

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 04709

(54) Dérivés de l'acide 2-pénème-3-carboxylique, leur préparation et leur application thérapeutique.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 499/00; A 61 K 31/43; C 07 F 7/10.

(22) Date de dépôt..... 10 mars 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : Japon, 10 mars 1980, n° 30013/80; 17 mars 1980, n° 33529/80;
3 juin 1980, n° 34761/80.

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 37 du 11-9-1981.

(71) Déposant : Société dite : SANKYO COMPANY LIMITED, résidant au Japon.

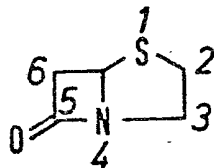
(72) Invention de : Tetsuo Miyadera, Yuko Sugimura, Teruo Tanaka, Toshihiko Hashimoto, Kimio Iino et Shinichi Sugawara.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet Lavoix,
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

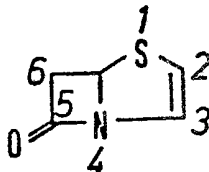
La présente invention concerne une série de nouveaux dérivés de l'acide 2-pénème-3-carboxylique, leur préparation et leur utilisation comme antibiotiques pour le traitement de diverses maladies provoquées par les bactéries tant Gram positives que Gram négatives.

Les pénicillines forment une classe bien connue d'antibiotiques qui ont trouvé une utilisation très importante dans la thérapie humaine et animale pendant de nombreuses années. En fait, la benzyl-pénicilline, qui constitue le premier des antibiotiques à avoir été utilisé en thérapeutique générale, est encore largement utilisée aujourd'hui. Chimiquement parlant, les pénicillines présentent en commun une structure du type bêta-lactame communément désignée par le mot "pénème" qui présente la formule suivante :



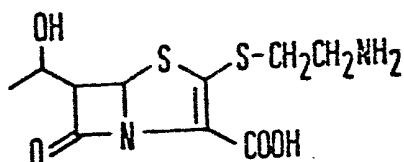
20

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



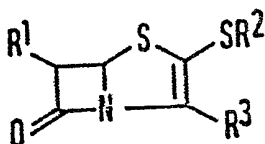
Ces structures pénème et pénème forment la base de la nomenclature semi-systématique des dérivés de la pénicilline et cette nomenclature est généralement acceptée par les spécialistes dans ce domaine, à l'échelle mondiale, et elle est utilisée dans le présent mémoire, le système de numérotation étant celui illustré sur les structures ci-dessus.

Parmi les dérivés pénème découverts ces récentes années, un composé que l'on pense avoir une valeur particulière est l'acide 2-[(2-aminoéthyl)thio]-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique qui répond à la formule



Ce composé et son activité antibiotique extrêmement intéressante, en particulier vis-à-vis de microorganismes résistant à la plupart des pénicillines, en particulier de microorganismes du genre Pseudomonas, est décrit dans la demande de brevet Français n° 80 08 137 déposée le 11 Avril 1980. Cependant, même si l'activité de l'acide 2-[(2-aminoéthyl)thio]-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique est intéressante, la Demanderesse a maintenant trouvé une série de composés voisins ou apparentés présentant une activité antibiotique, en particulier contre les bactéries Gram négatives, supérieure à celle de ce composé connu; de plus, un certain nombre de faits indiquent que les toxicités aiguës des composés de l'invention sont beaucoup plus faibles que celle du composé de l'art antérieur.

Les nouveaux dérivés de l'acide 2-pénème-3-carboxylique de la présente invention sont les composés de formule (I) :



(I)

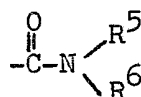
5

dans laquelle :

10 R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule R^4A - (dans laquelle R^4 représente un groupe hydroxy, un groupe alcoxy, un groupe acyloxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy, un groupe mercapto, un groupe alkylthio, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe azido, et A représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent comportant éventuellement un substituant trifluorométhyle et/ou phényle;

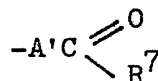
15

R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe de formule



20 (dans laquelle R^5 et R^6 sont identiques ou différents, chacun d'eux représentant un groupe alkyle, un groupe aralkyle ou un groupe aryle, ou bien R^5 et R^6 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un groupe hétérocyclique azoté contenant éventuellement un ou plusieurs autres hétéro-atomes) ou un groupe de formule

25



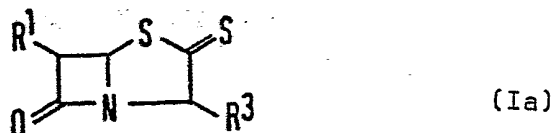
30 (dans laquelle R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alkyle comportant un ou plusieurs substituants halogène, un groupe aralkyle, un groupe aryle, un groupe amino, un groupe amino alkylé dont le ou les groupes alkyle comportent éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydroxy,

35 , amino, , carboxy ou carboxy protégé, un groupe amino cyclique, un groupe amino ayant un

ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes aryle, hétérocycliques ou aralkyle, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy, un groupe aryloxy, un groupe aralkyloxy, un groupe hydrazino, un groupe hydrazino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, aralkyle ou aryle, un groupe hydroxyamino, un groupe alcoxyamino ou un groupe guanidino, et A' représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent); et

R³ représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé.

Dans un milieu neutre, les composés de l'invention dans lesquels R² représente un atome d'hydrogène n'existent normalement pas sous la forme thiol illustrée par la formule (I). Ils existent normalement plutôt sous la forme thiocétone et répondent à la formule (Ia):

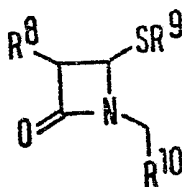


(dans laquelle R¹ et R³ ont les significations précitées). En conséquence, le domaine de l'invention comprend également les tautomères des composés de formule (I) dans lesquels R² représente un atome d'hydrogène.

Lorsque R³ représente un groupe carboxy et/ou que le groupe représenté par R² comprend un groupe carboxy, les composés de l'invention sont des acides carboxyliques et ils peuvent par conséquent former des sels. En conséquence, l'invention concerne également les sels pharmaceutiquement acceptables des composés précités de l'invention.

Les composés de l'invention peuvent être préparés par le procédé qui consiste :

(a) à faire réagir une 4-alkylthio-azétidine-2-one de formule (II) :



(II)

5

dans laquelle :

- R^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule $R^{14}A-$ (dans laquelle R^{14} représente un groupe alcoxy, un groupe acyloxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy, un groupe acylthio, un groupe alkylthio ou un groupe acylamino, et A est comme défini plus haut)
- R^9 représente un groupe alkyle inférieur; et
- R^{10} représente un groupe carboxy protégé;

10

15

avec une base;

(b) à faire réagir le produit de l'étape (a) avec du disulfure de carbone;

20

(c) à faire réagir le produit de l'étape (b) avec un composé de formule (III) :



ou un dihalogénure d'acide dicarboxylique,

ou un composé de formule (IV) :

25



ou un composé de formule (V) :



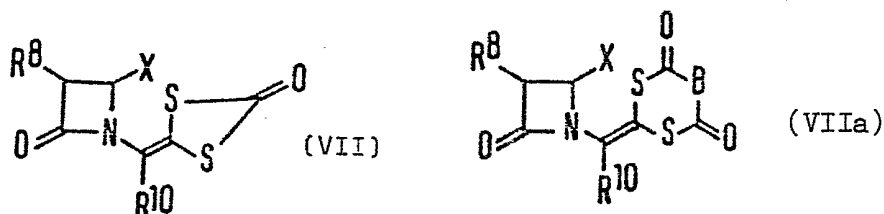
30

ou un composé de formule (VI) :

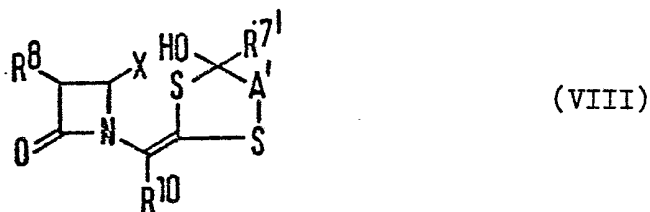


(dans laquelle : X représente un atome d'halogène; Z représente un atome d'halogène ou un groupe alcoxycarbonyloxy inférieur; R^{7'} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alkyle comportant un ou plusieurs substituants halogène, un groupe aralkyle ou un groupe aryle; R¹¹ représente un groupe alkyle, un groupe aryle ou un groupe aralkyle; et A' a la signification précitée);

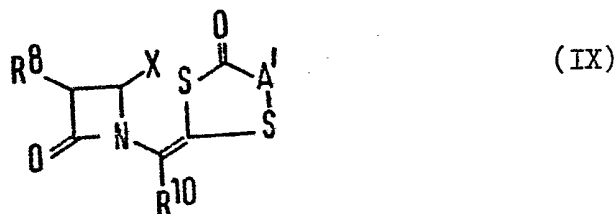
(d) à halogéner le produit de l'étape (c) pour obtenir un composé de formule (VII) ou (VIIa) :



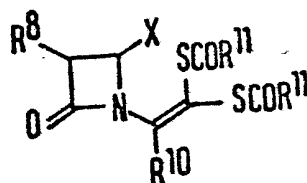
(où B représente un résidu de l'acide dicarboxylique)
ou un composé de formule (VIII) :



ou un composé de formule (IX) :



ou un composé de formule (X) :

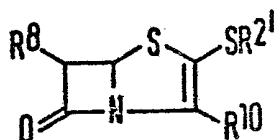


(X)

5

respectivement;

(e) à faire réagir ce composé de formule (VII), (VIIa),
 10 (VIII) ou (X) avec une base, pour obtenir un composé
 de formule (XI) :



(XI)

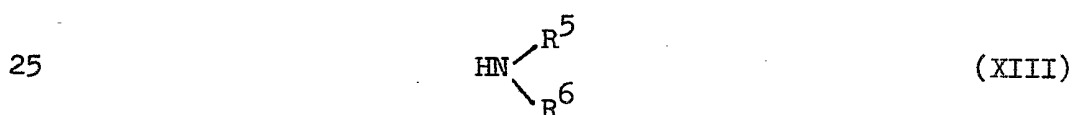
15

(dans laquelle $R^{2'}$ représente un atome d'hydrogène ou un
 groupe de formule

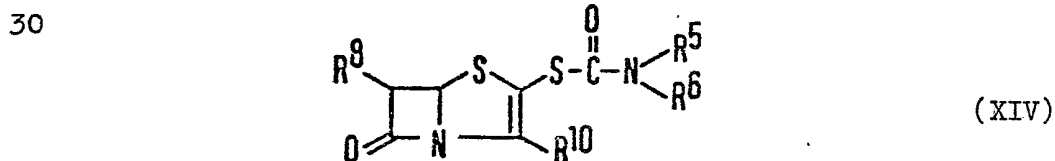


dans laquelle A' et $R^{7'}$ ont les significations précitées);
 ou

(e') à faire réagir ce composé de formule (VII)
 avec un composé de formule (XIII) :



(dans laquelle R^5 et R^6 ont les significations précitées)
 pour donner un composé de formule (XIV) :



(dans laquelle R^5 , R^6 , R^8 et R^{10} ont les significations

précitées); ou

(e'') à faire réagir ce composé de formule (IX) avec un composé de formule (XV) :

5



10

(dans laquelle R^{12} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et R^{13} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alkyle ayant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydroxy,

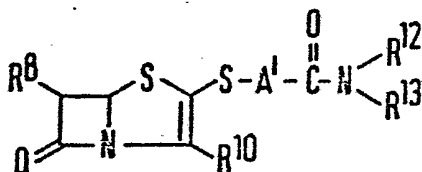
15

amino protégé ou carboxy protégé, un groupe aryle, un groupe hétérocyclique, un groupe aralkyle, un groupe amino, un groupe amino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, aralkyle ou aryle, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy ou un groupe amidino, ou bien R^{12} et R^{13} forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un groupe hétérocyclique azoté qui contient éventuellement un ou plusieurs autres hétéro-atomes) pour donner un composé de formule (XVI):

20

(XVI)

25



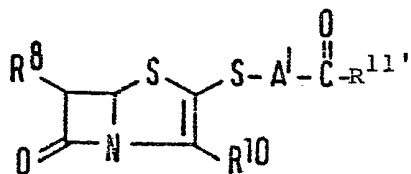
(dans laquelle R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{13} et A' ont les significations précitées); ou

30

(e''') à faire réagir ce composé de formule (IX) avec un composé hydroxy de formule (XVII) :

