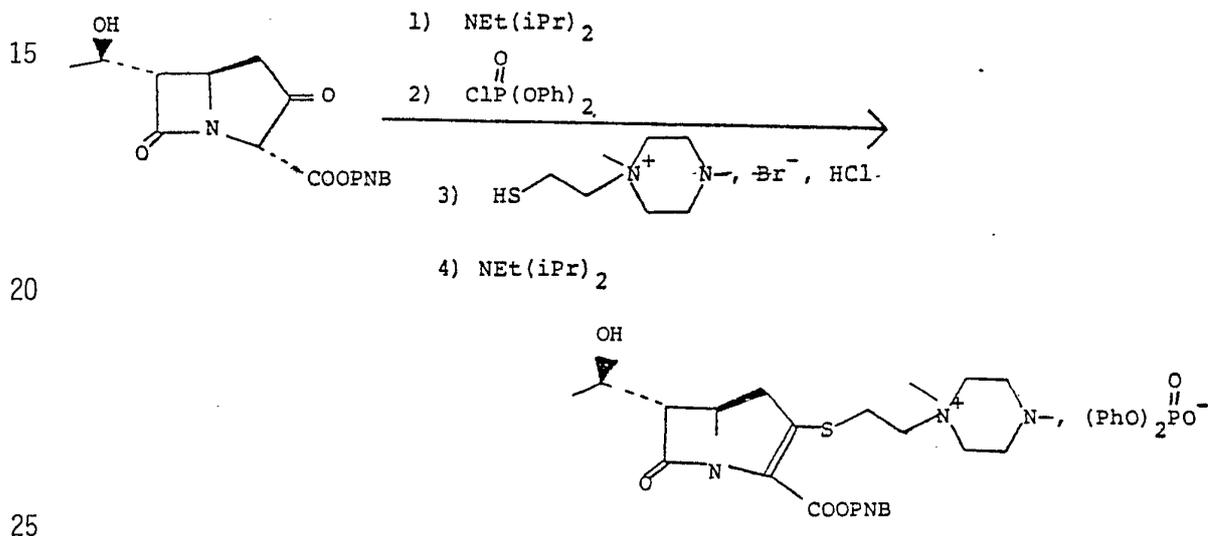
5

L'analyse conduit aux teneurs suivantes pour la formule:



	C	H	N	S
- calculées	31,03	7,16	9,05	10,35
10 - trouvées	31,62	7,46	9,19	10,19

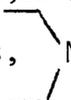
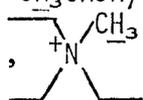
C.- carboxylate de (5R,6S)paranitrobenzyl 3-|2-(1,4-diméthyl-1-pipérazinium)-éthylthio|-6-|1-(R)-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-azabicyclo|3,2,0|-hept-2-ène-2 diphénylphosphaté



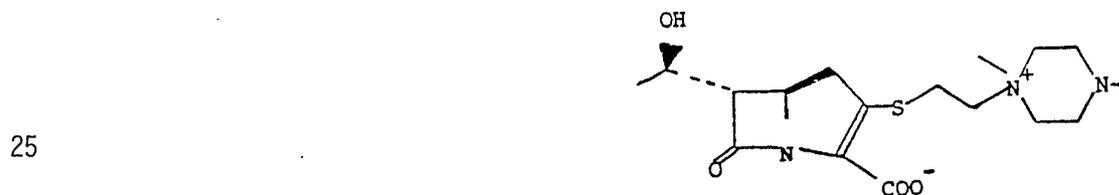
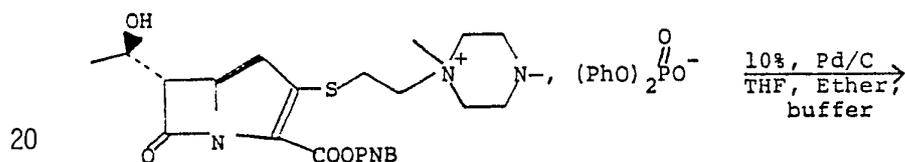
A une solution froide (0°C) de carboxylate de (5R,6S) parnitrobenzyl 6-|1-(R)-hydroxyéthyl|-3,7-dioxo-1-azabicyclo|3,2,0|heptane-2-(R) (0,465 g; 1,33 mmoles) dans 2 ml d'acétonitrile maintenu sous atmosphère
30 d'azote, on ajoute 0,278 ml (1,59 mmoles) de diisopropyléthylamine et 0,33 ml (1,59 mmoles) de chlorophosphate de diphenyle. Le mélange réactionnel est agité durant 30 minutes puis traité par une suspension de chlorhydrate de bromure de 1,4-diméthyl-1-(2-mercaptoéthyl)-pipérazinium (0,40 g; 1,37 mmoles) dans un mélange de 3 ml d'acétonitrile et de 1 ml
35 d'eau et la diisopropyléthylamine (0,278 ml; 1,59 mmoles). Après agitation durant 18 heures à 5°C, on ajoute 15 ml d'eau froide au mélange obtenu. La solution résultante est chromatographiée sur une colonne PrepPak-500/C₁₈ (Waters Associates) de 2,5 cm x 7,5 cm, par une solution de 25 à 35% d'acétonitrile dans l'eau qui agit en tant que solvant d'élution.

On obtient 0,50 g (50% de rendement théorique) d'une poudre jaune après lyophilisation.

Les propriétés physiques sont les suivantes:

- spectre ir (KBr) ν_{\max} : 1765 (C=O de β -lactame); 1690 (C=O d'ester PNB);
 1585 (phényl); 1512 (NO_2); 875 (NO_2) cm^{-1} ;
 ^1Hmr (DMSO, d_6) δ : 1,16, 1,18 (2d, $I=6,1\text{Hz}$, 3H, CH_3CHOH);
 2,44 (s, ); 3,14 (s, );
 5,31 (d, $I=6\text{Hz}$, OH);
 5,39 (centre de ABq, $I=13\text{Hz}$, CH_2 de PNB);
 6,6-7,4 (m, 10H, phényl du phosphate);
 7,71 (d, $I=8,8\text{Hz}$, 2H, Ho de PNB);
 8,27 (d, $I=8,8\text{Hz}$, Hm de PNB).

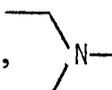
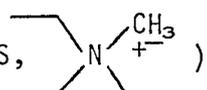
15 D.- carboxylate de (5R,6S) 3-|2-(1,4-diméthyl-1-pipérazinium)éthylthio|-6-
 |1-(R)-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-azabicyclo|3,2,0|hept-2-ène-2



A une solution de carboxylate de (5R,6S)paranitrobenzyl 3-|2-(1,4-diméthyl-1-pipérazinium)éthylthio|-6-|1-(R)-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-
 30 azabicyclo|3,2,0|hept-2-ène-2 diphénylphosphaté (0,47 g; 0,623 mmole) dans
 25 ml de tétrahydrofurane humide, on ajoute 25 ml d'éther diéthylique,
 13 ml (pH 7,22) d'un tampon hydroxyde de sodium-phosphate diacide de po-
 tassium et 0,47 g de palladium (10%) sur charbon. Le mélange résultant
 est hydrogéné à 23°C sous 2,8 bars durant 1 heure. Les deux couches sont
 35 séparées et la phase organique est extraite à l'aide de (2 x 7 ml) d'eau.
 Les couches aqueuses sont combinées, filtrées sur un tampon Célite, lavées
 à l'aide de (2 x 15 ml) de diéthyl-éther et chromatographiées sur une
 colonne de (2,5 x 9,5 cm) de PrepPak-500/C₁₈ (Waters Associates) à l'aide

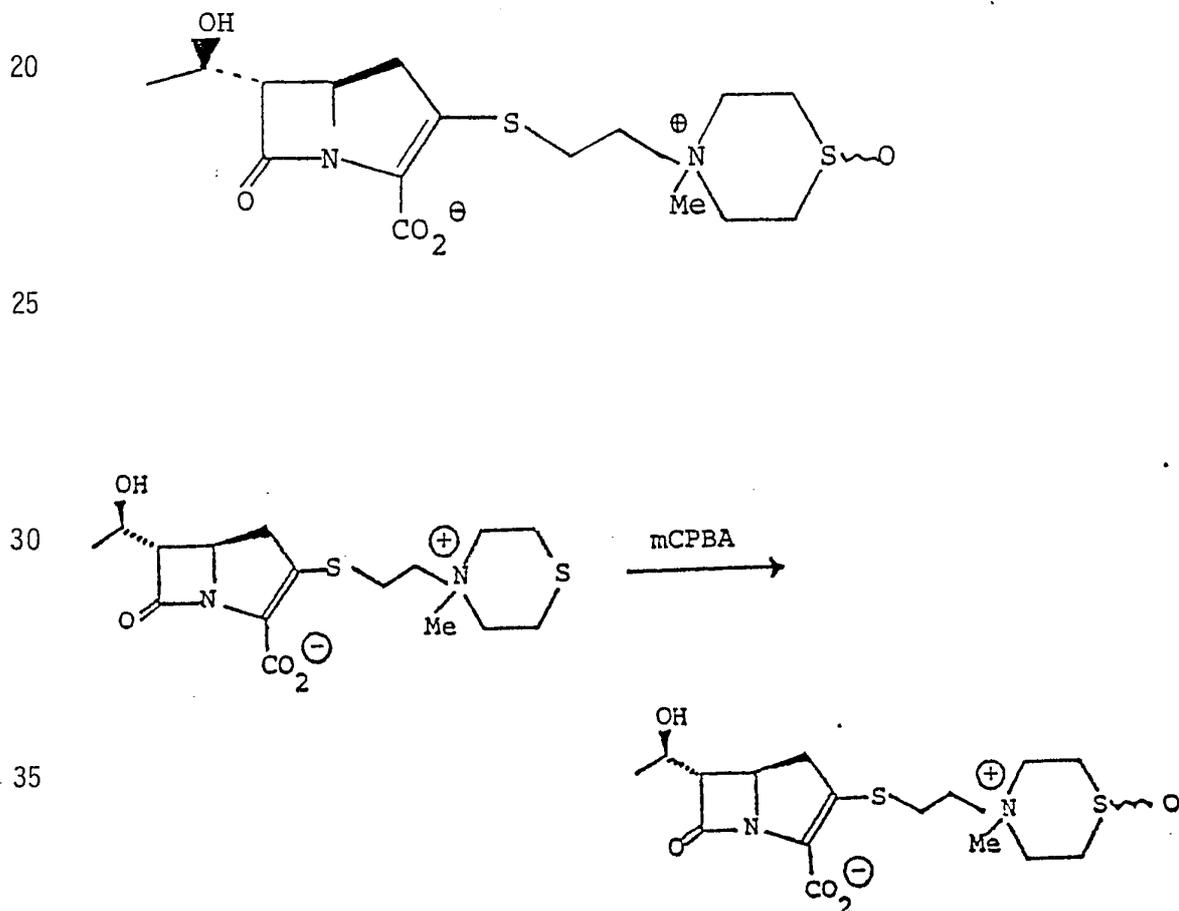
d'eau agissant en tant que solvant d'éluion; on obtient 0,097 g (43% du rendement) du produit en rubrique après lyophilisation.

Les propriétés physiques sont les suivantes:

5	spectre ir (KBr) ν_{\max} :	3000-3700 (OH); 1750 (C=O de β -lactame);
		1585 (carboxylate) cm^{-1} ;
	^1Hmr (D_2O) δ :	1,24 (d, $I=6,4\text{Hz}$, 3H, CH_3CHOH);
		2,33 (s, 3H, ); 3,15 (s, );
		4,0-4,5 (m, H-5, CH_3CHOH);
10	uv (H_2O) λ_{\max} :	296 ($\epsilon 9476$);
	$[\alpha]_{\text{D}}^{23}$	$61,1^\circ$ (C 0,26, H_2O);
	$t_{1/2} =$	12,4 h.
	(mesurées à une concentration de 10^{-4} M dans un tampon phosphate de pH 7,4 à $36,8^\circ\text{C}$).	

15 EXEMPLE 5

Préparation de carboxylate de (5R,6S)-3-[2-(N-méthyl-thiomorpholinium-oxyle)éthylthio]-6-[1-(R)-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]-hept-2-ène-2



A une solution froide (-10°C) de carboxylate de (5R,6S)-3-[2-(N-méthyl-thiomorpholinium)éthylthio]-6-[1-(R)hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]-hept-2-ène-2 (608 mg, 1,65 mmoles) dans un mélange 1/1 acétonitrile-eau (9 ml), on ajoute 334,8 mg (1,65 mmoles) d'acide m-chloroperbenzoïque en petites portions sur une période d'une heure environ. Le mélange est alors dilué dans 15 ml d'eau puis lavé à l'aide de (3 x 15 ml) d'éther diéthylique. La phase aqueuse est amenée par pompage sous vide dans une colonne de gel de silice à inversion de phase (H₂O) pour conduire à l'obtention d'un solide qui consiste en un mélange des composés. Ce mélange est séparé par chromatographie en phase inverse et conduit à 52,4 mg (rendement 12%) d'une fraction A et à 23,6 mg (rendement 6%) d'une fraction B qui sont des diastéréoisomères du composé en rubrique.