(dans laquelle $\text{R}^{11'}$ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle ou un groupe aralkyle) en présence d'une base pour donner un composé de formule (XVIII) :



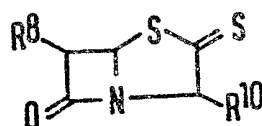


(XVIII)

(dans laquelle R^8 , R^{10} , R^{11} et A' ont les significations précitées);

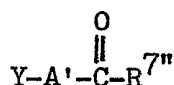
(f) si nécessaire, à enlever le groupe protecteur de tout groupe protégé et, si nécessaire, à transformer un groupe hydroxy représenté par R^4 en un groupe acyloxy, un groupe azido, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio;

(g) éventuellement, à faire réagir le produit de l'étape (e) dans lequel $\text{R}^{2'}$ représente un atome d'hydrogène, c'est-à-dire un composé de formule (XII):



(XII)

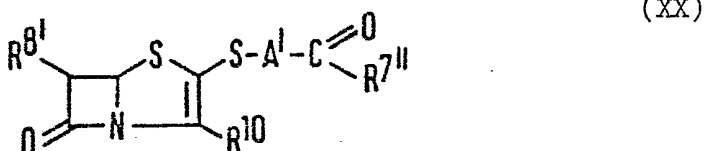
avant ou après enlèvement des groupes protégeant les groupes hydroxy et/ou conversion du groupe hydroxy représenté par R^4 dans l'étape (f), avec un composé de formule (XIX) :



(XIX)

(dans laquelle $\text{R}^{7''}$ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alkyle comportant un ou plusieurs substituants halogène, un groupe aralkyle, un groupe aryle, un groupe amino, un groupe amino alkylé dont le ou les groupes alkyle contiennent éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydroxy protégés, les groupes amino protégés ou les groupes carboxy protégés, un groupe amino cyclique, un groupe amino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes aryle, hétérocycliques, aralkyle, un groupe hydrazino, un groupe hydrazino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi

les groupes alkyle, aralkyle ou aryle, un groupe hydroxy-amino, un groupe alcoxyamino ou un groupe guanidino, et Y représente un atome d'hydrogène, un groupe alkylsulfonyloxy ou un groupe arylsulfonyloxy) pour obtenir un composé de formule (XX) :



(dans laquelle $R^{8'}$ représente un quelconque des groupes représentés par R^1 ou R^8 , tandis que $R^{7''}$, R^{10} et A' ont les significations précitées) et, si nécessaire, à enlever les groupes protecteurs de tous groupes protégés;

(h) à salifier éventuellement le produit d'une étape précédente quelconque.

L'invention fournit en outre une composition pharmaceutique comprenant un antibiotique et un support diluant pharmaceutiquement acceptable, ledit antibiotique étant un composé de formule (I) ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci.

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

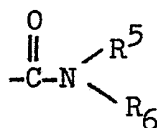
Dans les composés de l'invention, lorsque R^1 représente un groupe alkyle, celui-ci peut être un groupe à chaîne droite ou à chaîne ramifiée et, de préférence, un groupe alkyle inférieur, par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, t-butyle, pentyle ou isopentyle. Lorsque R^1 représente un groupe alcoxy, ce groupe peut être un groupe alcoxy à chaîne droite ou à chaîne ramifiée et il s'agit de préférence d'un groupe alcoxy inférieur, par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, butoxy secondaire ou t-butoxy.

Lorsque R^1 représente un groupe de formule R^4A- ,

R^4 peut être un groupe alcoxy qui peut être à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, de préférence un groupe alcoxy inférieur, par exemple un groupe méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy. Lorsque R^4 représente un groupe acyloxy, il peut s'agir d'un groupe acyloxy aliphatique inférieur (par exemple un groupe acétoxy, propionyloxy, butyryloxy ou isobutyryloxy) ou d'un groupe aralkyloxy-carbonyloxy (par exemple un groupe benzyloxy-carbonyloxy ou un groupe p-nitrobenzyloxy-carbonyloxy). Lorsque R^4 représente un groupe alkylsulfonyloxy, c'est de préférence un groupe alkylsulfonyloxy inférieur, par exemple un groupe méthanesulfonyloxy, éthanesulfonyloxy ou propanesulfonyloxy. Lorsque R^4 représente un groupe arylsulfonyloxy, c'est de préférence un groupe benzènesulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy. Lorsque R^4 représente un groupe trialkylsilyloxy, les groupes alkyle sont de préférence des groupes alkyle inférieur, des exemples de tels groupes représentés par R^4 étant les groupes triméthylsilyloxy et t-butyldiméthylsilyloxy. Lorsque R^4 représente un groupe alkylthio, il s'agit de préférence d'un groupe alkylthio inférieur, par exemple un groupe méthylthio, éthylthio, propylthio ou isopropylthio. Lorsque R^4 représente un groupe acylamino, c'est de préférence un groupe acétylamino aliphatique inférieur, par exemple un groupe acétylamino, propionylamino, butyrylamino ou isobutyrylamino.

Lorsque R^1 représente un groupe de formule R^4A- , A représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent, par exemple un groupe alcoylène ou alcoylidène, et peut comporter un substituant trifluorométhyle et/ou phényle. Comme exemples de tels groupes représentés par A, on peut citer les groupes méthylène, éthylène, éthylidène, triméthylène, propylidène, tétraméthylène, butylidène, pentaméthylène, pentylidène, 2,2,2-trifluoroéthylidène, 3,3,3-trifluoropropylidène et benzylidène.

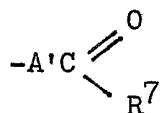
Dans les composés de l'invention, lorsque R^2 représente un groupe de formule



dans lequel R⁵ ou R⁶ représente un groupe alkyle, ce der-
 nier peut être un groupe alkyle à chaîne droite ou
 à chaîne ramifiée qui comporte de préférence 1 à 4 ato-
 mes de carbone, par exemple un groupe méthyle, éthyle,
 propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondai-
 re ou t-butyle. Lorsque R⁵ ou R⁶ représente un groupe
 aralkyle, il peut s'agir d'un groupe benzyle, phénéthyle
 ou phénylpropyle qui peut, si on le désire, comporter un
 ou plusieurs substituants dans le noyau aromatique. De
 tels substituants comprennent, par exemple, des groupes
 alkyle inférieur (par exemple des groupes méthyle, éthy-
 le, propyle ou isopropyle), des groupes alcoxy (par exem-
 ple des groupes méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy)
 ou des atomes d'halogène (par exemple le fluor, le chlore
 ou le brome). Lorsque R⁵ ou R⁶ représente un groupe ary-
 le, c'est de préférence un groupe phényle, qui comporte
 éventuellement un ou plusieurs des substituants suivants :
 des groupes alkyle inférieur (par exemple des groupes mé-
 thyle, éthyle, propyle ou isopropyle); des groupes alcoxy
 inférieur (par exemple des groupes méthoxy, éthoxy, propo-
 xy ou isopropoxy); ou des atomes d'halogène (par exemple
 le fluor, le chlore ou le brome).

Selon un autre mode de réalisation, R⁵ et R⁶ peu-
 vent représenter, en association avec l'atome d'azote au-
 quel ils sont reliés, un groupe hétérocyclique azoté dont
 le cycle peut contenir un ou plusieurs autres hétéro-atomes
 (de préférence des atomes d'azote et/ou d'oxygène). De
 tels noyaux hétérocycliques peuvent être substitués ou non
 substitués et comportent de préférence 3 à 6 atomes nu-
 cléaires. Comme exemples de tels groupes hétérocycli-
 ques, on peut citer les groupes 1-aziridinyle, 1-pyrroli-
 dinyle, pipéridino, 4-hydroxypipéridino, morpholino ou
 1-pipérazinyle.

Lorsque R^2 représente un groupe de formule



- 5 et que R^7 représente un groupe alkyle, ce dernier peut être un groupe alkyle à chaîne droite ou à chaîne ramifiée et, de préférence, un groupe alkyle inférieur, par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire, t-butyle, pentyle
- 10 ou isopentyle. Lorsque R^7 représente un groupe alkyle halogéné, ce groupe comporte de préférence 1 à 3 substituants halogène, par exemple des atomes de chlore, brome ou fluor; des exemples de tels groupes alkyle halogénés comprennent les groupes chlorométhyle, 2-bromoéthyle, 2-bromopropyle et trifluorométhyle. Lorsque R^7 représente
- 15 un groupe aralkyle, il s'agit de préférence d'un groupe benzyle, phénéthyle ou phénylpropyle et son noyau aromatique peut comporter un ou plusieurs des substituants suivants : des groupes alkyle inférieur (par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle); des
- 20 groupes alcoxy inférieur (par exemple des groupes méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy); et des atomes d'halogène (par exemple des atomes de fluor, de chlore ou de brome). Lorsque R^7 représente un groupe aryle, c'est de préférence
- 25 un groupe phényle qui comporte éventuellement un ou plusieurs substituants suivants : des groupes alkyle inférieur (par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle); des groupes alcoxy inférieur (par exemple des groupes méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy); et des
- 30 atomes d'halogène (par exemple des atomes de fluor, chlore ou brome). Lorsque R^7 représente un groupe amino alkylé, le ou les groupes alkyle sont de préférence des groupes alkyle inférieur et des exemples de tels groupes amino alkylés comprennent les groupes méthylamino, éthylamino,
- 35 propylamino, isopropylamino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino et diisopropylamino. Les substituants al-

kyle de tels groupes amino alkylés peuvent être eux-mêmes substitués par des groupes hydroxy,

amino, carboxy ou carboxy protégés. Comme exemples de groupes amino hydroxyalkylés, on peut citer les groupes hydroxyméthylamino, 2-hydroxyéthylamino, 3-hydroxypropylamino et 4-hydroxybutylamino. Comme exemples de groupes amino aminoalkylés, on peut citer les groupes

2-aminoéthylamino, 3-aminopropylamino et 4-aminobutylamino. Des exemples de groupes amino carboxyalkylés comprennent les groupes carboxyméthylamino, 2-carboxyéthylamino, 3-carboxypropylamino et 4-carboxybutylamino. Des exemples de groupes amino carboxyalkylés protégés comprennent les groupes dont le groupe protecteur est un groupe alcoxy inférieur (par exemple les groupes méthoxycarbonylméthylamino, éthoxycarbonylméthylamino, propoxycarbonylméthylamino, 2-éthoxycarbonyléthylamino et 3-éthoxycarbonylpropylamino) et les groupes dans lesquels le groupe protecteur est un groupe aralkyloxy (par exemple les groupes benzyloxycarbonylméthylamino, p-nitrobenzyloxycarbonylméthylamino, 2-p-nitrobenzyloxycarbonyléthylamino et 3-p-nitrobenzyloxycarbonylpropylamino).

Lorsque R^7 représente un groupe amino cyclique, celui-ci peut contenir un ou plusieurs autres hétéroatomes dans le noyau hétérocyclique (de préférence des atomes d'oxygène et/ou d'azote) et il comporte de préférence 3 à 6 atomes nucléaires; le groupe amino cyclique peut être substitué ou non substitué. Comme exemples de tels groupes amino cycliques, on peut citer les groupes 1-aziridinyle, 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 4-hydroxypipéridino, 1-pipérazinyle, 4-méthyl-1-pipérazinyle et morpholino.

Lorsque R^7 représente un groupe arylamino, le groupe aryle est de préférence un groupe phényle et celui-ci peut comporter un ou plusieurs des substituants suivants dans son noyau aromatique : des groupes alkyle inférieur

5 (par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle); des groupes alcoxy inférieur (par exemple des groupes méthoxy, éthoxy ou propoxy); et des atomes d'halogène (par exemple des atomes de fluor, de chlore ou de brome).

Lorsque R^7 représente un groupe amino comportant un substituant hétérocyclique, il s'agit de préférence d'un groupe 2-pyridylamino, 2-pyrimidylamino, 2-thiazolylamino, 2-isoxazolylamino ou 1-méthyl-5-tétrazolylamino.

10 Lorsque R^7 représente un groupe aralkylamino, c'est de préférence un groupe benzylamino, phénéthylamino ou phénylpropylamino dont le noyau aromatique peut comporter un ou plusieurs des substituants suivants : des groupes alkyle inférieur (par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle); des groupes alcoxy inférieur (par
15 exemple des groupes méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy); et des atomes d'halogène (par exemple des atomes de fluor, de chlore ou de brome).

20 Lorsque R^7 représente un groupe alcoxy, c'est de préférence un groupe alcoxy inférieur, ce groupe pouvant être à chaîne droite ou à chaîne ramifiée. Des exemples de tels groupes alcoxy comprennent les groupes méthoxy, éthoxy, propoxy et isopropoxy.

25 Lorsque R^7 représente un groupe aryloxy, il s'agit de préférence d'un groupe phénoxy dont le noyau aromatique peut comporter un ou plusieurs des substituants suivants : des groupes alkyle inférieur (par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle); des groupes alcoxy inférieur (par exemple des groupes méthoxy, éthoxy ou pro-
30 poxy); et des atomes d'halogène (par exemple des atomes de fluor, de chlore ou de brome).

35 Lorsque R^7 représente un groupe aralkyloxy, c'est de préférence un groupe benzyloxy, phénéthylloxy ou phénylpropyloxy qui peut comporter un ou plusieurs des substituants suivants dans son noyau aromatique : des groupes alkyle inférieur (par exemple des groupes méthyle, éthyle,

propyle ou isopropyle); des groupes alcoxy inférieur (par exemple des groupes méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy); des groupes nitro; et des atomes d'halogène (par exemple des atomes de fluor, de chlore ou de brome).

5 Lorsque R^7 représente un groupe hydrazino, ce dernier peut comporter un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, aralkyle ou aryle. Des exemples de groupes alkylhydrazino convenables comprennent les groupes méthylhydrazino, éthylhydrazino, propylhydrazino, isopropylhydrazino, N,N-diméthylhydrazino, N,N-diéthylhydrazino, N,N-dipropylhydrazino ou N,N-diisopropylhydrazino. Dans le cas des groupes aralkylhydrazino, ceux-ci sont de préférence des groupes benzylhydrazino, phénéthylhydrazino ou phénylpropylhydrazino qui comportent éventuellement, dans leur noyau aromatique, un ou plusieurs des substituants suivants : des groupes alkyle inférieur (par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle); des groupes alcoxy inférieur (par exemple des groupes méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy); et des atomes d'halogène (par exemple le fluor, le chlore ou le brome). Dans le cas des groupes arylhydrazino, ceux-ci sont de préférence des groupes phénylhydrazino dont le noyau aromatique peut comporter un ou plusieurs des substituants suivants : des groupes alkyle inférieur (par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle); des groupes alcoxy inférieur (par exemple des groupes méthoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy); ou des atomes d'halogène (par exemple des atomes de fluor, de chlore ou de brome).

25 Lorsque R^7 représente un groupe alcoxyamino, le groupe alcoxy est de préférence un groupe alcoxy inférieur et des exemples de tels groupes alcoxyamino comprennent les groupes méthoxyamino, éthoxyamino, propoxyamino ou isopropoxyamino.

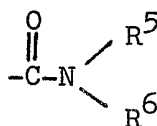
30 A' représente un groupe hydrocarboné saturé bivalent et il peut être un groupe alcoylène ou alcoylidène, par exemple un groupe méthylène, éthylène, éthylidène,

triméthylène, propylène ou propylidène.

Lorsque R^3 représente un groupe carboxy protégé, le groupe protecteur est de préférence l'un des suivants :
 5 des groupes alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée (par exemple des groupes méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle t-butyle ou isobutyle) ; des groupes alkyle inférieur
 10 halogénés (par exemple des groupes 2-iodoéthyle, 2,2-dibromoéthyle ou 2,2,2-trichloroéthyle); des groupes alcoxy-méthyle inférieur (par exemple des groupes méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, propoxyméthyle, isopropoxyméthyle, butoxy-
 15 méthyle ou isobutoxyméthyle); des groupes acyloxyméthyle aliphatiques inférieur (par exemple des groupes acétoxyméthyle, propionyloxyméthyle, butyryloxyméthyle, isobutyryloxyméthyle ou pivaloyloxyméthyle); des groupes 1-(alcoxy
 20 inférieur)carbonyloxyéthyle (par exemple des groupes 1-méthoxycarbonyloxyéthyle, 1-éthoxycarbonyloxyéthyle, 1-propoxycarbonyloxyéthyle, 1-isopropoxycarbonyloxyéthyle, 1-butoxycarbonyloxyéthyle ou 1-isobutoxycarbonyloxyéthyle); des
 groupes aralkyle (par exemple des groupes benzyle, *p*-méthoxybenzyle, *o*-nitrobenzyle ou *p*-nitrobenzyle); le groupe
 benzhydryle; ou le groupe phtalidyle.

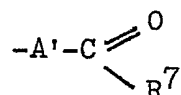
Des composés préférés sont ceux dans lesquels R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe éthyle, un groupe
 25 éthyle comportant un substituant choisi parmi les groupes hydroxy, amino, acyloxy aliphatiques en C_2-C_4 ou acylamino aliphatiques en C_2-C_4 , de préférence dans sa position alpha (par exemple un groupe alpha-hydroxyéthyle, alpha-acétoxyéthyle, alpha-propionyloxyéthyle, alpha-butyryloxyéthyle, alpha-aminoéthyle, alpha-acétylaminoéthyle, alpha-propionyl-
 30 aminoéthyle ou alpha-butyrylaminoéthyle) ou un groupe méthoxy.

On préfère aussi que R^2 soit un atome d'hydrogène ou, lorsqu'il est un groupe de formule



que R⁵ et R⁶ (qui peuvent être identiques ou différents) représentent chacun un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée (par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle ou isopropyle), un groupe aralkyle (par exemple un groupe benzyle) ou un groupe aryle (par exemple un groupe phényle) ou que R⁵ et R⁶, en association avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, représentent un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 4-hydroxypipéridino, morpholino ou 1-pipérazinyle.

Selon un autre mode de réalisation, lorsque R² représente un groupe de formule



on préfère que R⁷ représente un groupe alkyle en C₁-C₄, à chaîne droite ou à chaîne ramifiée (par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, butyle secondaire ou t-butyle), un groupe amino, un groupe amino substitué par un ou plusieurs groupes alkyle inférieur (par exemple un groupe méthylamino, éthylamino, propylamino, isopropylamino, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino ou diisopropylamino), un groupe amino substitué par un groupe hydroxyalkyle inférieur (par exemple un groupe hydroxyéthylamino, hydroxypropylamino ou hydroxybutylamino), un groupe amino substitué par un groupe aminoalkyle inférieur (par exemple un groupe 2-aminoéthylamino, 3-aminopropylamino ou 4-aminobutylamino), un groupe amino substitué par un groupe carboxyalkyle inférieur (par exemple un groupe carboxyméthylamino, carboxyéthylamino, 3-carboxypropylamino ou 4-carboxybutylamino), un groupe amino substitué par un groupe alcoxycarbonylalkyle inférieur (par exemple un groupe méthoxycarbonylméthylamino, 2-méthoxycarbonyléthylamino, éthoxycarbonylméthylamino ou propoxycarbonylméthylamino), un groupe amino substitué par un groupe aralkyloxycarbonylalkyle inférieur (par exemple un groupe benzyloxycarbonylméthylamino, p-nitrobenzyloxy-

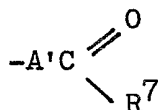
carbonylméthylamino, 2-p-nitrobenzyloxycarbonyléthylamino
 ou 3-p-nitrobenzyloxycarbonylpropylamino), un groupe amino
 cyclique (par exemple un groupe 1-aziridinyle, 1-pyrroli-
 5 1-pipérazinyle), un groupe arylamino (par exemple un
 groupe anilino, p-toluidino, p-anisidino ou p-chloroani-
 lino), un groupe amino substitué par un groupe hétéro-
 cyclique (par exemple un groupe 2-pyridylamino, 2-thia-
 zolylamino ou 1-méthyl-5-tétrazoylamino), un groupe hydro-
 10 xy, un groupe alcoxy inférieur (par exemple un groupe mé-
 thoxy, éthoxy, propoxy ou isopropoxy), un groupe hydrazino,
 un groupe hydrazino substitué par un groupe alkyle infé-
 rieur (par exemple un groupe méthylhydrazino, éthylhydra-
 zino, propylhydrazino ou isopropylhydrazino), un groupe
 15 hydroxyamino, un groupe alcoxyamino inférieur (par exem-
 ple un groupe méthoxyamino, éthoxyamino, propoxyamino ou
 isopropoxyamino) ou un groupe guanidino, et que A' repré-
 sente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent,
 à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, comportant 1 à 3
 20 atomes de carbone, par exemple un groupe méthylène, é-
 thylène, triméthylène, propylène, éthylidène ou propyli-
 dène.

On préfère aussi que R³ représente un groupe carboxy
 ou un groupe pivaloyloxyméthylloxycarbonyle.

25 Les composés les plus appréciés, eu égard à leur
 activité pharmaceutique et à leur facilité de préparation,
 sont les composés dans lesquels :

- R¹ représente un groupe 1-hydroxyéthyle;
- R² représente un groupe de formule

30



dans laquelle R⁷ représente un groupe amino et A' représen-
 35 te un groupe méthylène comportant un substituant méthyle
 ou éthyle (en particulier un groupe méthyle); et

- R³ représente un groupe carboxy;

et leurs sels de sodium.

On donne ci-après une liste de composés conformes à l'invention, lesdits composés étant identifiés dans le présent mémoire, lorsque cela est nécessaire, par les numéros qui leur sont affectés dans cette liste.

5

1. Acide 2-thioxopéname-3-carboxylique.
2. 2-Thioxopéname-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
3. Acide 2-(N,N-diéthylcarbamoylethio)pénème-3-carboxylique.

10

4. Acide 2-(1-pyrrolidinylcarbonylthio)pénème-3-carboxylique.
5. 2-(1-Pyrrolidinylcarbonylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
6. Acide 2-(4-hydroxypipéridinocarbonylthio)pénème-3-carboxylique.

15

7. Acide 2-morpholinocarbonylthiopénème-3-carboxylique.
8. Acide 2-(1-pipérazinylcarbonylthio)pénème-3-carboxylique.
9. Acide 2-(N-méthyl-N-phénylcarbamoylethio)pénème-3-carboxylique.

20

10. Acide 2-(N-benzyl-N-méthylcarbamoylethio)pénème-3-carboxylique.
11. 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-thioxopéname-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

25

12. 6-(1-Hydroxyéthyl)-2-thioxopéname-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
13. Acide 6-(1-hydroxyéthyl)-2-thioxopéname-3-carboxylique.
14. Acide 6-méthoxy-2-thioxopéname-3-carboxylique.

15. Acide 6-éthyl-2-thioxopéname-3-carboxylique.

30

16. 6-(1-Acétoxyéthyl)-2-thioxopéname-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

17. 6-(1-p-Nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl)-2-thioxo-
pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
18. Acide 2-(2-oxopropylthio)pénème-3-carboxylique.
19. Acide 2-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropylthio)pénème-3-
5 carboxylique.
20. Hydrate de 2-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropylthio) pé-
nème-3-carboxylate de sodium.
21. 2-(3,3,3-Trifluoro-2-oxopropylthio)pénème-3-carboxy-
late de méthyle.
- 10 22. 2-(2-oxoéthylthio) pénème-3-carboxylate de méthyle.
23. 2-phénacylthio pénème-3-carboxylate de p-nitro-
benzyle.
24. Acide 2-(2-oxopentylthio)pénème-3-carboxylique.
25. Acide 2-(2-oxo-4-phénylbutylthio)pénème-3-carboxyli-
15 que.
26. Acide 2-(3-oxobutylthio)pénème-3-carboxylique.
27. Acide 2-(1-méthyl-2-oxopropylthio)pénème-3-carboxy-
lique.
28. Acide 2-(5-bromo-3-oxopentylthio)pénème-3-carboxy-
20 lique.
29. Acide 2- $\sqrt{2}$ -(p-bromophényl)-2-oxoéthylthio $\sqrt{7}$ pénème-3-
carboxylique.
30. Acide 2-carbamoylméthylthiopénème-3-carboxylique.
31. Acide 2-(2-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylique.
- 25 32. Acide 2-(N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-car-
boxylique.
33. Acide 2-(N,N-diéthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-
carboxylique.
34. Acide 2-(N-isopropylcarbamoylméthylthio)pénème-3-
30 carboxylique.
35. Acide 2-(3-oxo-3-pipéridinopropylthio)pénème-3-
carboxylique.