Les fractions obtenues sont les suivantes:

Fraction A:

- 15 spectre ir (nujol) ν_{\max} : 1750 (s, β -lactame C=O); et
1580 cm^{-1} (s, C=O);
 ^1Hmr (D₂O) δ : 4,26-2,91 (20H, m, H-4, H-5, H-6, H-1', CH₂S,
CH₂S-O, CH₃-N⁺ et CH₂N⁺); et
1,24 ppm (3H, d, $I=6,4\text{Hz}$, CH₃);
20 uv (H₂O, c 0,06) λ_{\max} : 302 (10425);
 $T_{1/2}$ 12 h (tampon phosphate 0,065 M, à pH 7,4, à 37°C).

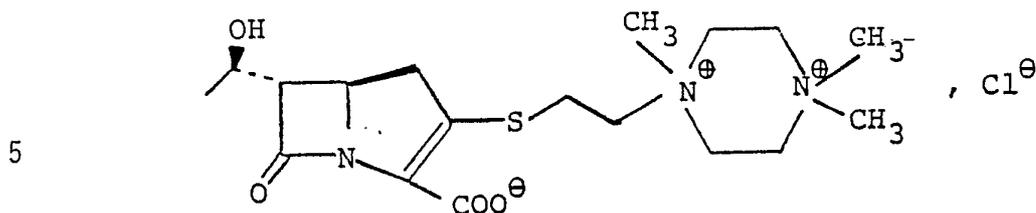
Fraction B:

- 25 spectre ir (nujol) ν_{\max} : 1750 (s, β -lactame C=O); et
1585 cm^{-1} (s, C=O);
 ^1Hmr (D₂O) δ : 3,86-2,90 (17 H, m, H-4, H-5, H-6, H-14, CH₂S,
SH₂S-O, CH₂N⁺);
3,25 (3H, s, CH₃N⁺); et,
1,25 ppm (3H, d, $I=6,4\text{Hz}$, CH₃);
30 uv (H₂O, c 0,05) λ_{\max} : 2,99 (6517);
 $T_{1/2}$ 10,75 h (tampon phosphate 0,065M, à pH 7,4, à 37°C).

EXEMPLE 6

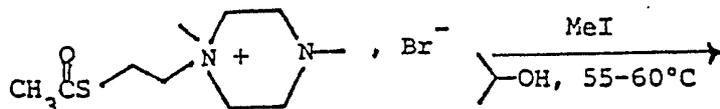
- 35 Préparation du chlorure de carboxylate de (5R,6S)-3-[2-(1,4,4-triméthyl-1-pipérazinium)-éthylthio]-6-[1R-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]

hept-2-ène-2

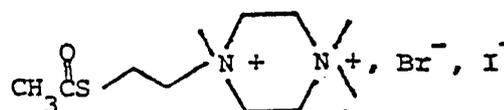


A.- bromoiodure de 1-(2-acétylthioéthyl)-1,4,4-triméthylpipérazinium

10



15

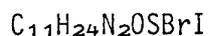


Une suspension de bromure de 1-(2-acétylthioéthyl)-1,4-diméthyl-
 pipérazinium (1,48 g; 5,0 mmoles) dans 10 ml d'alcool isopropylique est
 20 traitée par 0,373 ml (6,0 mmoles) de iodure de méthyl et l'ensemble est
 chauffé à 55-60°C durant 30 heures. Les solvants sont évaporés sous
 pression réduite; le résidu est trituré dans l'hexane et le solide est
 filtré; on obtient ainsi 1,85 g d'un produit que l'on dissout dans 8 ml
 d'eau chaude pour obtenir une solution que l'on dilue dans l'acétone
 25 jusqu'à l'obtention d'un trouble (70-80 ml). Deux cristallisations suc-
 cessives conduisent à l'obtention de 1,5 g du composé en rubrique (ren-
 dement 68%) présentant un point de fusion de 220-5°C (avec décomposition).

Les propriétés physiques sont les suivantes:

spectre ir (KBr) ν_{\max} : 1692 cm^{-1} (C=O);
 30 ^1Hmr (D_2O) δ : 2,40 (s, 3H, CH_3COO); 3,37 (s, N- CH_3);
 3,39 (s, N- CH_3); 3,99 (s);
 uv (H_2O) λ_{\max} : 226 (ϵ 13144).

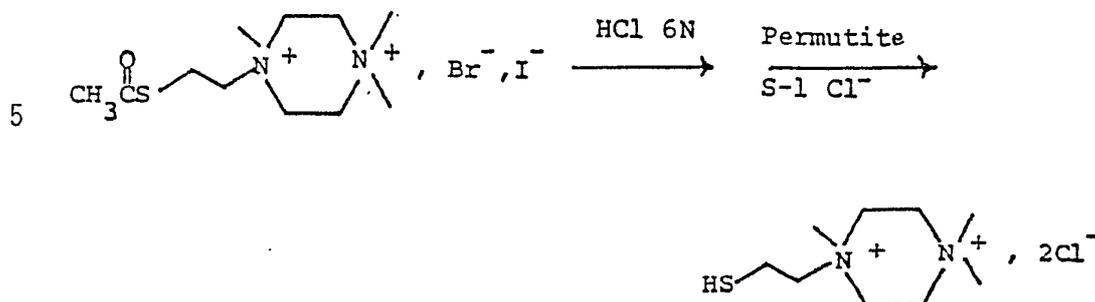
L'analyse conduit aux teneurs suivantes pour la formule:



35

	C	H	N
- calculées	30,08	5,51	6,38
- trouvées	30,48	5,53	6,86

B.- bischlorure de 1-(2-mercaptoéthyl)-1,4,4-triméthylpipérazinium



Un mélange de bromoiodure de 1-(2-acétylthioéthyl)-1,4,4-triméthyl-
 pipérazinium (1,84 g; 4,19 mmoles) et 15 ml d'acide chlorhydrique 6N, est
 chauffé à 57°C sous atmosphère d'azote durant 150 minutes. La solution
 15 est concentrée à sec sous pression réduite. Le solide est mis en suspen-
 sion dans 10 ml d'eau et la suspension bien agitée est traitée par de
 la permutite S-1 Cl⁻ jusqu'à ce que l'on obtienne une solution. La solu-
 tion est versée sur une colonne de permutite S-1 Cl⁻ (1,2 x 60 cm). La
 colonne subit une élution à l'aide d'eau (1,5 ml/mn). Les fractions con-
 20 venables sont combinées et lyophilisées; on obtient 0,93 g d'une poudre
 blanche dont le point de fusion est de 190-191°C (rendement 85%).

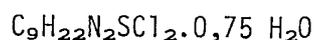
Les propriétés physiques sont les suivantes:

spectre ir (nujol) ν_{\max} : 2460 (SH);

¹Hmr (D₂O) δ : 3,4 (s, N-CH₃); 3,45 (s, N-CH₃);

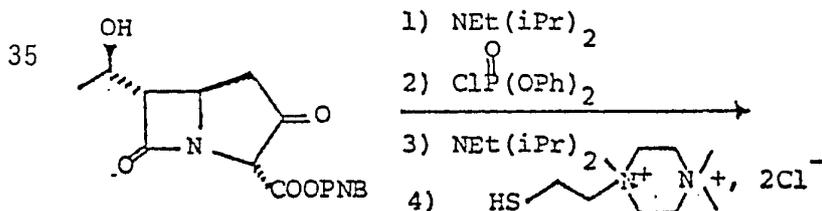
25 4,07 (s).

L'analyse conduit aux teneurs suivantes pour la formule:

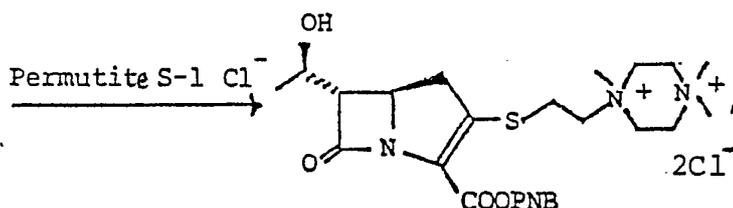


	C	H	N	S
- calculées	39,34	8,62	10,20	11,67
30 - trouvées	39,48	8,39	10,55	11,15

C.- bischlorure de carboxylate de (5R,6S) paranitrobenzyl 3-|2-(1,4,4-triméthyl-1-pipérazinium)-éthylthio|-6-|1R-hydroxyéthyl|-7-oxo-1-azabicyclo|3,2,0|hept-2-ène-2



5

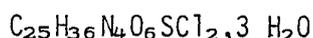


A une solution froide (5°C) de 2R-carboxylate de (5R,6S) paranitrobenzyl 6-[1R-hydroxyéthyl]-3,7-dioxo-1-azabicyclo[3,2,0]heptane (0,94 g, 2,7 mmoles) dans 3 ml d'acétonitrile maintenu sous atmosphère d'azote, on ajoute 0,557 ml (3,2 mmoles) de diisopropyléthylamine et 0,663 ml (3,2 mmoles) de chlorophosphate de diphenyle. Le mélange réactionnel est agité à 5°C durant 30 minutes et traité par 0,599 ml (3,44 mmoles) de diisopropyléthylamine et une solution aqueuse (4 ml) de 0,90 g (3,44 mmoles) de bischlorure de 1-(2-mercaptoéthyl)-1,4,4-triméthylpipérazinium. Après 85 minutes, on ajoute 0,1 ml (0,57 mmole) de diisopropyléthylamine et l'agitation se poursuit durant 120 minutes. Une partie de l'acétonitrile est éliminée sous pression réduite et le mélange rouge résultant est chromatographié sur une colonne de PrepPak-500/C₁₈ (Water Associates), l'éluant étant formé d'une solution de 25 à 75% d'acétonitrile dans l'eau. On obtient ainsi, après lyophilisation, 1,4 g d'une poudre jaune. La poudre est solubilisée dans l'eau et la solution est passée sur une colonne (1,2 x 58 cm) de permutite S-1 Cl⁻, l'éluant étant formé d'eau. La lyophilisation des fractions convenables conduit à l'obtention de 1,17 g d'une poudre que l'on repurifie sur une colonne de PrépPak-500/C₁₈. La lyophilisation des fractions convenables conduit à l'obtention de 0,80 g (53% du rendement théorique) d'une poudre jaune.

Les propriétés physiques sont les suivantes:

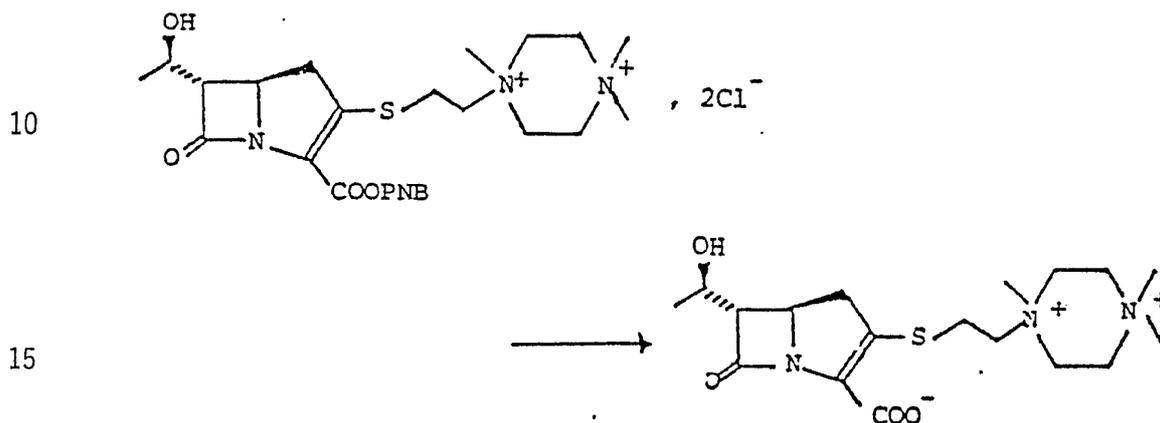
spectre ir (KBr) ν_{max} : 3400 (br, OH); 1770 (C=O du β -lactame);
 1690 (C=O de l'ester de PNB); 1605 (aromatique);
 1515 (NO₂); 1345 (NO₂) cm⁻¹;
¹Hmr (D₂O) δ : 1,26 (d, $I=6,3\text{Hz}$, 3H, CH₃CHOH); 3,39 (s, NCH₃);
 4,00 (s); 5,37 (br, s, CH₂ de PNB);
 7,60 (d, $I=8,6\text{Hz}$, 2H, Ho de PNB);
 8,20 (d, $I=8,7\text{Hz}$, 2H, Hm de PNB);
 uv (H₂O) λ_{max} : 276 ($\epsilon 12094$); 306 ($\epsilon 10752$).