36. Acide 2- $\sqrt{2}$ -oxo-2-(1-pipérazinyl)éthylthio $\sqrt{7}$ pénème-3-carboxylique.
37. 2- $\sqrt{2}$ -(4-p-Nitrobenzyloxycarbonyl-1-pipérazinyl)-2-oxoéthylthio $\sqrt{7}$ pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 5 38. Acide 2-(2-morpholino-2-oxoéthylthio)pénème-3-carboxylique.
39. Acide 2-(1-Carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylique.
40. Acide 2-(1-N-méthylcarbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylique.
- 10 41. Acide 2- $\sqrt{2}$ -(N-p-tolylcarbamoyl)éthylthio $\sqrt{7}$ pénème-3-carboxylique.
42. Acide 2-(2-N-benzylcarbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylique.
43. Acide 2-carboxyméthylthiopénème-3-carboxylique.
- 15 44. Acide 2-éthoxycarbonylméthylthiopénème-3-carboxylique.
45. 2-(p-Nitrobenzyloxycarbonylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
46. Acide 2-hydrazinocarbonylméthylthiopénème-3-carboxylique.
- 20 47. Acide 2-(2-N,N-diméthylhydrazinocarbonyléthylthio)pénème-3-carboxylique.
48. Acide 2-(N-hydroxycarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylique.
49. Acide 2-(N-méthoxycarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylique.
- 25 50. Acide 2-(N-carboxyméthylcarbamoylméthylthio)-3-carboxylique.
51. Acide 2-(2-oxopropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- 30 52. Acide 2-(2-carbamoylméthylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylique.
53. Acide 2-carbamoylméthylthio-6-(1-hydroxyéthyl)pénè-

me-3-carboxylique.

54. Acide 6-(1-hydroxyéthyl)-2-(N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylique.
55. Acide 6-(1-aminoéthyl)-2-carbamoylméthylthiopénème-3-carboxylique.
56. Acide 2-carbamoylméthylthio-6-éthylpénème-3-carboxylique.
57. Acide 6-(1-acétoxyéthyl)-2-carbamoylméthylthiopénème-3-carboxylique.
- 10 58. 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-carbamoylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
59. 2-Carbamoylméthylthio-6-(1-p-nitrobenzyloxycarbonyloxyéthyl)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
60. 2-carbamoylméthylthio-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de pivaloyloxyméthyle.
- 15 61. Acide 6-(1-hydroxyéthyl)-2-méthoxycarbonylméthylthiopénème-3-carboxylique.
62. Acide 6-méthoxy-2-(2-N-méthylcarbamoylméthylthio) pénème-3-carboxylique.
- 20 63. Acide 6-hydroxyméthyl-2-(2-N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylique.
64. Acide 2-carboxyméthylthio-6-(1-hydroxyéthyl) pénème-3-carboxylique.
- 25 65. Acide 2-(1-carbamoyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
66. Acide 2-hydrazinocarbonylméthylthio-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
67. Acide 2-(N-hydroxycarbamoylméthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.
- 30 68. Acide 6-(1-hydroxyéthyl)-2-(N-méthoxycarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylique.
69. Acide 2-(N-carboxyméthylcarbamoylméthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique.

70. Acide 2-(2-carbamoyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
- 5 71. Acide 2-(1-carbamoyléthylthio)-6-hydroxyméthylpénème-3-carboxylique.
72. Acide 2-(1-carbamoyléthylthio)-6-éthylpénème-3-carboxylique.
- 10 73. 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
74. Acide 2-(1-carbamoylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique.
75. 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-(1-carbamoylpropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 15 76. 2-(1-Carbamoylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
77. 2-(1-Carbamoyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 20 78. 2-(3,3,3-Trifluoro-2-oxopropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
79. 2-(2-Oxopropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 25 80. 2-Carbamoylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
81. 2-(N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
82. 2-(1-Carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 30 83. 2-(1-N-Méthylcarbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzène.
84. 2-(N,N-diéthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

85. 2-N-(2-Hydroxyéthyl)carbamoyleméthylthio7pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
86. 2-(N-p-Nitrobenzyloxy-carbonylméthylcarbamoyleméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 5 87. 2-(2-Morpholino-2-oxoéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
88. 2-Hydrazinocarbonylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
89. 2-(N-Hydroxycarbamoyleméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 10 90. 2-(N-Méthoxycarbamoyleméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
91. 2-(2-Carbamoyleéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 15 92. 2-(p-Nitrobenzyloxy-carbonylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
93. 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-(N-méthylcarbamoyleméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
94. 6-(1-Hydroxyéthyl)-2-(N-méthylcarbamoyleméthylthio)-pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 20 95. 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-méthoxycarbonylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
96. 2-Carbamoyleméthylthio-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 25 97. 6-Méthoxy-2-(2-oxopropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
98. 6-(1-Hydroxyéthyl)-2-méthoxycarbonylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
99. 2-(N-Méthylcarbamoyleméthylthio)-6-méthoxypénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.
- 30

Parmi ces composés, les composés Nos 53, 65 et 74 sont particulièrement appréciés, le composé No. 65 étant le plus intéressant de tous.

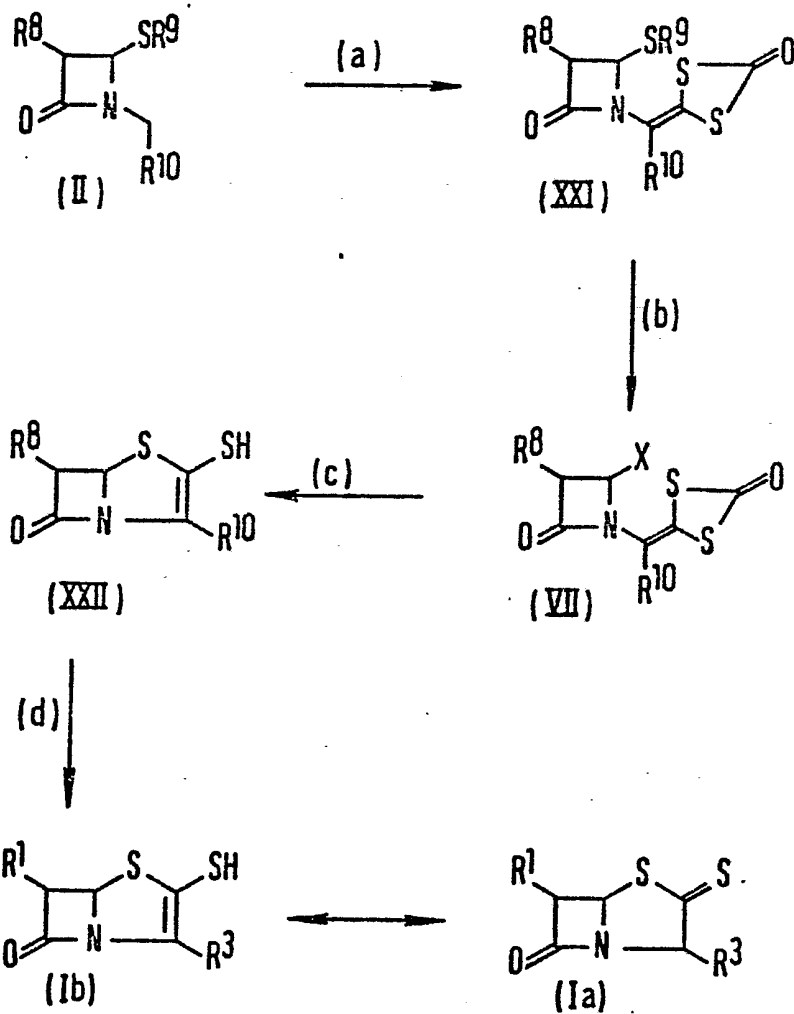
Les composés de l'invention peuvent exister sous diverses formes stéréoisomères et, quoique tous les isomères soient représentés par une formule unique dans la description ci-dessus, l'invention comprend à la fois les isomères individuels et les mélanges de deux ou plusieurs isomères. On préfère tout particulièrement les composés qui ont la configuration (5R,6S) ou (5R,6R) et, lorsque R^1 représente un groupe alkyle substitué en position alpha (par exemple un groupe alpha-hydroxyalkyle, alpha-acétoxyalkyle, alpha-aminoalkyle ou alpha-acétamidoalkyle), on préfère que le substituant en α sur le groupe alkyle soit de configuration R.

Ceux des composés de l'invention où R^3 représente un groupe carboxy et/ou dans lesquels R^2 comprend un groupe carboxy peuvent former des sels, de la même manière que les acides carboxyliques usuels. La nature du cation formant le sel n'est pas déterminante quoique, comme il est bien connu dans la technique, le cation ne doit pas rendre le sel résultant pharmaceutiquement inacceptable. Des sels convenables comprennent les sels de métaux (comme les sels de lithium, de sodium, de potassium, de calcium ou de magnésium), les sels d'ammonium et les sels d'amines organiques (par exemple les sels de cyclohexylammonium, de diisopropylammonium et de triéthylammonium). Parmi ceux-ci, les sels de sodium et de potassium sont particulièrement préférés.

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

Procédé A

Les composés dans lesquels R^2 représente un atome d'hydrogène peuvent être préparés conformément au schéma réactionnel suivant :



(dans lequel R^1 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} et X ont la signification précitée).

Etape (a)

5 La première étape du procédé A comprend la réaction de l'azétidinone (II) avec le disulfure de carbone en présence d'une base et, ensuite, la réaction du composé résultant avec un composé de formule (III) :



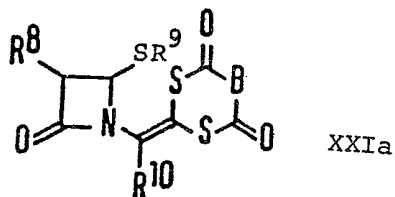
10 (dans laquelle X représente un atome d'halogène).

L'ensemble de la réaction est de préférence effectué en présence d'un solvant; il n'y a pas de condition particulière quant à la nature du solvant utilisé, pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants préférés comprennent des éthers (comme le tétra-
15 hydrofuranne ou l'éther diéthylique), des dialkylamides à chaîne grasse (comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide) et des mélanges de ces solvants organiques. La base utilisée dans la première partie de cette réaction est de préférence le diisopropylamidure de lithium ou l'hexaméthylidisilazane de lithium. La température de la réaction n'est pas déterminante, quoique la réaction soit de préférence effectuée à une température relativement basse, par exemple de -78°C à -20°C , pour combattre des réactions
20 secondaires. Dans certains cas, il peut être aussi souhaitable d'effectuer la réaction sous atmosphère de gaz inerte, comme l'azote. La durée exigée pour la réaction avec la base est généralement de 5 minutes à 1 heure, la durée exigée pour la réaction avec le disulfure de carbone est généralement de 10 minutes à 2 heures et la durée requise pour la réaction avec l'halogénure de carbonyle (III) est généralement de 10 minutes à 5 heures.
25 30

Lorsque la réaction est terminée, le produit désiré de formule (XXI) peut être extrait du mélange réactionnel
35 par des moyens usuels. Un processus convenable de récupé-

ration comprend : l'addition d'acide acétique glacial au mélange réactionnel pour arrêter la réaction; l'addition d'un solvant organique non miscible à l'eau et d'eau; la séparation de la phase organique; le lavage de la phase organique successivement avec du bicarbonate de sodium aqueux et de l'eau; le séchage de la phase organique; et l'élimination du solvant organique par distillation pour obtenir le produit désiré. Si on le désire, le produit résultant peut être davantage purifié par des moyens usuels, comme la recristallisation, la chromatographie en couche mince ou la chromatographie en colonne.

Selon un autre mode de réalisation, au lieu d'utiliser l'halogénure de carbonyle (III), il est possible d'utiliser un dihalogénure d'acide carboxylique pour préparer un composé de formule (XXIa):



(dans laquelle R^8 , R^9 et R^{10} ont les significations précitées et B représente le résidu du dihalogénure d'acide dicarboxylique, $XCO-B-COX$, où X représente un atome d'halogène). Des dihalogénures d'acides dicarboxyliques préférés sont les dihalogénures de diméthylmalonyle et de phthaloyle, en particulier les dichlorures. Les conditions de réaction et le processus subséquent de récupération sont les mêmes que dans le cas de l'utilisation d'un halogénure de carbonyle (III).

Etape (b)

Dans cette étape, le composé de formule (XXI) ou (XXIa) est mis à réagir avec un agent d'halogénéation pour donner le composé de formule (VII) ou (VIIa).

La réaction d'halogénéation est de préférence effectuée en présence d'un solvant, quoique la nature du solvant ne soit pas particulièrement déterminante, pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction.