L'analyse conduit aux teneurs suivantes pour la formule:



	C	H	N	S	Cl
- calculées	46,51	6,56	8,68	4,97	10,98
- trouvées	46,31	6,18	8,57	5,36	11,37

D.- chlorure de carboxylate de (5R,6S)-3-[2-(1,4,4-triméthyl-1-pipérazinium)éthylthio]-6-[1R-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2



Un mélange de 0,40 g (0,68 mmole) de bischlorure de carboxylate de (5R,6S) paranitrobenzyl 3-[2-(1,4,4-triméthyl-1-pipérazinium)éthylthio]-6-[1R-hydroxyéthyl]-7-oxo-1-azabicyclo[3,2,0]hept-2-ène-2, de 30 ml (0,005M, pH 7,0) de tampon phosphate, de 10 ml de tétrahydrofurane, 30 ml d'éther et de 0,40 g de 10% de palladium sur charbon, est hydrogéné à 23°C sous 2,1 bars durant 1 heure. Les deux phases sont séparées. La phase organique subit une extraction à l'aide d'eau (10 ml). Les phases aqueuses sont filtrées sur un tampon de Célite, lavées à l'aide d'éther (10 ml), concentrées sous vide jusqu'à l'obtention de 10 ml et chromatographiées sur une colonne de (2,2 x 11 cm) de PrepPak-500/C, l'eau étant utilisée en tant qu'éluant. On obtient ainsi, après lyophilisation, 70 mg (25% du rendement théorique) du produit sous rubrique.

Les propriétés physiques sont les suivantes:

spectre ir (KBr) ν_{\max} : 3400 (br, OH); 1755 (C=O du β -lactame);

1585 (carboxylate) cm^{-1} ;

^1Hmr (D_2O) δ : 1,24 (3H, d, $I=6,3\text{Hz}$, CH_3CHOH);

3,36 (s, NCH); 3,98 (s);

uv (H_2O) λ_{\max} : 296 (7987);

$|\alpha|_{\text{D}}^{23}$: 35,9° (c, 0,30, H_2O)

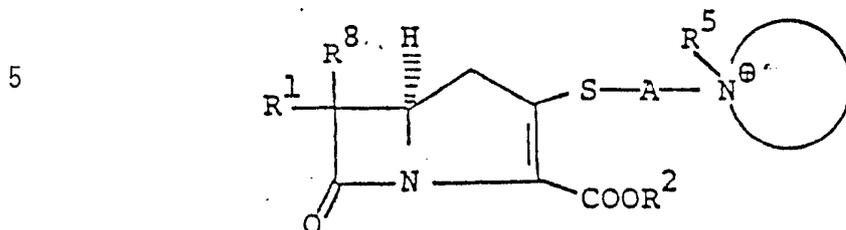
$T_{1/2}$: 9,8 h

(mesurées à une concentration de 10^{-4} M dans un tampon phosphate de pH 7,4 à 36,8°C).

Bien entendu, l'invention n'est pas limitée aux modes de réalisation décrits et représentés et elle est susceptible de nombreuses variantes accessibles à l'homme de l'art, sans que l'on ne s'écarte de l'esprit de l'invention.

REVENDEICATIONS

1.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



10 dans laquelle:

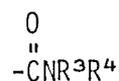
R^θ est un atome d'hydrogène, et

R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkyne, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkyne dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

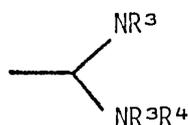
des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo

30 -OR³



35 -NR³R⁴-



- $-\text{SO}_2\text{NR}^3\text{R}^4$
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NHCNR}^3\text{R}^4 \end{array}$
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^3\text{CNR}^4 \end{array}$
 $-\text{CO}_2\text{R}^3$
 $=\text{O}$
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OCR}^3 \end{array}$
 $-\text{SR}^3$
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{SR}^9 \end{array}$
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{SR}^9 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
 $-\text{CN}$
 $-\text{N}_3$
 $-\text{OSO}_3\text{R}^3$
 $-\text{OSO}_2\text{R}^3$
 $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$
 $-\text{NR}^3\text{C}=\text{NR}^4$
 $\begin{array}{c} | \\ \text{R}^3 \end{array}$
 $-\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^4$
 $-\text{NO}_2$

25 dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes
 30 de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis
 35 dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent for-

mer un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote;
 R^9 est tel que défini pour R^3 sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène
 ou encore dans lesquels R^1 et R^8 pris ensemble représentent un radical
 alkylidène en C_2 à C_{10} ou alkylidène C_2 à C_{10} substitué par des groupes
 hydroxy;

5

R^5 est choisi dans le groupe comprenant les radicaux substitués ou non
 substitués appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alky-
 nyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloal-
 kylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cyclo-
 alkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle;

10

aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée
 par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6
 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hété-
 rocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques

15

précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxy-
 gène, d'azote ou de soufre et la partie alkylée qui est associée aux-
 dites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone;
 dans lesquelles les radicaux R^5 précités sont éventuellement substitués
 par 1-3 substituants indépendamment choisis dans le groupe suivant:

20

fluoro, chloro ou bromo;

$-OR^3$

$-OCO_2R^3$

25

$-OCOR^3$

$-OCONR^3R^4$

$-OSO_2R^3$

$-OXO$

$-NR^3R^4$

30

$-R^3CONR^4$

$-NR^3CO_2R^4$

$-NR^3CONR^3R^4$

$-NR^3SO_2R^4$

$-SR^3$

35

0

↑
 $-S-R^9$

0 0

↑ ↗
 $-S-R^9$

-SO₃R³

-CO₂R³

-CONR³R⁴

5

-CN; ou

phényle éventuellement substitué par 1 à 3 atomes de fluor, de chlore,

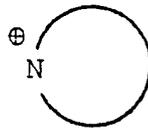
de brome ou groupements alkyles en C₁ à C₆; -OR³, -NR³R⁴, -SO₃R³,

-CO₂R³ ou -CONR³R⁴, dans lesquels R³, R⁴ et R⁹ dans ces substituants

R⁵ sont tels que définis ci-dessus où R⁵ peut représenter un groupe

10

phénylène divalent ou un groupe alkylène en C₁ à C₄ lié au noyau



15

de façon à former un groupe polycyclique ponté;

A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆

éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁

à C₄;

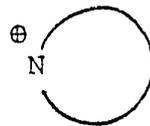
R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe

20

protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que

lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut

être également présent un contre-ion; et



25

représente un radical hétérocyclique non-aromatique, mono- bi- ou poly-

cyclique, substitué ou non substitué, contenant au moins un atome

d'azote dans le noyau et lié à A par une liaison azote, de façon à

30

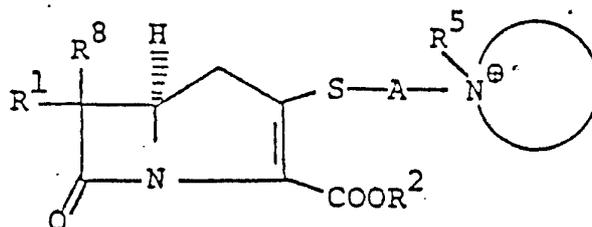
former un groupe ammonium quaternaire

ainsi que les sels acceptables du point de vue pharmaceutique de ses composés.

2.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de

formule:

35



dans laquelle:

R^B est un atome d'hydrogène, et

R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

5 alkyle, alkényle et alkyne, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkyne dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie ali-

10 phatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques

15 comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C_1 à C_6 , éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

20 halo

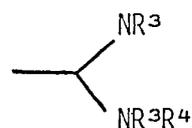
$-OR^3$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCNR^3R^4 \end{array}$

25

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -CNR^3R^4 \end{array}$

$-NR^3R^4-$



30

$-SO_2NR^3R^4$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -NHCNR^3R^4 \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ R^3CNR^4 \end{array}$

35

$-CO_2R^3$

$=O$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCR^3 \end{array}$

- 5
- SR³
- 0
||
-SR⁹
- 0
||
-SR⁹
||
0
- CN
- N₃
- OSO₃R³
- 10 -OSO₂R³
- NR³SO₂R⁴
- NR³C=NR⁴
|
R³
- NR³CO₂R⁴
- 15 -NO₂

dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R³ et R⁴ sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote;

20 R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

25 R⁵ est choisi dans le groupe comprenant les radicaux substitués ou non substitués appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloal-

30

35

5 kylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cyclo-
 alkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle;
 aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée
 par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6
 10 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hété-
 rocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques
 précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxy-
 gène, d'azote ou de soufre et la partie alkylée qui est associée aux-
 dites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone;
 dans lesquelles les radicaux R⁵ précités sont éventuellement substitués
 par 1-3 substituants indépendamment choisis dans le groupe suivant:
 alkyle en C₁ à C₆, éventuellement substitué par des groupes amino,
 fluoro, chloro, carboxyle, hydroxy ou carbamoyle;

fluoro, chloro ou bromo;

15 -OR³

-OCO₂R³

-OCOR³

-OCONR³R⁴

-OSO₂R³

20 -oxo

-NR³R⁴

-R³CONR⁴-

-NR³CO₂R⁴

-NR³CONR³R⁴

25 -NR³SO₂R⁴

-SR³

0

↑

-S-R⁹

0 0

↑ ↗

-S-R⁹

30

-SO₃R³

-CO₂R³

-CONR³R⁴

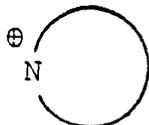
35

-CN; ou

phényle éventuellement substitué par 1 à 3 atomes de fluor, de chlore,
 de brome ou groupements alkyles en C₁ à C₆; -OR³, -NR³R⁴, -SO₃R³,

$-\text{CO}_2\text{R}^3$ ou $-\text{CONR}^3\text{R}^4$, dans lesquels R^3 , R^4 et R^9 dans ces substituants R^5 sont tels que définis ci-dessus où R^5 peut représenter un groupe phénylène divalent ou un groupe alkylène en C_1 à C_4 lié au noyau

5



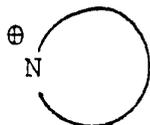
de façon à former un groupe polycyclique ponté;

10

A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C_2 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1 à C_4 ;

15

R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et



20 représente un noyau hétérocyclique non aromatique contenant de l'azote ayant de 4 à 7 atomes, de préférence 5 ou 6 atomes, contenant 0 à 2 doubles liaisons et 0 à 2 hétéro-atomes supplémentaires choisis parmi O, $\text{S}(\text{O})_m$, N, NR^{10} ou $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ dans lesquels:

25

m est 0, 1 ou 2;
 R^{10} est l'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_6 éventuellement substitué par un ou deux substituants, choisis indépendamment l'un de l'autre parmi $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, oxo, phényle, fluoro, chloro, bromo, $-\text{SO}_3\text{R}^3$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ ou phényle éventuellement substitué par un à trois substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux alkyle en C_1 à C_6 , $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, fluoro, chloro, bromo, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$; et,

30

R^{15} et R^{16} indépendamment l'un de l'autre sont choisis parmi les radicaux alkyle en C_1 à C_6 éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$, oxo, phényle, fluoro, chloro, bromo, $-\text{SO}_3\text{R}^3$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ ou phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les

35

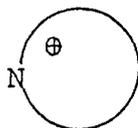
radicaux alkyle en C₁ à C₆, -OR³, -NR³R⁴, fluoro, chloro, bromo, -SO₃R³, -CO₂R² et -CONR³R⁴,

dans lesquels:

R³ et R⁴ dans de tels groupes hétérocycliques NR¹⁰ et NR¹⁵R¹⁶

5 sont tels que définis en relation avec le substituant R⁵.

Dans un mode de réalisation préféré, le noyau



10 peut être éventuellement substitué par 1 à 3 substituants, choisis indépendamment l'un de l'autre parmi:

- (a) les radicaux alkyles en C₁-C₆ éventuellement substitués par 1 ou 2 substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴;
- 15
- (b) alkényles en C₂ à C₆ éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴;
- 20
- (c) alkynyles en C₂ à C₆ éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴;
- 25
- (d) cycloalkyles en C₃ à C₆ éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴;
- (e) cycloalkylalkyles comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans la partie cycloalkyl et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle, éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre dans le groupe fluoro, chloro, bromo, -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴;
- 30
- (f) hétéroaryles dans lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo,
- 35

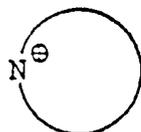
-OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴,
-NR²SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴; les radicaux hétéro-
aryles utilisés de préférence sont des noyaux hétérocycliques aro-
matiques à 5 ou 6 atomes;

- 5 (g) hétéroaralkyles dans lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis
dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de
soufre et la partie alkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone, éven-
éventuellement substitués par un à deux substituants choisis indé-
pendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo,
10 -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴,
-NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴; les hétéroaralkyles
utilisés de préférence sont ceux dans lesquels le radical hétéro-
aryle est un noyau hétérocyclique aromatique à 5 à 6 atomes et la
partie alkyle comprend 1 à 2 atomes de carbone;
- 15 (h) hétérocyclyles selon lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis
dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de
soufre éventuellement substitués par un à deux substituants choisis
indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro,
bromo, -OR³, -OCOR³, -OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴,
20 -NR³SO₂R⁴, -SR³, -SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴; sont particulièrement
préférés les hétérocyclyles comprenant des cycles saturés ou insa-
turés à 5 ou 6 atomes;
- (i) hétérocyclylalkyles dans lesquels le ou les hétéro-atomes sont
choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote
25 ou de soufre, et la partie alkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone,
éventuellement substitués par un à deux substituants indépendamment
choisis parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, -OR³, -OCOR³,
-OCONR³R⁴, oxo, -NR³R⁴, -NR³COR⁴, -NR³CONR³R⁴, -NR³SO₂R⁴, -SR³,
-SO₃R³, -CO₂R³ et -CONR³R⁴; sont particulièrement préférés les
30 hétérocyclylalkyles dans lesquels la partie hétérocyclyle est un
cycle saturé ou insaturé à 5 ou 6 atomes;
- (j) fluoro, chloro ou bromo;
- (k) -OR³;
- (l) -OCO₂R³;
- 35 (m) -OCOR³;
- (n) -OCONR³R⁴;
- (o) -OSO₂R³;
- (p) oxo;

- (q) $-NR^3R^4$;
 (r) R^3CONR^4- ;
 (s) $-NR^3CO_2R^4$;
 (t) $-NR^3CONR^3R^4$;
 5 (u) $-NR^3SO_2R^4$;
 (v) $-SR^3$;
 (w) $\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -S-R^9; \end{array}$
 10 (x) $\begin{array}{c} O \quad O \\ \diagdown \quad \diagup \\ -S-R^9; \end{array}$
 (y) $-SO_3R^3$;
 (z) $-CO_2R^3$;
 (aa) $-CONR^3R^4$;
 (bb) $-CN$; ou
 15 (cc) phényle éventuellement substitué par 1 à 3 atomes de fluor, de chlore, de brome ou radicaux alkyles en C_1 à C_6 , $-OR^3$, $-NR^3R^4$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ ou $-CONR^3R^4$;

les substituants R^3 , R^4 et R^9 mentionnés ci-dessus sont définis en relation avec les définitions données pour le substituant R^1 .