5 Des solvants préférés comprennent le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le 1,2-dichloréthane . La nature de l'agent d'halogénéation n'est pas particulièrement déterminante, pourvu qu'il n'attaque pas d'autres parties de la molécule. Des agents d'halogénéation convenables comprennent le chlore, le brome, le 10 chlorure de sulfuryle et le bromure de sulfuryle. La température de la réaction n'est pas déterminante quoique, afin de combattre des réactions secondaires, on préfère des températures relativement faibles et, pour cette raison, 15 il est préférable de conduire la réaction à une température de -20°C jusqu'au voisinage de la température ambiante. La durée requise pour la réaction varie en fonction de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais la réaction est généralement 20 complète au bout de 1 minute à 1 heure.

Lorsque la réaction est terminée, le composé de formule (VII) ou (VIIa) peut être récupéré du mélange réactionnel par des moyens usuels, par exemple simplement par distillation du solvant et de tous réactifs en excès. En 25 général, le produit peut être utilisé comme substance de départ pour l'étape suivante sans aucune purification.

Si on le désire, l'halogène représenté par X dans le composé de formule (VII) ou (VIIa) ainsi obtenu peut être converti en un autre atome d'halogène par des méthodes connues. Par exemple, le composé chloré peut être transformé en le

5 composé bromé ou iodé correspondant en traitant le composé chloré avec un bromure ou un iodure minéral (par exemple le bromure de lithium ou l'iodure de potassium) dans un solvant organique (par exemple l'éther diéthylique ou l'acétone).

10 Etape (c)

Dans cette étape, le composé de formule (VII) ou (VIIa) est traité avec une base pour provoquer la fermeture du cycle et donner ainsi le composé de formule (XXII). La réaction de fermeture du cycle est de préférence effectuée en

15 présence d'un solvant, quoique la nature du solvant ne soit pas particulièrement déterminante, pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants convenables comprennent : des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone et le 1,2-dichloréthane ; des alcools tels que le méthanol, l'éthanol et le propanol ;

20 des éthers tels que l'éther diéthylique, le dioxanne et le tétrahydrofuranne ; des hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène et le xylène ; des cétones telles

25 que l'acétone et la méthyléthylcétone ; des dialkylamides à chaîne grasse tels que le diméthylformamide et le diméthylacétamide ; des esters comme l'acétate de méthyle et l'acétate d'éthyle ; et des mélanges d'un ou plusieurs desdits solvants organiques avec l'eau.

30

Une grande diversité de bases peuvent être utilisées

pour faciliter la réaction de fermeture du cycle et toute base capable de réagir avec la liaison thiocarbonyle, en tant qu'agent nucléophile pour éliminer ladite liaison, peut être utilisée. Des bases organiques préférées comprennent : des amines primaires aliphatiques, par exemple la méthylamine, l'éthylamine, la propylamine et la butylamine; des arylamines comme l'aniline et la p-chloroaniline; des aralkylamines, par exemple la benzylamine et la phénythylamine; des alcoolates de métaux alcalins dans des alcools, par exemple le méthylate de sodium/méthanol, l'éthylate de sodium/éthanol et le t-butylate de potassium/t-butanol. Des bases minérales préférées comprennent l'ammoniac, le bicarbonate de sodium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium, l'hydroxyde de potassium et l'hydroxyde de sodium.

La température de la réaction n'est pas déterminante et cette réaction est de préférence effectuée à une température de -20°C jusqu'au voisinage de la température ambiante. La durée nécessaire pour la réaction dépend de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais la réaction est normalement complète au bout d'une durée d'environ 30 minutes à 12 heures.

Lorsque la réaction est terminée, le produit désiré de formule (XXII) peut être récupéré du mélange réactionnel par des moyens usuels, en fonction de la nature du produit et du milieu réactionnel dans lequel il a été formé. Un procédé de récupération convenable comprend : l'élimination du solvant de la réaction par distillation sous pression réduite; la dilution du mélange avec un solvant organique miscible à l'eau, le lavage du mélange avec de l'eau ; et la séparation du solvant par distillation pour obtenir le produit désiré.

Le composé (XXII) ainsi obtenu peut, si nécessaire, être encore purifié par des moyens usuels, par exemple par recristallisation, chromatographie en couche mince ou chromatographie en colonne.

Etape (d)

Si nécessaire, le composé de formule (XXII) peut être converti en l'acide carboxylique libre correspondant par conversion du groupe carboxy protégé R¹⁰ en un groupe carboxy libre par des moyens usuels. La réaction requise pour enlever le groupe protecteur dépend de la nature de ce groupe protecteur, mais toute méthode connue dans la technique peut être utilisée.

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

Lorsque la réaction est terminée, le produit peut être récupéré du mélange réactionnel par des moyens usuels,

par exemple en éliminant les insolubles par filtration, en lavant la solution organique avec de l'eau et en la séchant, et ensuite en séparant le solvant par distillation. Si nécessaire, le produit peut être encore purifié par des moyens usuels tels que la recristallisation, la chromatographie en couche mince ou la chromatographie en colonne.

Lorsque le groupe représenté par R^8 du composé de formule (XXII) comprend un groupe hydroxy protégé, un groupe mercapto protégé ou un groupe amino protégé, le groupe protecteur peut, si nécessaire, être enlevé par des moyens usuels, pour régénérer le groupe hydroxy, mercapto ou amino libre. Le groupe hydroxy libre régénéré peut ensuite, si nécessaire, être converti en un groupe acyloxy, un atome d'halogène, un groupe azido, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio. Ces réactions peuvent s'effectuer avant, après ou simultanément à l'enlèvement du groupe protecteur du groupe carboxy, dans R^{10} .

Les composés de formule (Ib) dans lesquels R^1 représente un groupe de formule R^4A - et R^4 représente un groupe hydroxy peuvent être préparés en enlevant le groupe protecteur du groupe hydroxy (par exemple un groupe acyle ou un groupe trialkylsilyle) dans le composé de formule (XXII). Lorsque le groupe hydroxy protégé est un groupe acyloxy aliphatique inférieur (par exemple un groupe acétoxy), le groupe protecteur peut être enlevé en traitant le composé correspondant par une base en présence d'un solvant aqueux. Il n'y a pas de condition particulière quant au solvant et tout solvant habituellement utilisé dans l'hydrolyse peut être mis en oeuvre. Cependant, on préfère tout particulièrement l'eau ou un mélange d'eau avec un solvant organique tel qu'un alcool (par exemple le méthanol, l'éthanol ou le propanol) ou un éther (par exemple le tétrahydrofurane ou le dioxanne). La base utilisée n'est aussi

pas particulièrement déterminante, pourvu qu'elle n'affecte pas d'autres parties du composé, en particulier le noyau bêta-lactame. Des bases préférées sont des carbonates de métaux alcalins tels que le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium. La température de la réaction n'est pas déterminante, mais on préfère une température allant de 0°C jusqu'au voisinage de la température ambiante, afin de combattre des réactions secondaires. La durée requise pour la réaction dépend de la nature des substances de départ et de la température réactionnelle, mais la réaction est normalement complète au bout de 1 à 6 heures.

Lorsque le groupe hydroxy protégé est un groupe aralkyloxycarbonyloxy (par exemple un groupe benzyloxycarbonyloxy ou un groupe *p*-nitrobenzyloxycarbonyloxy), le groupe protecteur peut être enlevé en mettant le composé correspondant en contact avec un agent réducteur. Les agents réducteurs et les conditions de réaction qui peuvent être utilisés sont les mêmes que ceux qui peuvent être mis en oeuvre pour l'enlèvement des groupes aralkyle sur le groupe carboxy protégé R¹⁰. En conséquence, en choisissant des groupes protecteurs appropriés, il est possible d'enlever simultanément les groupes protecteurs sur R⁸ et sur R¹⁰.

Lorsque le groupe hydroxy protégé est un groupe tri(alkyl inférieur)silyloxy (par exemple le groupe *t*-butyldiméthylsilyloxy), le groupe protecteur peut être enlevé en traitant le composé correspondant avec le fluorure de tétrabutylammonium dans un solvant convenable dont la nature n'est pas déterminante pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants convenables sont des éthers tels que le tétrahydrofurane ou le dioxanne. La réaction est de préférence effectuée au voisinage de la température ambiante et nécessite normalement 10 à 18 heures.

Lorsque le groupe R⁸ comprend un groupe mercapto protégé (par exemple un groupe acylthio), celui-ci peut

être converti en un groupe mercapto par enlèvement du groupe acyle protecteur. Des groupes acylthio préférés sont des groupes acylthio aliphatiques inférieur (par exemple le groupe acéthylthio) et, dans ce cas, le groupe acyle peut être enlevé en traitant le composé correspondant avec une base en présence d'un solvant aqueux. Les réactifs et les conditions de réaction sont les mêmes que ceux utilisés pour enlever les groupes acyle, lorsqu'un groupe acyle est utilisé comme groupe protecteur d'un groupe hydroxy.

Des composés de formule (Ib) dans lesquels R^4 représente un groupe azido peuvent être obtenus en faisant réagir le composé correspondant dans lequel R^4 représente un groupe hydroxy avec l'azide hydrogène ou l'azide diphénylphosphorique en présence d'un dérivé phosphine et d'un ester dialkylrique d'acide azodicarboxylique. Des dérivés de phosphine préférés comprennent la tributylphosphine et la triphénylphosphine et des esters dialkylriques d'acides azodicarboxyliques comprennent l'azodicarboxylate de diméthyle et l'azodicarboxylate de diéthyle. Des solvants préférés comprennent : des hydrocarbures halogénés tels que le chlorure de méthylène ou le chloroforme; et des éthers tels que le tétrahydrofuranne ou le dioxanne. La température réactionnelle est de préférence de 0°C à 50°C et la durée requise pour la réaction est généralement de 10 minutes à 2 heures.

Des composés de formule (Ib) dans lesquels R^4 représente un groupe amino peuvent être préparés en réduisant les composés correspondants dans lesquels R^4 représente un groupe azido. Cette réduction peut être effectuée en mettant le composé azido en contact avec un agent réducteur en présence d'un solvant. Les agents réducteurs qui peuvent être utilisés et les conditions réactionnelles sont similaires à ceux décrits pour l'enlèvement des groupes aralkyle qui sont utilisés comme groupes

protecteurs du groupe carboxy dans le groupe R^{10} . Selon un autre mode de réalisation, la réduction peut être effectuée à une température allant de 0°C jusqu'au voisinage de la température ambiante en utilisant, en tant qu'agent réducteur, le sulfure d'ammonium ou le sulfure d'hydrogène/triéthylamine. En conséquence, il est possible d'enlever simultanément les groupes protecteurs des groupes carboxy en fonction du type d'agent de réduction utilisé. Lorsque le groupe représenté par R^8 comprend un groupe amino protégé, c'est-à-dire que R^{12} représente un groupe aralkyloxycarbonylamino (par exemple un groupe benzyloxycarbonylamino ou un groupe p-nitrobenzyloxycarbonylamino), la même réaction enlèvera le groupe protecteur et convertira le groupe R^{12} en un groupe amino.

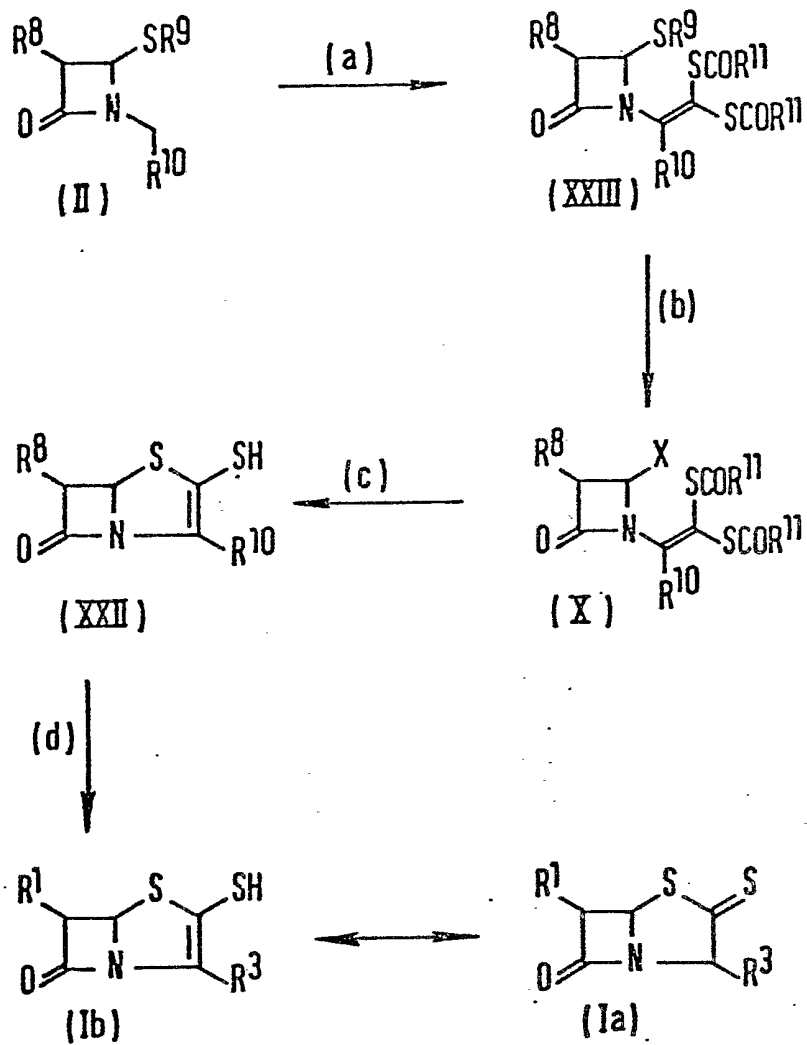
Des composés de formule (Ib) dans lesquels R^4 représente un groupe acyloxy ou un groupe acylamino peuvent être préparés par acylation du composé correspondant (Ib) dans lequel R^4 représente un groupe hydroxy ou un groupe amino, respectivement. Cette réaction peut être effectuée en mettant le composé hydroxy ou amino correspondant en contact avec un agent d'acylation, en présence d'un solvant. Il n'y a pas de condition particulière quant à la nature du solvant à utiliser, pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction. Des solvants préférés sont : des hydrocarbures halogénés tels que le chloroforme ou le chlorure de méthylène; et des éthers tels que le tétrahydrofuranne ou le dioxanne. Il n'y a pas de condition particulière quant à la nature de l'agent d'acylation à utiliser et tout agent d'acylation habituellement utilisé pour l'acylation des groupes hydroxy ou amino peut être mis en oeuvre. Des agents d'acylation préférés comprennent : des anhydrides d'acides gras tels que l'anhydride acétique ou l'anhydride propionique; et des halogénures d'acides gras tels que le chlorure d'acétyle, le chlorure de propionyle, le bromure de butyryle, le bromure d'isobutyryle ou le chlo-

5 rure de méthoxalyle. La réaction est de préférence effectuée en présence d'une base, par exemple une base organique (telle que la triéthylamine ou la pyridine) ou un sel de métal alcalin d'un acide gras (par exemple l'acétate de sodium ou l'acétate de potassium). La température de la réaction n'est pas déterminante, mais on préfère effectuer la réaction à une température allant de 0°C jusqu'au voisinage de la température ambiante. La durée requise pour la réaction varie en fonction de la nature de l'agent d'acylation et de la température réactionnelle, 10 mais elle est habituellement de 0,5 à 5 heures.

15 Un composé de formule (Ib) dans laquelle R^4 représente un groupe alkylthio peut être préparé en halogénant le composé correspondant (Ib) dans lequel R^4 représente un groupe hydroxy et ensuite en faisant réagir le composé halogéné avec un sel de métal alcalin d'un alkylmercaptan, de préférence le sel de sodium ou de potassium. Des solvants convenables pour cette réaction comprennent des alcools tels que le méthanol, l'éthanol ou l'isopropanol. 20 La réaction est normalement effectuée au voisinage de la température ambiante et nécessite une durée de 30 minutes à 5 heures.

Procédé B

25 Des composés de formule (Ib), tautomères de composés de formule (Ia), peuvent être aussi préparés par le schéma réactionnel suivant :



(dans lequel R^1 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} , R^{11} et X ont les significations précitées).

Etape (a)

5 La première étape du procédé B comprend la réaction de l'azétidinone (II) avec le disulfure de carbone en présence d'une base et la réaction du composé résultant avec un composé de formule (VI) :



10 (dans laquelle X représente un atome d'halogène et R^{11} a la signification précitée).

15 Les réactions de cette étape peuvent être effectuées en mettant l'azétidinone (II) en contact avec la base, en présence d'un solvant, en faisant réagir le composé avec le disulfure de carbone et en faisant finalement réagir le produit résultant avec le chlorure d'acyle (VI). Les solvants et les bases qui peuvent être utilisés dans cette réaction, ainsi que la température réactionnelle, la durée requise pour la réaction
20 et la méthode de récupération du produit sont tous similaires à ceux décrits à propos des réactions correspondantes de l'étape (a) du procédé A.

Etape (b)

25 Cette réaction comprend la mise en contact du composé de formule (XXIII), préparé dans l'étape (a), avec un agent d'halogénéation. Les solvants, les réactifs et les conditions de la réaction sont tous similaires à ceux décrits dans l'étape (b) du procédé A.

Etape (c)

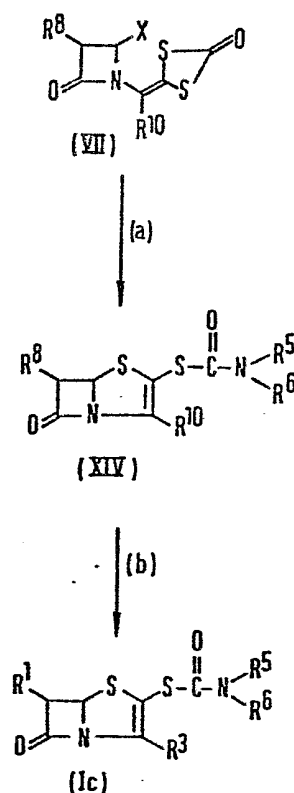
30 Dans cette étape, le composé de formule (X) qui a été préparé dans l'étape (b) est traité avec une base pour effectuer la fermeture du cycle. Les réactifs et les conditions de réaction sont similaires à ceux décrits dans l'étape (c) du procédé A.

Etape (d)

5 Dans cette étape, si nécessaire, les groupes protecteurs sont enlevés et, si désiré, le groupe hydroxy représenté par R^4 dans le produit de formule (Ib) est transformé en un groupe azido, un groupe amino, un groupe acyloxy, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio. Les réactifs et les conditions de réaction sont comme décrit dans l'étape (d) du procédé A.

Procédé C

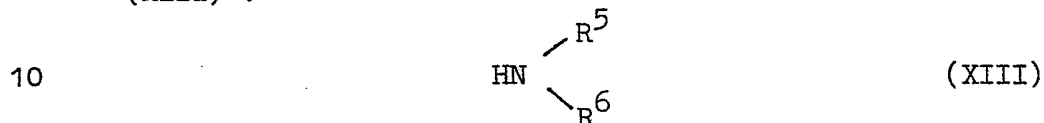
10 Des composés de formule (Ic), c'est-à-dire des composés de formule (I) dans lesquels R^2 représente un groupe carbamoyle substitué, peuvent être préparés par le schéma réactionnel suivant :



(dans lequel R^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R^8 , R^{10} , X et B ont les significations précitées).

Etape (a)

La première étape de cette séquence de réactions comprend la réaction du composé de formule (VII), qui peut être préparé comme décrit dans les étapes (a) et (b) du procédé A, avec une amine secondaire de formule (XIII) :



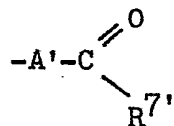
(dans laquelle R^5 et R^6 ont les significations précitées), en présence d'une base, pour donner le composé de formule (XIV). Les solvants, les bases, les conditions de réaction et la méthode de récupération du produit désiré sont similaires à ceux décrits dans l'étape (a) du procédé A.

Etape (b)

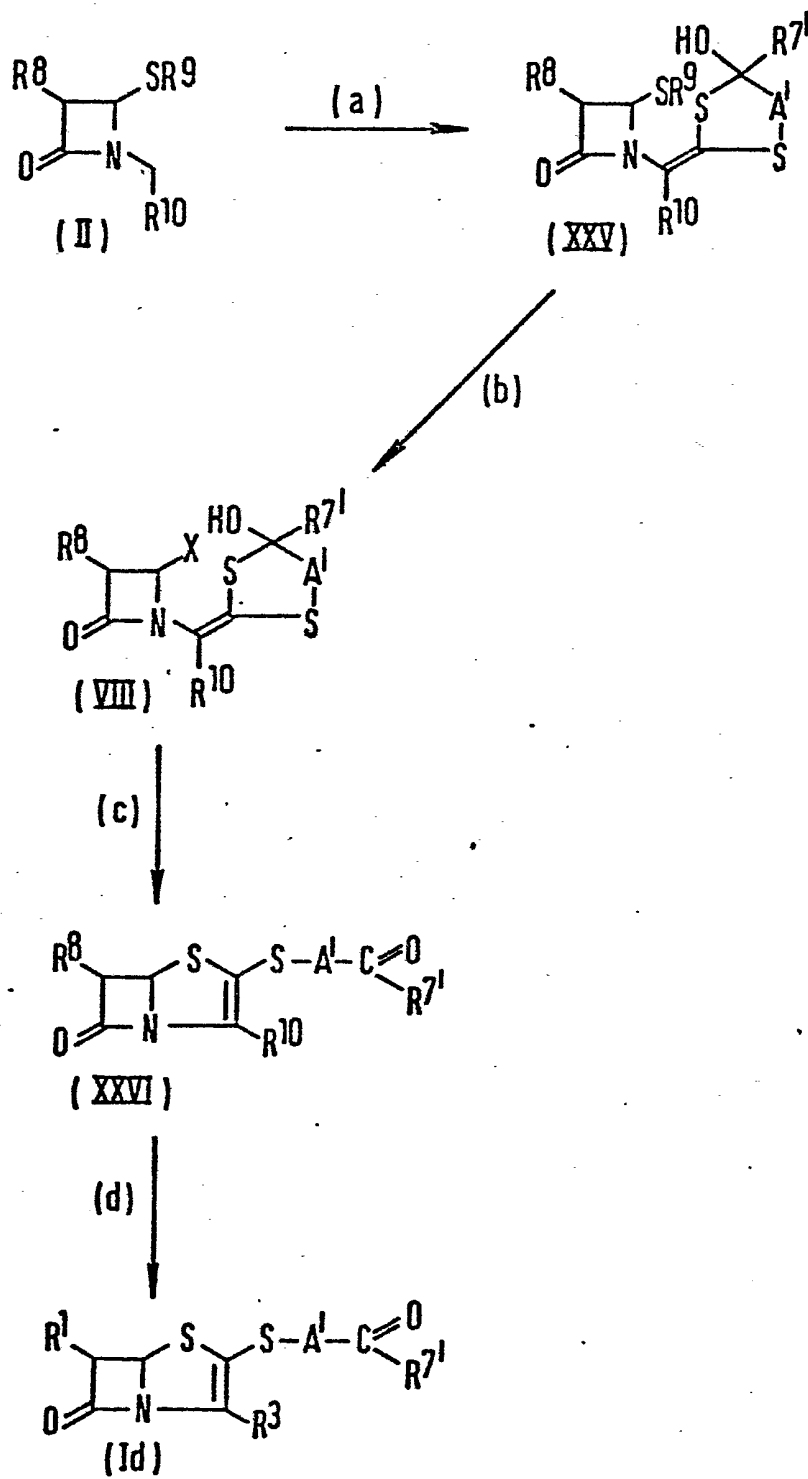
Dans cette étape, les groupes protecteurs, si nécessaire, sont enlevés, et le groupe hydroxy représenté par R^4 dans le groupe représenté par R^1 peut être converti en un groupe azido, un groupe amino, un groupe acyloxy, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio, comme décrit dans l'étape (d) du procédé A. Lorsque le groupe R^5 et/ou R^6 contient un atome d'azote (par exemple l'atome d'azote en position 4 d'un groupe pipérazinyle représenté par R^5 et R^6 associés à l'atome d'azote auquel ils sont reliés), ce groupe est de préférence protégé, par exemple par un groupe acyle ou par un groupe aralkyloxycarbonyle pendant la réaction de l'étape (a). Ce groupe protecteur peut être enlevé comme décrit dans l'étape (d) du procédé A pour l'enlèvement des groupes acyle sur les groupes amino protégés du groupe représenté par R^8 .