- 20 Le cycle

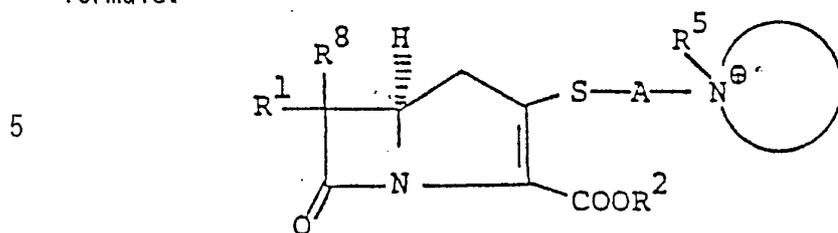


- tel que défini ci-dessus est un groupe hétérocyclique non aromatique. Ce
 25 cycle, cependant, peut être fusionné dans un autre cycle qui peut être un noyau carbocyclique saturé ou insaturé, de préférence un noyau carbocyclique en C_4 à C_7 , un noyau phényle, un noyau (saturé ou insaturé) hétérocyclique à 4 à 7 atomes contenant 1 à 3 hétéro-atomes choisis parmi: O , $S(O)_m$, N , NR^{10} ou $NR^{15}R^{16}$ ou un noyau hétéro aromatique à 5 ou 6 atomes contenant
 30 1 à 3 hétéro-atomes choisis parmi: O , $S(O)_m$, N , NR^{10} ou $NR^{15}R^{16}$ dans lesquels:

m , R^{10} , R^{15} et R^{16} sont tels que définis ci-dessus.

- Le noyau carbocyclique, phényle, hétérocyclique ou hétéroaromatique fusionné peut être éventuellement substitué par un à trois substituants
 35 choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux alkyles en C_1 à C_6 , $-OR^3$, $-NR^3R^4$, fluoro, chloro, bromo, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$ dans lesquels R^3 et R^4 sont tels que définis ci-dessus.

3.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



dans laquelle:

- 10 R^a est un atome d'hydrogène, et
 R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone
 15 en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans
 20 le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans
 25 le groupe comprenant:
 des radicaux alkyles en C_1 à C_6 , éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo

$-OR^3$

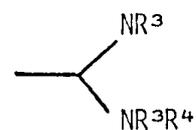
30

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCNR^3R^4 \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -CNR^3R^4 \end{array}$

$-NR^3R^4-$

35



$-SO_2NR^3R^4$

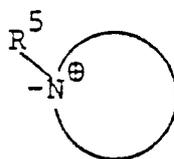
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NHCNR}^3\text{R}^4 \end{array}$
5	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^3\text{CNR}^4 \\ -\text{CO}_2\text{R}^3 \\ =\text{O} \end{array}$
10	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OCR}^3 \\ -\text{SR}^3 \end{array}$
15	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{SR}^9 \\ \text{O} \\ -\text{CN} \\ -\text{N}_3 \\ -\text{OSO}_3\text{R}^3 \\ -\text{OSO}_2\text{R}^3 \\ -\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4 \end{array}$
20	$\begin{array}{c} -\text{NR}^3\text{C}=\text{NR}^4 \\ \quad \quad \quad \\ \quad \quad \quad \text{R}^3 \\ -\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^4 \\ -\text{NO}_2 \end{array}$

25 dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkyne comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques 30 comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; 35

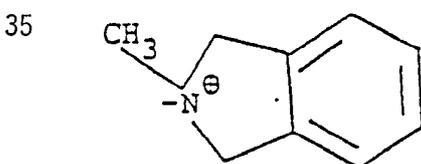
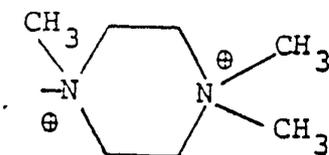
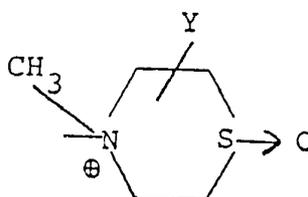
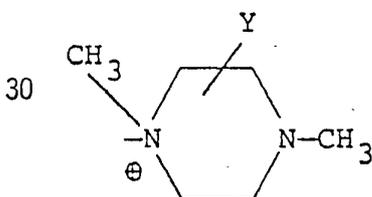
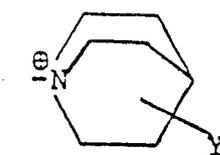
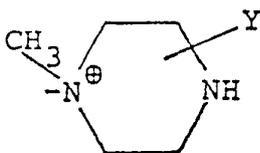
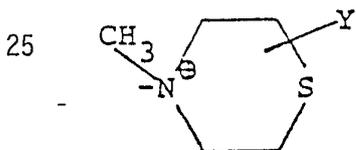
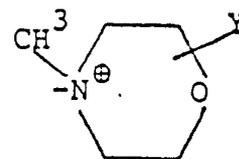
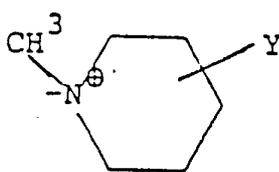
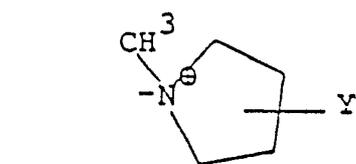
R^9 est tel que défini pour R^3 sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R^1 et R^8 pris ensemble représentent un radical alkylidène en C_2 à C_{10} ou alkylidène C_2 à C_{10} substitué par des groupes hydroxy;

5 A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C_2 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1 à C_4 ;

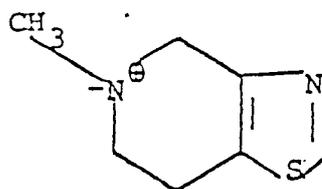
10 R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et



15 représente



ou

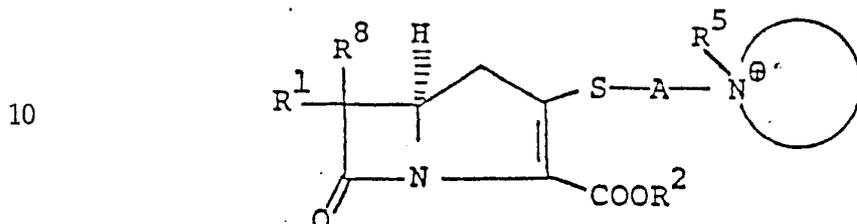


et,

Y est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆, hydroxy, -S-alkyle en C₁ à C₆, carboxyle, carbamoyle, chloro, bromo, iodo, fluoro ou phényle.

5 ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

4.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



dans laquelle:

15 R^a est un atome d'hydrogène, et

R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

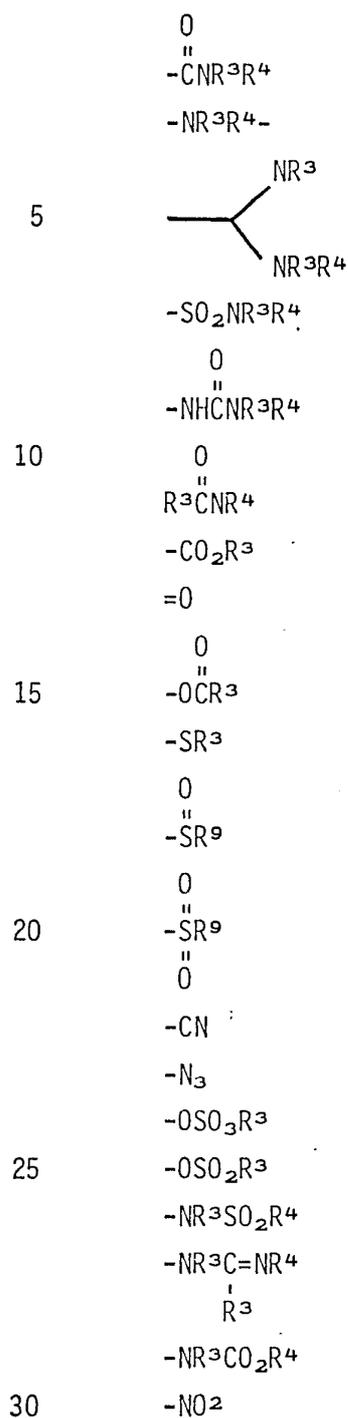
des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo

-OR³

35

0
||
-OCNR³R⁴

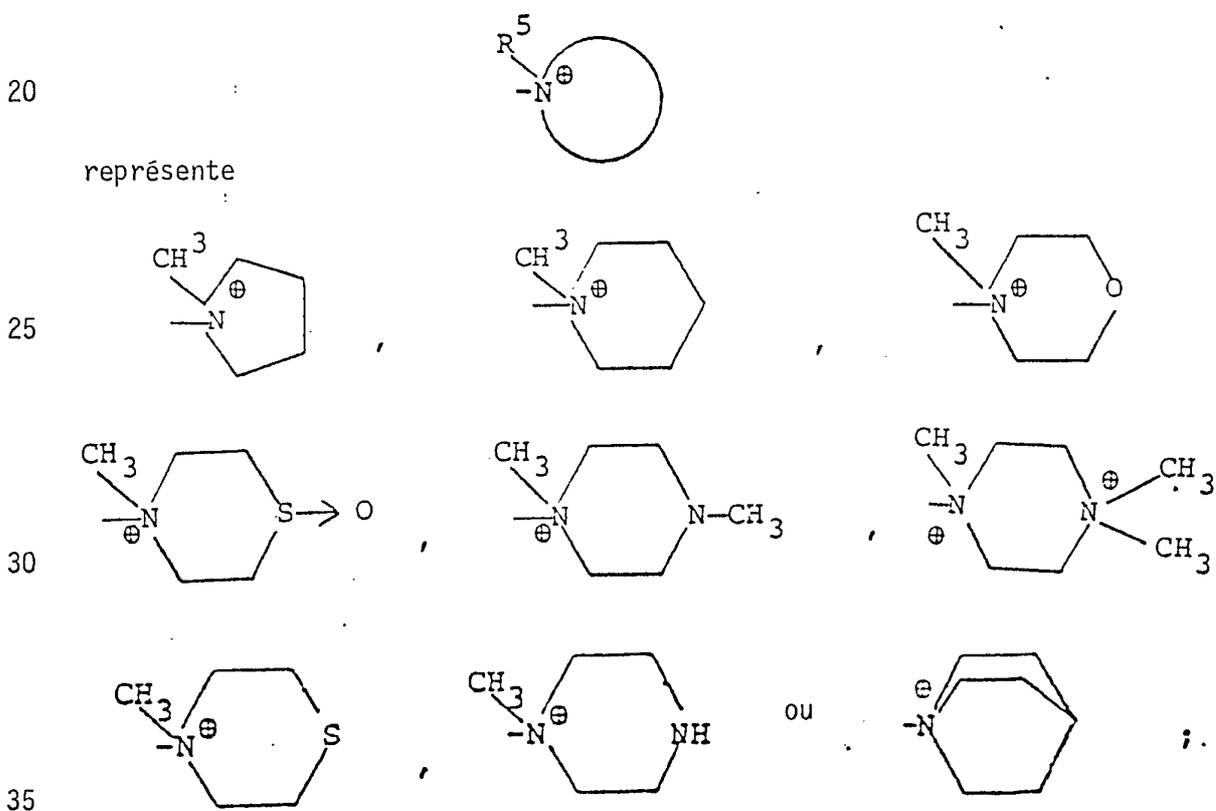


dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkyne comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkyne dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le

ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

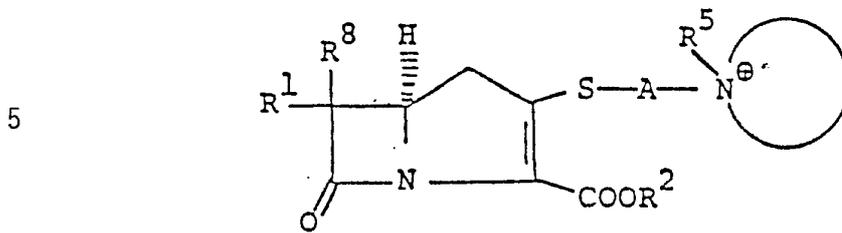
A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et



ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

5.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



dans laquelle:

10 R^8 est un atome d'hydrogène, et

R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C_1 à C_6 , éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo

-OR³

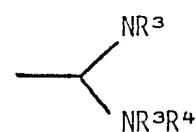
30

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-OCNR}^3\text{R}^4 \end{array}$$

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CNR}^3\text{R}^4 \end{array}$$

-NR³R⁴-

35



-SO₂NR³R⁴

	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NHCNR}^3\text{R}^4 \end{array}$
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^3\text{CNR}^4 \end{array}$
5	$\text{-CO}_2\text{R}^3$
	$=\text{O}$
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-OCR}^3 \end{array}$
	-SR^3
10	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-SR}^9 \end{array}$
	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-SR}^9 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$
15	-CN
	-N_3
	$\text{-OSO}_3\text{R}^3$
	$\text{-OSO}_2\text{R}^3$
	$\text{-NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$
20	$\text{-NR}^3\text{C}=\text{NR}^4$
	$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ \\ \text{-NR}^3\text{CO}_2\text{R}^4 \end{array}$
	-NO_2

25 dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis

30 dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques

35 comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote;

R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

5 A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que
10 lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et

Y est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆, hydroxy, -S-alkyle en C₁ à C₆, carboxyle, carbamoyle, chloro, bromo, iodo, fluoro ou phényle.

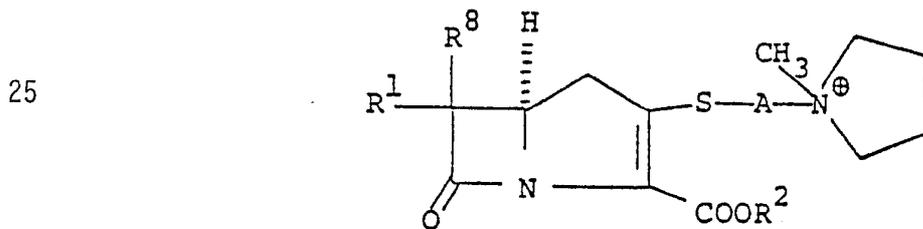
15 Dans cette sous-classe, sont préférés les composés dans lesquels A est



-(CH₂)_n- et étant entendu que n=2, 3 ou 4, ou encore plus particulièrement selon lesquels A est -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-,

20 ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

6.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



dans laquelle:

30 R⁸ est un atome d'hydrogène, et

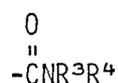
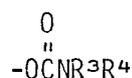
R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkyne, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone
35 en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les

hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans

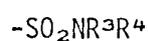
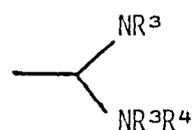
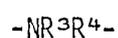
le groupe comprenant:
des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo

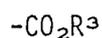
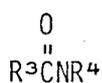
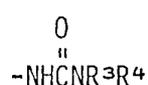
10



15



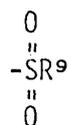
20



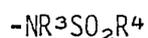
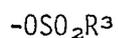
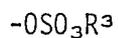
25

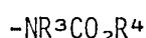
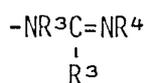


30



35





5 dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R^9 est tel que défini pour R^3 sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R^1 et R^8 pris ensemble représentent un radical alkylidène en C_2 à C_{10} ou alkylidène C_2 à C_{10} substitué par des groupes hydroxy;

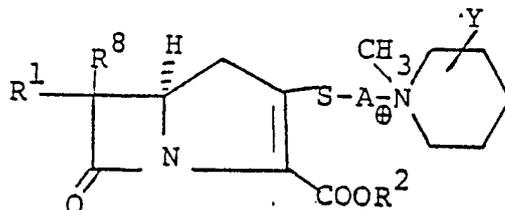
15 A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C_2 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1 à C_4 ;

20 R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

30 ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

7.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:

35



dans laquelle:

R^a est un atome d'hydrogène, et

R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

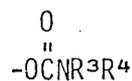
5 alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéro-

10 aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques

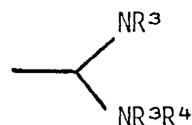
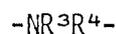
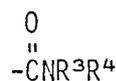
15 comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C_1 à C_6 , éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

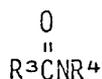
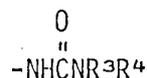
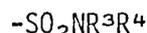
20 halo



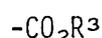
25



30



35



- 5
- SR³
- 0
||
-SR⁹
- 0
||
-SR⁹
- 0
||
0
- CN
- N₃
- OSO₃R³
- 10 -OSO₂R³
- NR³SO₂R⁴
- NR³C=NR⁴
- |
 R³
- NR³CO₂R⁴
- 15 -NO₂

dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R³ et R⁴ sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote;

R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

35 R⁵ est choisi dans le groupe comprenant les radicaux substitués ou non substitués appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle;

aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la partie alkylée qui est associée aux dites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone; dans lesquelles les radicaux R^5 précités sont éventuellement substitués par 1-3 substituants indépendamment choisis dans le groupe suivant:

alkyle en C_1 à C_6 , éventuellement substitué par des groupes amino, fluoro, chloro, carboxyle, hydroxy ou carbamoyle; fluoro, chloro ou bromo;

-OR³

-OCO₂R³

-OCOR³

-OCONR³R⁴

-OSO₂R³

-OXO

-NR³R⁴

-R³CONR⁴-

-NR³CO₂R⁴

-NR³CONR³R⁴

-NR³SO₂R⁴

-SR³

$$\begin{array}{c} O \\ \uparrow \\ -S-R^9 \end{array}$$

$$\begin{array}{cc} O & O \\ \uparrow & \nearrow \\ -S-R^9 \end{array}$$

-SO₃R³

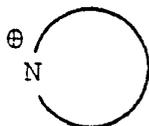
-CO₂R³

-CONR³R⁴

-CN; ou

phényle éventuellement substitué par 1 à 3 atomes de fluor, de chlore, de brome ou groupements alkyles en C_1 à C_6 ; -OR³, -NR³R⁴, -SO₃R³, -CO₂R³ ou -CONR³R⁴, dans lesquels R³, R⁴ et R⁹ dans ces substituants R⁵ sont tels que définis ci-dessus où R⁵ peut représenter un groupe

phénylène divalent ou un groupe alkylène en C₁ à C₄ lié au noyau



5

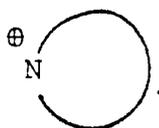
de façon à former un groupe polycyclique ponté;

A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

10

R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et

15



représente un noyau hétérocyclique non aromatique contenant de l'azote ayant de 4 à 7 atomes, de préférence 5 ou 6 atomes, contenant 0 à 2 doubles liaisons et 0 à 2 hétéro-atomes supplémentaires choisis parmi O, S(O)_m, N, NR¹⁰ ou NR¹⁵R¹⁶

20

dans lesquels:

m est 0, 1 ou 2;

25

R¹⁰ est l'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitué par un ou deux substituants, choisis indépendamment l'un de l'autre parmi -OR³, -NR³R⁴, -CO₂R³, oxo, phényle, fluoro, chloro, bromo, -SO₃R³ et -CONR³R⁴ ou phényle éventuellement substitué par un à trois substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux alkyle en C₁ à C₆, -OR³, -NR³R⁴, fluoro, chloro, bromo, -SO₃R³, -CO₂R² et -CONR³R⁴; et,

30

R¹⁵ et R¹⁶ indépendamment l'un de l'autre sont choisis parmi les radicaux alkyle en C₁ à C₆ éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux -OR³, -NR³R⁴, -CO₂R³, oxo, phényle, fluoro, chloro, bromo, -SO₃R³ et -CONR³R⁴ ou phényle éventuellement substitué par 1 à 3 substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux alkyle en C₁ à C₆, -OR³, -NR³R⁴, fluoro, chloro, bromo,

35

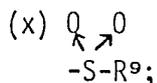
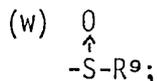
$-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^2$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$,

dans lesquels:

R^3 et R^4 dans de tels groupes hétérocycliques sont tels que définis ci-dessus,

- 5 ledit noyau hétérocyclique étant attaché à A par un atome d'azote de façon à former un groupe ammonium quaternaire et ledit noyau hétérocyclique étant éventuellement substitué par 1 à 3 substituants, choisis indépendamment l'un de l'autre parmi:
- 10 (a) les radicaux alkyles en C_1 - C_6 éventuellement substitués par 1 ou 2 substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;
- 15 (b) alkényles en C_2 à C_6 éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux fluoro, chloro, bromo, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;
- 20 (c) alkynyles en C_2 à C_6 éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;
- 25 (d) cycloalkyles en C_3 à C_6 éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;
- 30 (e) cycloalkylalkyles comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans la partie cycloalkyl et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle, éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre dans le groupe fluoro, chloro, bromo, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$;
- 35 (f) hétéroaryles dans lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement substitués par un ou deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, $-\text{OR}^3$, $-\text{OCOR}^3$, $-\text{OCONR}^3\text{R}^4$, oxo, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^3\text{COR}^4$, $-\text{NR}^3\text{CONR}^3\text{R}^4$, $-\text{NR}^2\text{SO}_2\text{R}^4$, $-\text{SR}^3$, $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$; les radicaux hétéroaryles utilisés de préférence sont des noyaux hétérocycliques aromatiques à 5 ou 6 atomes;

- (g) hétéroaralkyles dans lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la partie alkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone, éventuellement substitués par un à deux substituants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, 5
 $-OR^3$, $-OCOR^3$, $-OCONR^3R^4$, oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$,
 $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$; les hétéroaralkyles
utilisés de préférence sont ceux dans lesquels le radical hétéro-
aryle est un noyau hétérocyclique aromatique à 5 à 6 atomes et la
10 partie alkyle comprend 1 à 2 atomes de carbone;
- (h) hétérocyclyles selon lesquels le ou les hétéro-atomes sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre éventuellement substitués par un à deux substituants choisis
indépendamment l'un de l'autre parmi les groupes fluoro, chloro,
15 bromo, $-OR^3$, $-OCOR^3$, $-OCONR^3R^4$, oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$,
 $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$, $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$; sont particulièrement
préférés les hétérocyclyles comprenant des cycles saturés ou insaturés à 5 ou 6 atomes;
- (i) hétérocyclylalyles dans lesquels le ou les hétéro-atomes sont
20 choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote
ou de soufre, et la partie alkyle comprend 1 à 6 atomes de carbone,
éventuellement substitués par un à deux substituants indépendamment
choisis parmi les groupes fluoro, chloro, bromo, $-OR^3$, $-OCOR^3$,
 $-OCONR^3R^4$, oxo, $-NR^3R^4$, $-NR^3COR^4$, $-NR^3CONR^3R^4$, $-NR^3SO_2R^4$, $-SR^3$,
25 $-SO_3R^3$, $-CO_2R^3$ et $-CONR^3R^4$;
- (j) fluoro, chloro ou bromo;
- (k) $-OR^3$;
- (l) $-OCO_2R^3$;
- (m) $-OCOR^3$;
- 30 (n) $-OCONR^3R^4$;
- (o) $-OSO_2R^3$;
- (p) oxo;
- (q) $-NR^3R^4$;
- (r) R^3CONR^4- ;
- 35 (s) $-NR^3CO_2R^4$;
- (t) $-NR^3CONR^3R^4$;
- (u) $-NR^3SO_2R^4$;
- (v) $-SR^3$;



5 (y) $-\text{SO}_3\text{R}^3;$

(z) $-\text{CO}_2\text{R}^3;$

(aa) $-\text{CONR}^3\text{R}^4;$

(bb) $-\text{CN};$ ou

(cc) phényle éventuellement substitué par 1 à 3 atomes de fluor, de
10 chlore, de brome ou radicaux alkyles en C_1 à C_6 , $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$,
 $-\text{SO}_3\text{R}^3$, $-\text{CO}_2\text{R}^3$ ou $-\text{CONR}^3\text{R}^4$; où les

substituants R^3 , R^4 et R^9 mentionnés ci-dessus sont tels que définis
ci-dessus ou encore ledit cycle hétérocyclique non aromatique conte-
nant de l'azote peut être fusionné dans un cycle carbocyclique en
15 C_4 à C_7 , un noyau phényle, un noyau hétérocyclique à 4 à 7 atomes
contenant 1 à 3 hétéro-atomes choisis parmi: O , $\text{S}(\text{O})_m$, N , NR^{10} ou
 $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$ ou un noyau hétéro aromatique à 5 ou 6 atomes contenant 1
à 3 hétéro-atomes choisis parmi: O , $\text{S}(\text{O})_m$, N , NR^{10} ou $\text{NR}^{15}\text{R}^{16}$
dans lesquels:

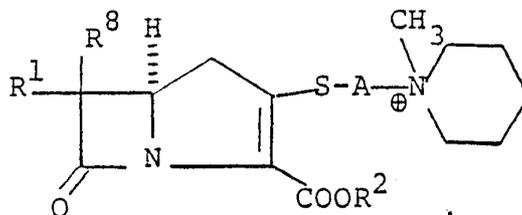
20 m , R^{10} , R^{15} et R^{16} sont tels que définis ci-dessus.