Procédé D

Des composés de formule (Id), c'est-à-dire des composés de formule (I) dans lesquels R^2 représente un groupe de formule



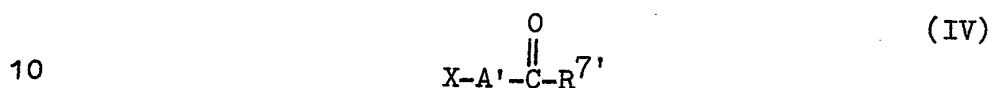
peuvent être préparés comme illustré par le schéma réactionnel suivant.



(dans lequel R^1 , R^3 , R^7 , R^8 , R^9 , R^{10} , A' et X ont les significations données plus haut).

Etape (a)

5 La première étape de cette séquence réactionnelle comprend la réaction de l'azétidinone (II) avec le disulfure de carbone en présence d'une base et ensuite la réaction du composé résultant avec une cétone halogénée de formule (IV) :



(dans laquelle X représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore ou de brome, tandis que $R^{7'}$ et A' ont les significations précitées).

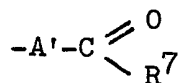
15 Les conditions de réaction, les solvants, les bases et les techniques de récupération sont comme décrits dans l'étape (a) du procédé A.

Etapas (b) à (d)

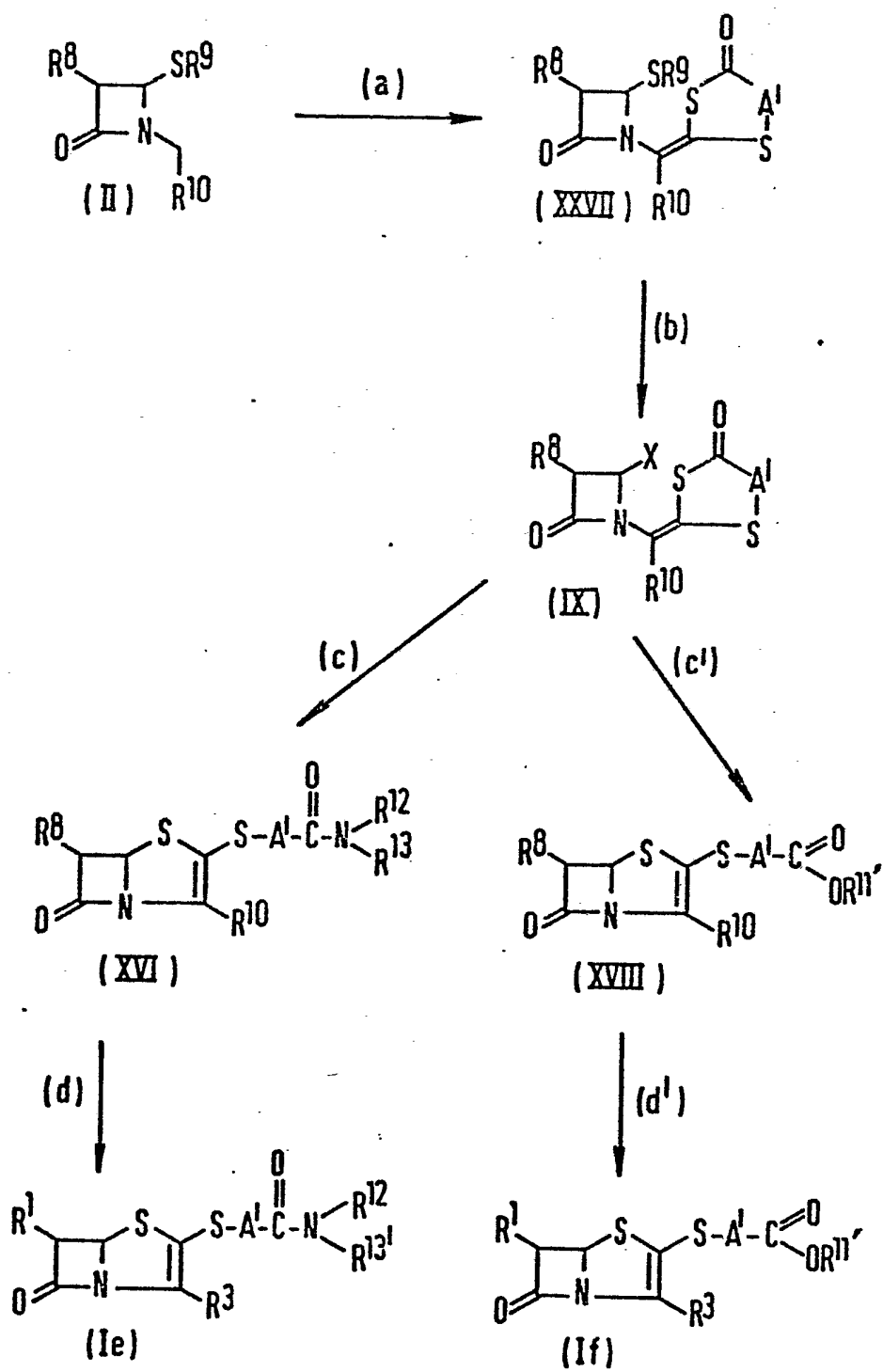
20 Ces étapes consistent, respectivement, en l'halogénéation du composé de formule (XXV) préparé dans l'étape (a) pour obtenir un composé de formule (VIII), en la fermeture de cycle de ce composé de formule (VIII) pour obtenir un composé de formule (XXVI) et finalement, si nécessaire, en l'enlèvement des groupes protecteurs et en la conversion d'un groupe hydroxy représenté par R^4 , dans le groupe représenté par R^1 , en un groupe acyloxy, un atome d'halogène, 25 un groupe azido, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio. Les conditions de réaction utilisées pour toutes ces étapes sont similaires à celles mises en oeuvre pour l'étape correspondante du procédé A.

30 Procédé E

Des composés de formule (I) dans lesquels R^2 représente un groupe de formule



et R^7 représente un groupe amino, c'est-à-dire des composés de formule (Ie), ou R^7 représente un groupe hydroxy, alcoxy, aryloxy ou aralkyloxy, c'est-à-dire des composés de formule (If), peuvent être préparés comme le montre le schéma réactionnel suivant :



Dans les formules ci-dessus, R^1 , R^3 , R^8 , R^9 , R^{10} , $R^{11'}$, R^{12} , R^{13} et A' ont les significations données plus haut et $R^{13'}$ représente n'importe lequel des groupes représentés par R^{13} et n'importe lequel desdits groupes dans lesquels les groupes protecteurs ont été enlevés.

Etape (a)

Dans cette étape, le dérivé 4-alkylthio-2-azétidinone de formule (II) est mis à réagir avec du disulfure de carbone en présence d'une base (les réactifs et les conditions de réaction sont les mêmes que ceux décrits pour l'étape correspondante du procédé A) et le produit est ensuite mis à réagir avec un composé de formule (V):



dans laquelle : Z représente un atome d'halogène (par exemple un atome de chlore ou de brome) ou un groupe alcoxycarbonyloxy inférieur (par exemple un groupe méthoxycarbonyloxy, éthoxycarbonyloxy ou sec-butoxycarbonyloxy); X représente un atome d'halogène (par exemple un atome de chlore ou de brome); et A' a la signification précitée.

Les conditions de réaction, les solvants, etc., utilisés dans la réaction avec le composé de formule (V) sont similaires à ceux mis en oeuvre dans la réaction correspondante avec l'halogénure de carbonyle dans l'étape (a) du procédé A.

Etape (b)

Cette étape implique l'halogénéation du composé de formule (XXVII), obtenu dans l'étape (a), pour obtenir le dérivé halogéné correspondant, de formule (IX). Les agents d'halogénéation et les solvants qui peuvent être utilisés, de même que les températures réactionnelles, la durée requise pour la réaction et la méthode de récupération du produit sont les mêmes que ceux décrits dans l'étape (b) du procédé A.

Etapes (c) et (c')

5 Dans cette étape, un composé de formule (XVI) ou (XVIII) est obtenu en faisant réagir le composé de formule (IX), préparé dans l'étape (b), avec un composé de formule (XV) :



10 (dans laquelle R^{12} et R^{13} ont les significations précitées) ou avec un composé de formule (XVII) :



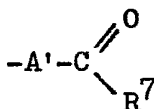
15 (dans laquelle $\text{R}^{11'}$ a la signification précitée). Cette réaction est effectuée en présence d'une base. Les réactifs, les solvants, les conditions de réaction et la méthode de récupération du produit sont similaires à ceux décrits à propos de l'étape (c) du procédé A.

Etapes (d) et (d')

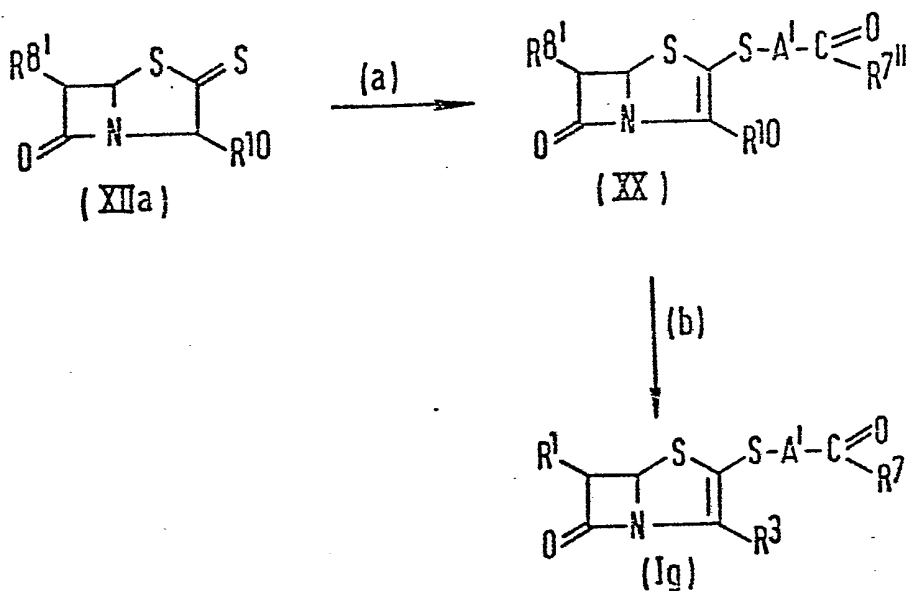
20 Finalement, si on le désire, les groupes protecteurs peuvent être enlevés des composés de formule (XVI) et (XVIII), pour obtenir les composés désirés de formule (Ie) et (If). Les réactifs, les conditions de réaction et les méthodes de récupération des produits finals sont comme décrit à propos de l'étape (d) du procédé A.

Procédé F

25 Des composés de formule (I) dans lesquels R^2 représente un groupe de formule



30 c'est-à-dire des composés de formule (Ig), peuvent être préparés comme illustré par le schéma réactionnel suivant :



Dans les formules ci-dessus, R¹, R³, R⁷, R^{7''}, R⁸, R¹⁰ et A' ont les significations précitées.

20 Etape (a)

Dans cette étape, le composé de formule (XIIa), qui a pu être préparé comme décrit dans l'étape (c) du procédé A, éventuellement après avoir enlevé les groupes protecteurs du groupe R⁸, est mis à réagir avec un agent d'alkylation de formule (XIX) :



dans laquelle R^{7''} et A' ont les significations ci-dessus et Y représente un atome d'halogène (en particulier un atome de chlore, de brome ou d'iode), un groupe alkylsulfonyloxy (en particulier un groupe méthanesulfonyloxy ou un groupe éthanesulfonyloxy) ou un groupe arylsulfonyloxy (en particulier un groupe benzènesulfonyloxy ou un groupe p-toluènesulfonyloxy).

La réaction s'effectue de préférence en présence d'une base et d'un solvant. Il n'y a pas de condition

particulière en ce qui concerne la nature du solvant, pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction, des solvants préférés comprenant : des hydrocarbures halogénés tels que le chloroforme, le chlorure de méthylène ou le dichlorure d'éthylène; des cétones telles que l'acétone ou la méthyléthylcétone; des éthers tels que l'éther diéthylique, le tétrahydrofuranne ou le dioxanne; des hydrocarbures aromatiques comme le benzène ou le toluène; des nitriles tels que l'acétonitrile; des esters tels que le formiate d'éthyle ou l'acétate d'éthyle; des alcools tels que le méthanol ou l'éthanol; des amides tels que le diméthylformamide ou le diméthylacétamide; le sulfoxyde de diméthyle; le nitrométhane; ou un mélange de deux ou plusieurs des solvants précités ou un mélange d'un ou plusieurs de ces solvants avec de l'eau. Il n'y a pas de condition particulière quant à la nature de la base utilisée dans cette réaction, pourvu qu'elle ne produise pas d'effet nuisible sur d'autres parties de la molécule, en particulier le noyau bêta-lactame. Des bases préférées sont des agents de couplage acide, en particulier : des bases organiques comme la triéthylamine, la pyridine, la 2,6-lutidine ou la N,N-diméthylaniline; des bicarbonates de métaux alcalins comme le bicarbonate de sodium; des carbonates de métaux alcalins comme le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium; des carbonates de métaux alcalino-terreux comme le carbonate de calcium; et des hydrures de métaux alcalins comme l'hydruire de sodium ou l'hydruire de potassium.