Ledit noyau carbocyclique, phényle, hétérocyclique ou hétéroaromatique
fusionné pouvant être éventuellement substitué par un à trois substi-
tuants choisis indépendamment l'un de l'autre parmi les radicaux al-
kyles en C_1 à C_6 , $-\text{OR}^3$, $-\text{NR}^3\text{R}^4$, fluoro, chloro, bromo, $-\text{SO}_3\text{R}^3$,
25 $-\text{CO}_2\text{R}^3$ et $-\text{CONR}^3\text{R}^4$ dans lesquels R^3 et R^4 sont tels que définis ci-
dessus,

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés.

8.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de
formule:

30



35 dans laquelle:

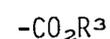
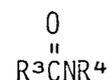
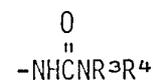
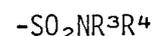
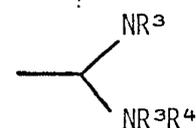
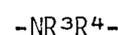
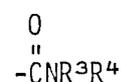
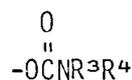
R^9 est un atome d'hydrogène, et

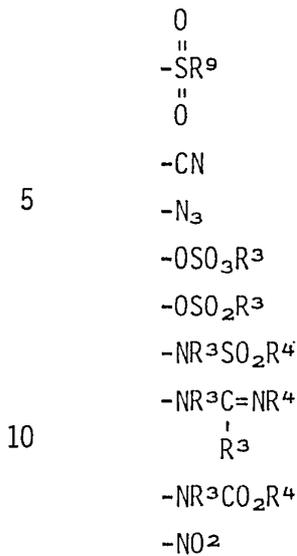
R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radi-
caux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo





15 dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques

20 comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R^9 est tel que défini pour R^3 sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R^1 et R^8 pris ensemble représentent un radical alkylidène en C_2 à C_{10} ou alkylidène C_2 à C_{10} substitué par des groupes hydroxy;

25 A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C_2 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1 à C_4 ;

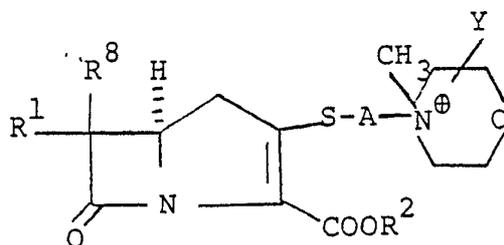
30 R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

35

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

9.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:

5



10 dans laquelle:

R^8 est un atome d'hydrogène, et

R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

15

alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie

15

alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéro-

20

aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,

20

et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans

25

le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C_1 à C_6 , éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo

30

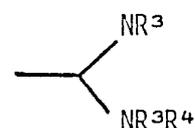
$-OR^3$

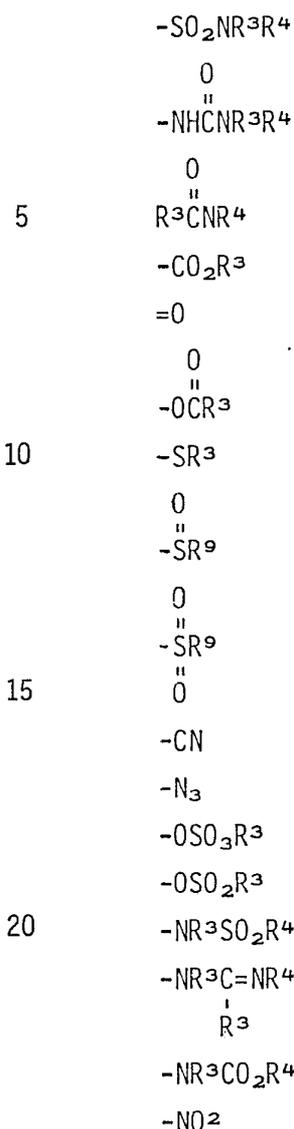
$\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCNR^3R^4 \end{array}$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -CNR^3R^4 \end{array}$

35

$-NR^3R^4-$





25 dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes

30 de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis

35 dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R^3 et R^4 pris ensemble avec

l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote;

R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

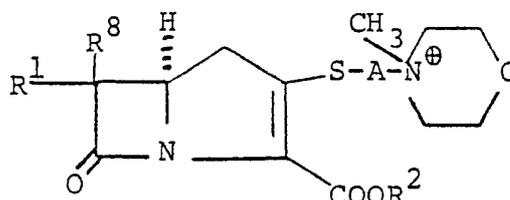
A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et

Y est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆, hydroxy, -S-alkyle en C₁ à C₆, carboxyle, carbamoyle, chloro, bromo, iodo, fluoro ou phényle,

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

10.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



R⁸ est un atome d'hydrogène, et

R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkyne, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkyne dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques

comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles 1e ou les substi-
tuants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans
le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des
radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

5

halo

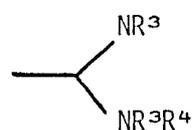
-OR³

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OCNR}^3\text{R}^4 \end{array}$$

10

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{CNR}^3\text{R}^4 \end{array}$$
-NR³R⁴-

15

-SO₂NR³R⁴

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NHCNR}^3\text{R}^4 \end{array}$$

20

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^3\text{CNR}^4 \end{array}$$
-CO₂R³

=O

25

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{OCR}^3 \end{array}$$
-SR³

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{SR}^9 \end{array}$$

30

$$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{SR}^9 \end{array}$$

O

-CN

-N₃-OSO₃R³-OSO₂R³

35

-NR³SO₂R⁴-NR³C=NR⁴

$$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ -\text{NR}^3\text{CO}_2\text{R}^4 \end{array}$$
-NR³CO₂R⁴-NO₂

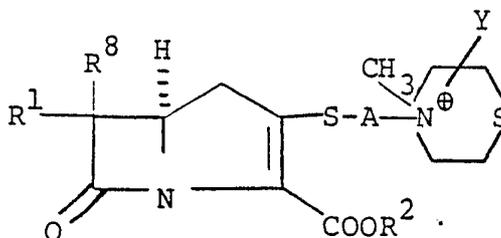
dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R^9 est tel que défini pour R^3 sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R^1 et R^8 pris ensemble représentent un radical alkylidène en C_2 à C_{10} ou alkylidène C_2 à C_{10} substitué par des groupes hydroxy;

A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C_2 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1 à C_4 ;

R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

11.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



dans laquelle:

R^8 est un atome d'hydrogène, et

R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

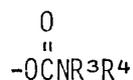
alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie ali-

5 phatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,

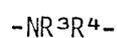
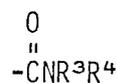
10 et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

15 des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

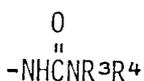
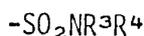
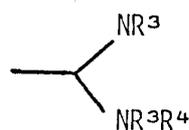
halo



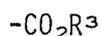
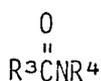
20



25

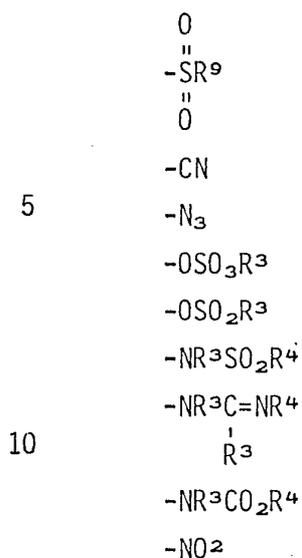


30



35





dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R^9 est tel que défini pour R^3 sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R^1 et R^8 pris ensemble représentent un radical alkylidène en C_2 à C_{10} ou alkylidène C_2 à C_{10} substitué par des groupes hydroxy;

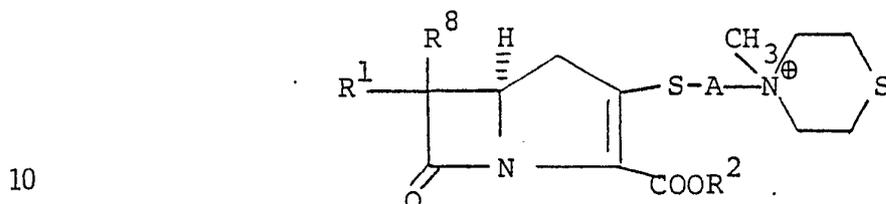
A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C_2 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1 à C_4 ;

R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et

Y est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C à C, hydroxy,
-S-alkyle en C à C, carboxyle, carbamoyle, chloro, bromo, iodo,
fluoro ou phényle;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

5 12.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de
formule:



dans laquelle:

R⁸ est un atome d'hydrogène, et

15 R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radi-
caux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:
alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone;
cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone
en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie
alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie
20 aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie ali-
phatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéro-
aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les
hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans
le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,
25 et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques
comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substi-
tuants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans
le groupe comprenant:

30 des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des
radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

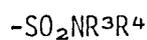
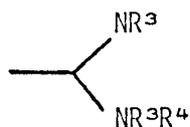
halo

-OR³

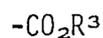
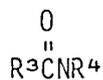
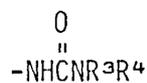
0
||
-OCNR³R⁴

35 0
||
-CNR³R⁴

-NR³R⁴-



5



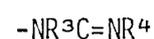
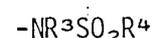
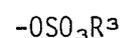
10



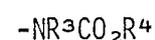
15



20



25



30

dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le

35

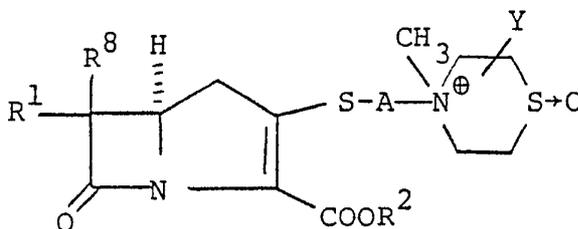
ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁹ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

13.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



25

dans laquelle:

R⁹ est un atome d'hydrogène, et

R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkyne, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkyne dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre,

35

et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

5 des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

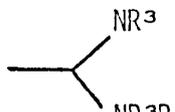
halo

-OR³

10 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-OCNR}^3\text{R}^4 \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-CNR}^3\text{R}^4 \end{array}$

-NR³R⁴-

15 

-SO₂NR³R⁴

20 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-NHCNR}^3\text{R}^4 \end{array}$

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^3\text{CNR}^4 \end{array}$

-CO₂R³

=O

25 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-OCR}^3 \end{array}$

-SR³

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-SR}^9 \end{array}$

30 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-SR}^9 \end{array}$

O

-CN

-N₃

-OSO₃R³

35 -OSO₂R³

-NR³SO₂R⁴

-NR³C=NR⁴

$\begin{array}{c} \text{R}^3 \\ | \\ \text{C} \end{array}$

$-NR^3CO_2R^4$

$-NO_2$

dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R^3 et R^4 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R^9 est tel que défini pour R^3 sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R^1 et R^8 pris ensemble représentent un radical alkylidène en C_2 à C_{10} ou alkylidène C_2 à C_{10} substitué par des groupes hydroxy;

A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C_2 à C_6 éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C_1 à C_4 ;

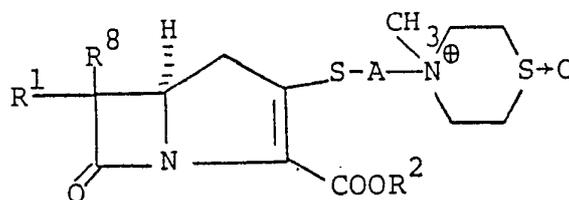
R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et

Y est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1 à C_6 , hydroxy, -S-alkyle en C_1 à C_6 , carboxyle, carbamoyle, chloro, bromo, iodo, fluoro ou phényle;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

14.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:

35



dans laquelle:

R^a est un atome d'hydrogène, et

R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

5 alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques

10 comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C_1 à C_6 , éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

20

halo

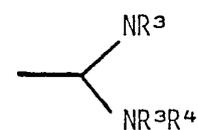
$-OR^3$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCNR^3R^4 \end{array}$

25

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -CNR^3R^4 \end{array}$

$-NR^3R^4-$



30

$-SO_2NR^3R^4$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -NHCNR^3R^4 \end{array}$

35

$\begin{array}{c} O \\ || \\ R^3CNR^4 \end{array}$

$-CO_2R^3$

$=O$

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -OCR^3 \end{array}$

- 5
- SR³
- 0
||
-SR⁹
- 0
||
-SR⁹
||
0
- CN
- N₃
- OSO₃R³
- 10 -OSO₂R³
- NR³SO₂R⁴
- NR³C=NR⁴
|
R³
- NR³CO₂R⁴
- 15 -NO₂

dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R³ et R⁴ sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote;

20 R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

25

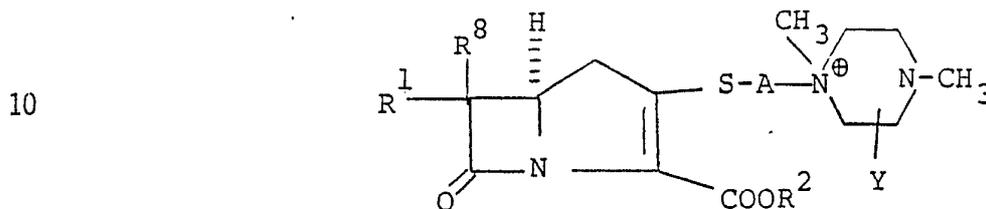
30 A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

35

R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

5 ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

15.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



dans laquelle:

R^a est un atome d'hydrogène, et

15 R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie ali-

20 phatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans

25 le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans

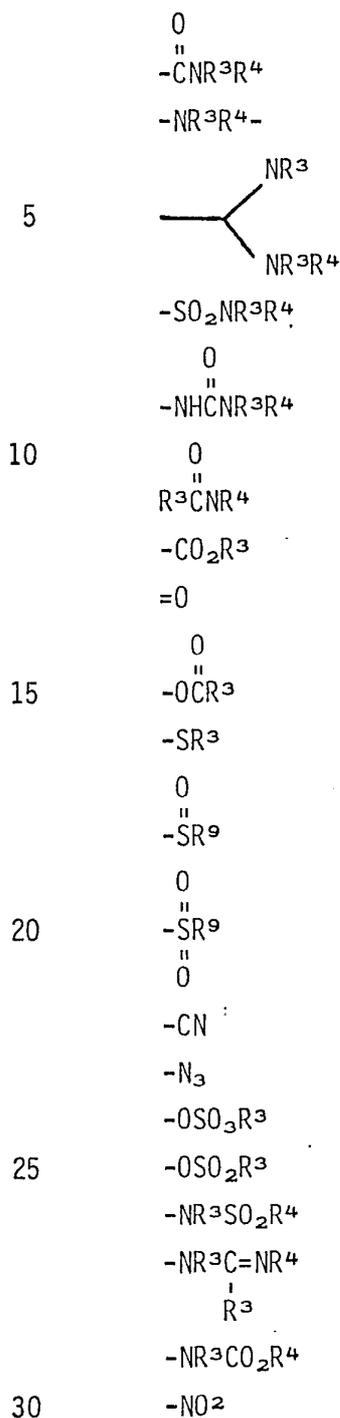
30 le groupe comprenant: des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo

-OR³

0
"
-OCNR³R⁴

35



dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkyne comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkyne dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le

35

ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

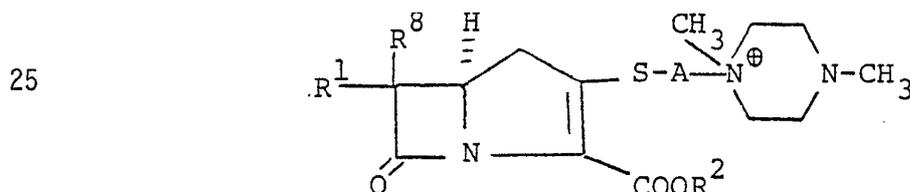
A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et

Y est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆, hydroxy, -S-alkyle en C₁ à C₆, carboxyle, carbamoyle, chloro, bromo, iodo, fluoro ou phényle;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

16.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



dans laquelle:

R⁸ est un atome d'hydrogène, et

30 R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéro-

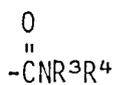
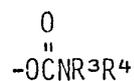
35 aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les

hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans

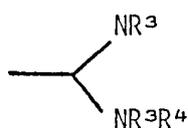
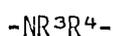
le groupe comprenant:
des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

halo

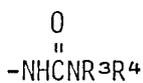
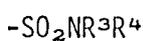
10



15



20



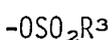
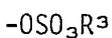
25

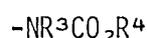
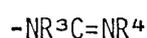
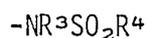


30



35





5 -NO²

dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R³ et R⁴ sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

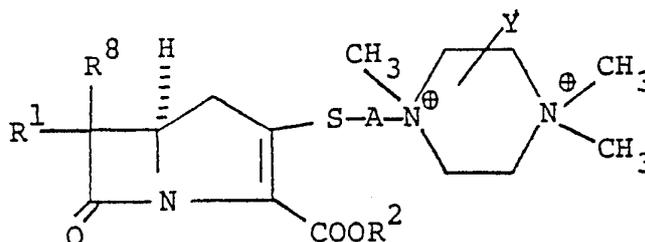
25 A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

30 R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

17.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:

35



dans laquelle:

R^B est un atome d'hydrogène, et

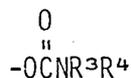
R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

5 alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques

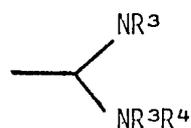
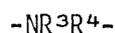
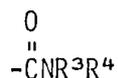
10 comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C_1 à C_6 , éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

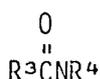
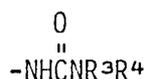
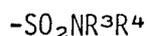
20 halo



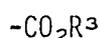
25



30



35



- 5
- SR³
- 0
||
-SR⁹
- 0
||
-SR⁹
- 0
||
O
- CN
- N₃
- OSO₃R³
- 10 -OSO₂R³
- NR³SO₂R⁴
- NR³C=NR⁴
- |
 R³
- NR³CO₂R⁴
- 15 -NO₂

dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R³ et R⁴ sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote;

20 R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁹ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

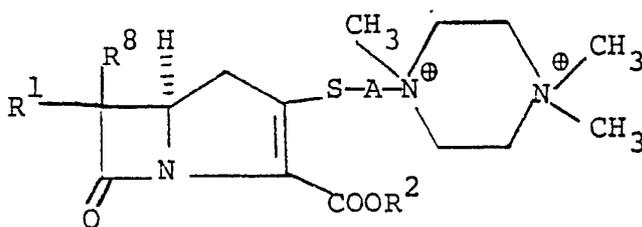
25 A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et

5 Y est un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C₁ à C₆, hydroxy, S-alkyle en C₁ à C₆, carboxyle, carbamoyle, chloro, bromo, iodo, fluoro ou phényle;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

10 18.- A titre de produits nouveaux, les dérivés de carbapenem de formule:



15 dans laquelle:

R⁸ est un atome d'hydrogène, et

R¹ est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

20 alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéro-

25 aralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques

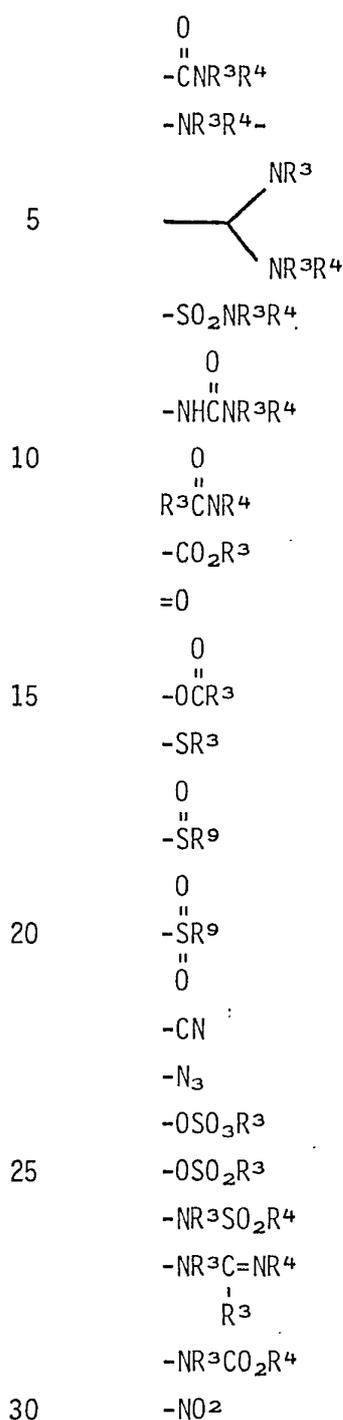
30 comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

35 halo

-OR³

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{-OCNR}^3\text{R}^4 \end{array}$



dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R^3 et R^4 sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le

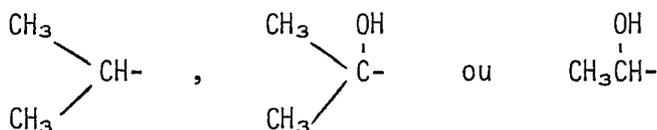
ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote; R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;

A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

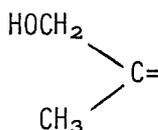
R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

19.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisés en ce que R¹ est un atome d'hydrogène, ou un groupe CH₃CH₂-,



20.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisés en ce que R¹ et R⁸ forment ensemble un groupe



21.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisés en ce que R¹ est



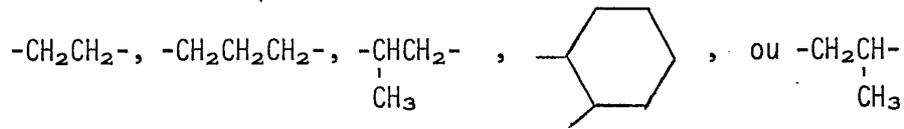
22.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 18, caractérisés en ce que R¹ est



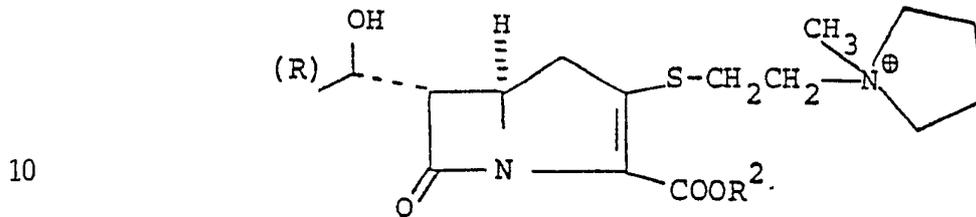
et la configuration absolue est 5R, 6S, 8R.

23.- Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 22,

caractérisés en ce que A est:



24.- A titre de produits nouveaux, les composés de formule:

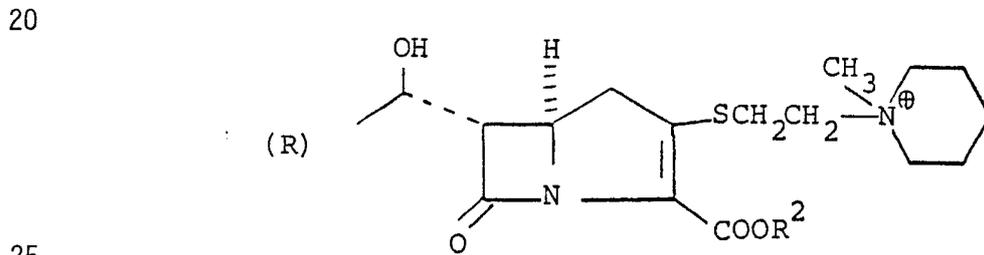


dans laquelle:

15 R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

25.- A titre de produits nouveaux, les composés de formule:

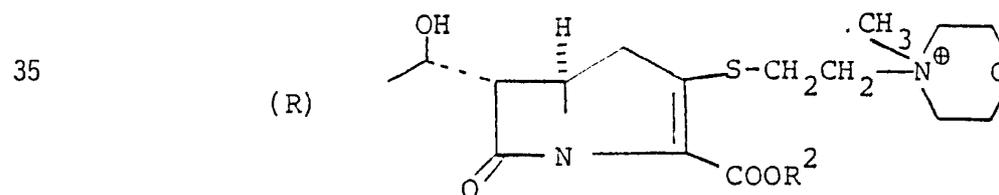


dans laquelle:

30 R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

26.- A titre de produits nouveaux, les composés de formule:

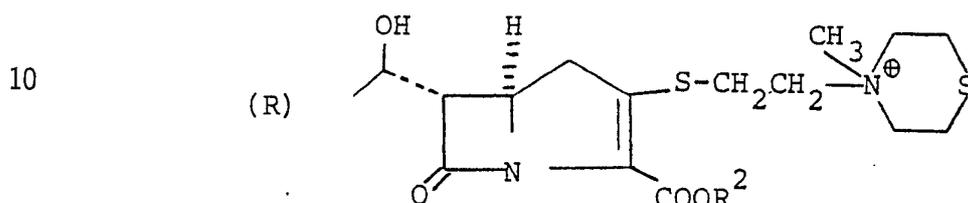


dans laquelle:

R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

27.- A titre de produits nouveaux, les composés de formule:

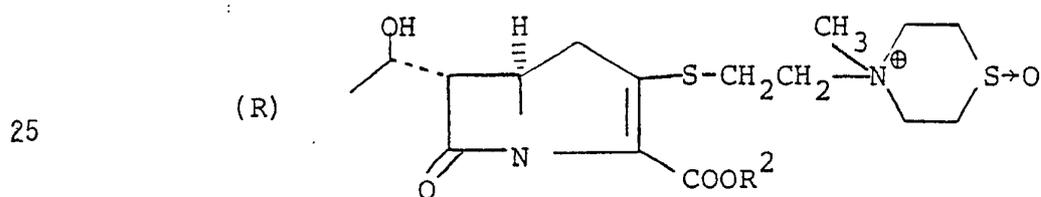


15 dans laquelle:

R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

20 ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

28.- A titre de produits nouveaux, les composés de formule:

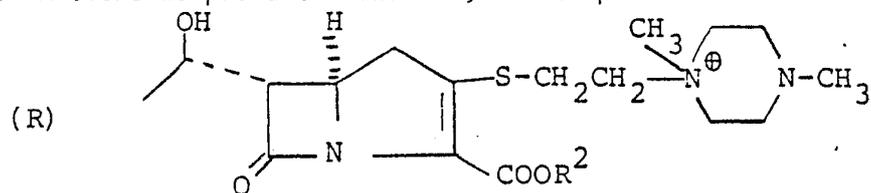


dans laquelle:

30 R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

35 29.- A titre de produits nouveaux, les composés de formule:

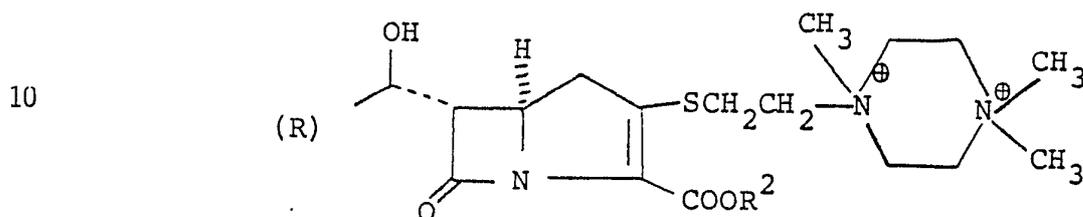


dans laquelle:

R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

30.- A titre de produits nouveaux, les composés de formule:



dans laquelle:

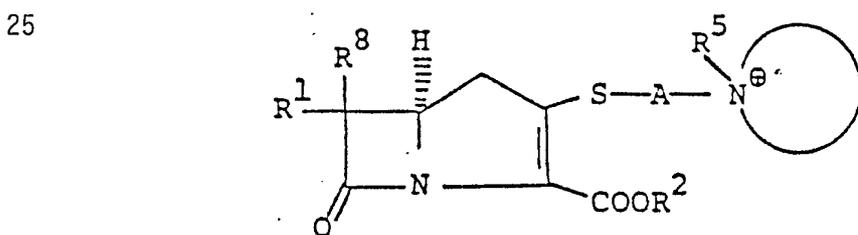
R^2 est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R^2 est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion;

ainsi que les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

20 31.- Composés selon l'une quelconque des revendications 24 à 30, caractérisés en ce que R^2 est le nitrobenzyle.

32.- Composés selon l'une quelconque des revendications 24 à 30, caractérisés en ce que R^2 est une charge anionique.

25 33.- Procédé de préparation des dérivés de carbapenem de formule:



dans laquelle:

R^8 est un atome d'hydrogène, et

R^1 est choisi dans le groupe comprenant l'hydrogène, ainsi que les radicaux, substitués ou non substitués, appartenant à la liste suivante:

35 alkyle, alkényle et alkynyle, comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone en le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie

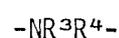
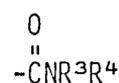
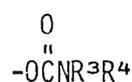
alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend de 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dans lesquels le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre, et la partie alkylée est associée auxdites parties hétérocycliques comprenant 1 à 6 atomes de carbone, dans lesquelles le ou les substituants relatifs aux radicaux précités sont indépendamment choisis dans le groupe comprenant:

des radicaux alkyles en C₁ à C₆, éventuellement substitués par des radicaux amino, halo, hydroxy ou carboxyle;

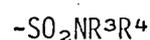
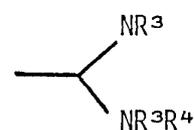
halo



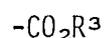
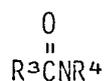
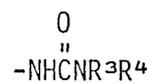
15



20



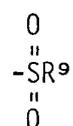
25



30



35



-CN

-N₃-OSO₃R³-OSO₂R³5 -NR³SO₂R⁴

$$\begin{array}{c} \text{-NR}^3\text{C}=\text{NR}^4 \\ | \\ \text{R}^3 \end{array}$$
-NR³CO₂R⁴-NO₂

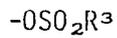
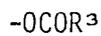
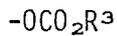
- 10 dans lesquels, par rapport aux substituants précités, les groupes R³ et R⁴ sont indépendamment choisis parmi l'hydrogène ainsi que les groupes alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle, cycloalkylalkyle et alkylcycloalkyle comprenant 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes
- 15 de carbone dans la partie alkyle; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est formée par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; et hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques précitées sont choisis
- 20 dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et les parties alkylées associées auxdites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone, ou R³ et R⁴ pris ensemble avec l'atome d'azote auquel au moins l'un d'entre-eux est lié, peuvent former un noyau hétérocyclique à 5 ou 6 atomes contenant de l'azote;
- 25 R⁹ est tel que défini pour R³ sinon qu'il ne peut être de l'hydrogène ou encore dans lesquels R¹ et R⁸ pris ensemble représentent un radical alkylidène en C₂ à C₁₀ ou alkylidène C₂ à C₁₀ substitué par des groupes hydroxy;
- R⁵ est choisi dans le groupe comprenant les radicaux substitués ou non
- 30 substitués appartenant à la liste suivante: alkyle, alkényle et alkynyle comprenant de 1 à 10 atomes de carbone; cycloalkyle et cycloalkylalkyle comprenant de 3 à 6 atomes de carbone dans le noyau cycloalkyle et 1 à 6 atomes de carbone dans la partie alkylée; phényle; aralkyle, aralkényle et aralkynyle dont la partie aryle est constituée
- 35 par un radical phényle et dont la partie aliphatique comprend 1 à 6 atomes de carbone; hétéroaryle, hétéroaralkyle, hétérocyclyle et hétérocyclylalkyle dont le ou les hétéroatomes des parties hétérocycliques

précitées sont choisis dans le groupe comprenant 1 à 4 atomes d'oxygène, d'azote ou de soufre et la partie alkylée qui est associée aux dites parties hétérocycliques comprenant de 1 à 6 atomes de carbone; dans lesquelles les radicaux R⁵ précités sont éventuellement substitués

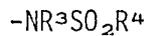
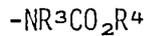
5 par 1-3 substituants indépendamment choisis dans le groupe suivant:
alkyle en C₁ à C₆, éventuellement substitué par des groupes amino, fluoro, chloro, carboxyle, hydroxy ou carbamoyle;
fluoro, chloro ou bromo;



10



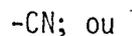
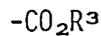
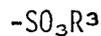
15



20



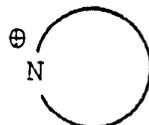
25



30

phényle éventuellement substitué par 1 à 3 atomes de fluor, de chlore, de brome ou groupements alkyles en C₁ à C₆; -OR³, -NR³R⁴, -SO₃R³, -CO₂R³ ou -CONR³R⁴, dans lesquels R³, R⁴ et R⁹ dans ces substituants R⁵ sont tels que définis ci-dessus où R⁵ peut représenter un groupe phénylène divalent ou un groupe alkylène en C₁ à C₄ lié au noyau

35

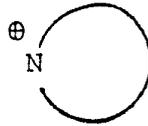


de façon à former un groupe polycyclique ponté;

A est un groupe cyclopentylène, cyclohexylène ou alkylène en C₂ à C₆ éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes alkyles en C₁ à C₄;

5 R² est un atome d'hydrogène ou une charge anionique ou un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, étant entendu que lorsque R² est un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur, peut être également présent un contre-ion; et

10



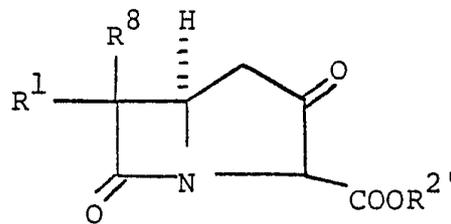
15

représente un radical hétérocyclique non-aromatique, mono- bi- ou polycyclique, substitué ou non substitué, contenant au moins un atome d'azote dans le noyau et lié à A par une liaison azote; de façon à former un groupe ammonium quaternaire

ainsi que les sels acceptables du point de vue pharmaceutique de ses composés, ce procédé comprenant les étapes de:

(1) de réaction d'un intermédiaire de formule:

20



25

III

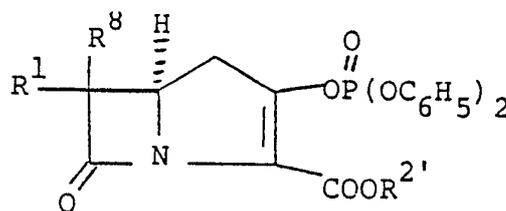
dans laquelle:

R¹ et R⁸ sont tels définis ci-dessus; et,

30

R^{2'} est un groupe protecteur carboxyle aisément séparable classique, dans un solvant organique inerte en présence de chlorophosphate de diphenyle et en présence d'une base de façon à conduire à l'obtention d'un intermédiaire de formule:

35

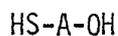


IV

dans laquelle:

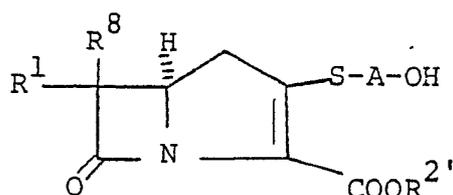
R^1 , R^8 et $R^{2'}$ sont tels définis ci-dessus.

- (2) de réaction d'un intermédiaire IV dans un solvant organique inerte et en présence d'une base avec un réactif de type mercaptan ayant la formule



dans laquelle:

A est tel que décrit ci-dessus de façon à conduire à l'intermédiaire de formule:

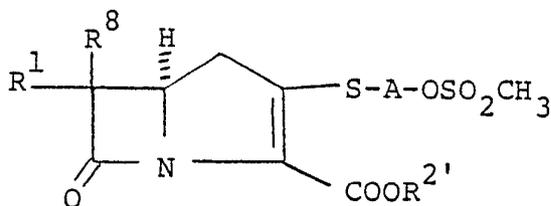


V

dans laquelle:

R^1 , R^8 , A et $R^{2'}$ sont tels que définis ci-dessus;

- (3) de réaction de l'intermédiaire V dans un solvant organique inerte et en présence d'une base avec le chlorure méthanesulfonile ou un équivalent acylant fonctionnel de ce chlorure de façon à conduire à l'obtention d'un intermédiaire de formule:

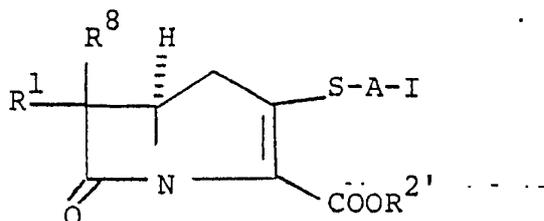


VI

dans laquelle:

R^1 , R^8 , A et $R^{2'}$ sont tels que définis ci-dessus;

- (4) de réaction d'un intermédiaire VI dans un solvant organique inerte avec une source d'ion iodure de façon à déplacer le groupe méthanesulfonyloxy par un groupe iodo et former un intermédiaire de formule:

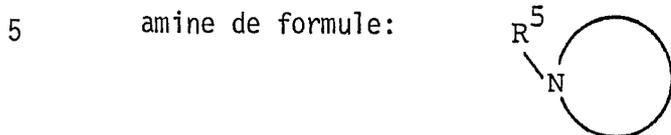


II

dans laquelle:

R^1 , R^8 , A et $R^{2'}$ sont tels que définis ci-dessus; et

- (5) de soumettre l'intermédiaire II à un déplacement nucléophile dans un solvant organique inerte et en présence d'un ion argent par une amine de formule:



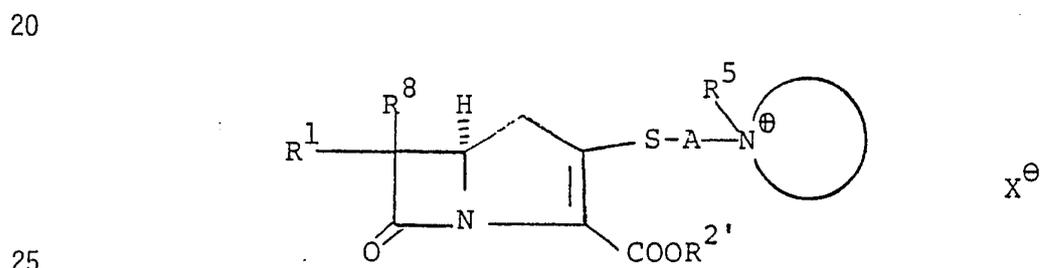
dans laquelle:



est telle que définie ci-dessus de façon à déplacer le groupe iodo de l'intermédiaire II par le groupe



et de former un composé de formule:



dans laquelle:

X^\ominus est un contre-ion et,

R^1 , R^8 , A, R^5 ,



et $R^{2'}$ sont tels que définis ci-dessus,

et le cas échéant à éliminer le groupe protecteur carboxyle $R^{2'}$

35 pour conduire au composé débloqué correspondant de formule I,

ainsi que aux sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

34.- Application pharmacologique des composés selon une quelconque des revendications 1 à 32 et notamment leur application a titre d'antibiotique.