Une autre manière d'effectuer cette réaction consiste à faire réagir le composé de formule (XIIa) avec un sel d'argent de l'acide tétrafluoroborique, de l'acide nitrique ou de l'acide p-toluènesulfonique en présence d'une base organique, telle que celles illustrées plus haut et à soumettre ensuite le composé résultant à une alkylation avec l'agent d'alkylation de formule (XIX).

La température de réaction n'est pas déterminante

quoiqu'on préfère effectuer la réaction à des températures relativement basses afin de combattre des réactions secondaires. En conséquence, la température réactionnelle est de préférence de -10°C à $+100^{\circ}\text{C}$. La durée exigée pour la réaction dépend principalement de la température réactionnelle et de la nature de la substance de départ, mais, en général, la réaction est complète au bout d'une durée allant de plusieurs minutes à 100 heures.

Lorsque la réaction est terminée, le produit désiré de formule (XX) peut être récupéré du mélange réactionnel par des moyens usuels. Une séquence convenable de récupération comprend : la dilution du mélange réactionnel avec un solvant organique non miscible à l'eau; le lavage du mélange avec l'eau; et la séparation du solvant par distillation pour obtenir le produit désiré. Si nécessaire, ce produit peut être encore purifié par des moyens usuels, par exemple par recristallisation, re-précipitation ou chromatographie.

Lorsque le composé de formule (XX) préparé comme décrit plus haut est l'isomère 5S, il peut être facilement converti en l'isomère correspondant 5R par chauffage dans un solvant organique tel que le toluène, le xylène, le diméthylformamide ou le diméthylacétamide.

Etape (b)

Dans cette étape, si nécessaire, les groupes protecteurs sont enlevés. Les réactions d'enlèvement qui, bien entendu, dépendent de la nature des groupes protecteurs, peuvent être toutes effectuées comme décrit à propos des groupes protecteurs correspondants dans l'étape (d) du procédé A. La récupération du composé désiré à partir du mélange réactionnel résultant peut également être effectuée comme décrit dans l'étape (d) du procédé A.

Lorsque le composé de formule (I), préparé comme décrit par l'un des procédés ci-dessus, comprend, dans son groupe représenté par R^1 dans la formule (I), un groupe-ment alcool secondaire (c'est-à-dire que R^1 représente un

groupe alkyle substitué par un groupe hydroxy), la configuration du groupe hydroxy peut, si nécessaire, être altérée par des réactions bien connues dans le domaine de la chimie des bêta-lactames. Par exemple, si un composé

5 de formule (Ia) dans lequel R^1 représente un groupe 1-hydroxyéthyle de configuration S est traité avec un acide organique en présence d'un dérivé de phosphine (tel que la triphénylphosphine) et d'un diester d'acide azodicarboxylique (tel que l'azodicarboxylate de diéthyle), il

10 est possible d'obtenir le composé correspondant de formule (Ia) dans lequel R^1 représente un groupe 1-acyloxyéthyle de configuration R, le substituant en position 1 de la chaîne latérale de position 6 ayant été, en d'autres termes, inversé. Des acides organiques préférés comprennent :

15 des acides gras inférieurs tels que l'acide formique, l'acide acétique ou l'acide propionique; des acides carboxyliques aromatiques comme l'acide benzoïque; et des acides aralcanoïques tels que l'acide phénylacétique. Le solvant utilisé et les conditions de réaction sont similaires à ceux décrits dans l'étape (d) ci-dessus du procédé A, en ce qui concerne la réaction d'acylation. Le

20 composé acyloxy ainsi obtenu peut être ensuite converti en divers dérivés (comprenant, si on le désire, le composé hydroxy correspondant) en combinant diverses réactions décrites dans l'étape (d) du procédé A. Lorsque ces réactions sont terminées, le composé désiré obtenu dans chaque étape peut être récupéré par des moyens usuels, par exemple en chassant le solvant par distillation sous

25 pression réduite, en ajoutant de l'eau et un solvant organique non miscible à l'eau au résidu, en séparant la couche organique et en la lavant avec de l'eau, en séchant la solution organique résultante sur un agent de déshydratation et en distillant finalement le solvant hors de cette solution organique, pour obtenir le produit désiré qui, si

30 nécessaire, peut être encore purifié par des moyens usuels comme la recristallisation, la chromatographie en couche

35

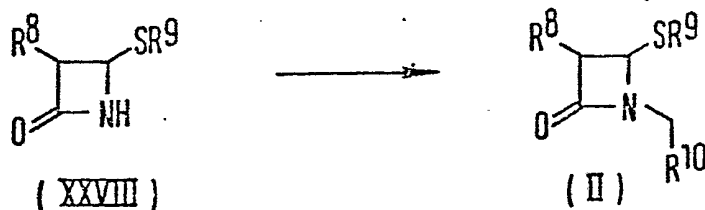
mince ou la chromatographie en colonne.

Lorsque le composé de formule (I) préparé par l'un quelconque des procédés ci-dessus comprend un groupe carboxy libre, par exemple lorsque R^3 représente un groupe carboxy, il peut être converti en un sel pharmaceutiquement acceptable, en particulier l'un des sels illustrés plus haut, par des méthodes bien connues dans la technique.

Les composés 4-alkylthio-2-azétidinone de formule (II) qui représentent les substances de départ utilisées dans la plupart des procédés décrits plus haut, peuvent être synthétisés par diverses voies, y compris celles illustrées par les procédés G, H et I ci-après.

Procédé G

Le procédé de T. Kobayashi, Y. Iwano et K. Hirai de Chem. Pharm. Bull., 26, 1761(1978) peut être résumé par l'équation suivante :

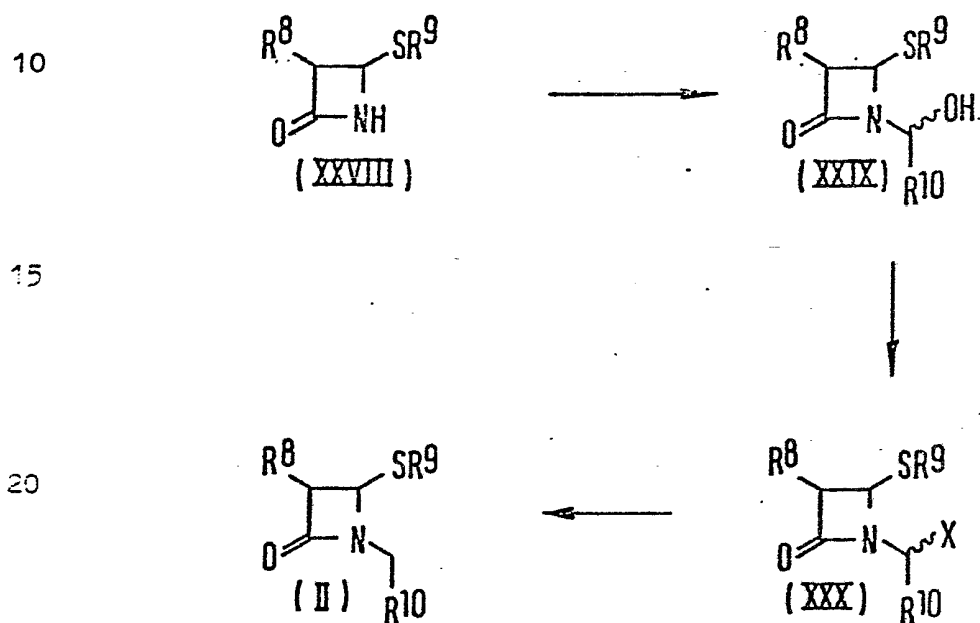


Dans les formules ci-dessus, R^8 , R^9 et R^{10} ont les significations précitées. En effectuant le procédé relaté dans l'article précité, il est seulement possible d'obtenir, avec de très faibles rendements, le composé de formule (II) dans lequel R^{10} représente un groupe *p*-nitrobenzyloxycarbonyle. Cependant, ce composé peut être obtenu, avec des rendements plus élevés, en faisant réagir le composé de formule (XXVIII) avec un ester de *p*-nitrobenzyle d'un acide acétique halogéné, en présence d'hy-

droxyde de potassium pulvérulent et d'un solvant constitué par un éther, par exemple le tétrahydrofurane.

Procédé H

Une autre voie pour la préparation des composés de formule (II) est illustrée par le schéma réactionnel suivant :



Dans les formules ci-dessus, R^8 , R^9 , R^{10} et X ont les significations précitées.

Dans la première étape de cette séquence réactionnelle, le composé de formule (XXVIII), qui est un composé connu, est mis à réagir avec un ester de l'acide glyoxylique, de formule (XXXI) :



(dans laquelle R^{10} représente un groupe carboxy protégé).

Cette réaction peut être effectuée par des méthodes usuel-

les en présence d'un solvant convenable.

La seconde étape de cette séquence réactionnelle comprend la réaction du composé de formule (XXIX) ainsi obtenu avec un agent d'halogénéation en présence d'une
5 base. L'agent d'halogénéation utilisé peut être n'importe lequel de ceux habituellement utilisés pour l'halogénéation des dérivés azétidin-2-one.

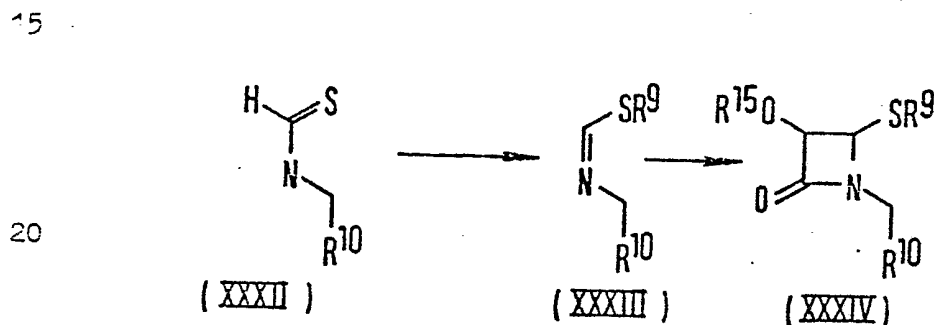
La troisième étape de cette réaction comprend la
10 réduction du composé de formule (XXX) pour obtenir le composé désiré de formule (II). Cette réaction peut être effectuée en mettant le composé de formule (XXX) en contact avec un agent réducteur, en présence d'un solvant. Il n'y a pas de condition particulière quant à la
15 nature du solvant utilisé, pourvu qu'il ne produise pas d'effet nuisible sur la réaction, des solvants préférés étant des dialkylamides à chaîne grasse (comme le diméthylformamide ou le diméthylacétamide) ou l'hexaméthylphosphoramide. Des agents réducteurs préférés sont des
20 composés du bore, comme le cyanoborohydrure de sodium. Lorsque, dans le composé de formule (XXX), X représente le chlore ou le brome, la réduction peut être favorisée par la présence d'un composé minéral de l'iode comme
25 l'iodure de sodium ou l'iodure de potassium. La température de la réaction n'est pas déterminante et cette réaction est normalement effectuée à une température de 0°C à 100°C. La durée exigée pour la réaction dépend de la nature des substances de départ et des solvants, ainsi que de la température réactionnelle, mais cette
30 réaction est normalement complète au bout de 10 minutes à 10 heures.

Lorsque la réaction est terminée, le composé désiré de formule (II) peut être récupéré du mélange réactionnel par des moyens usuels. Par exemple, le mélange
35 réactionnel peut être versé dans de la glace fondante et le composé qui précipite peut être recueilli par filtration. Selon un autre mode de réalisation, le mélange peut être dilué avec de l'eau et un solvant organique non mis-

cible à l'eau (tel que l'acétate d'éthyle), après quoi la couche organique est séparée, lavée avec de l'eau et séchée sur un agent de déshydratation, le solvant étant ensuite chassé par évaporation pour obtenir le composé recherché. Le composé ainsi obtenu peut, si nécessaire, être purifié par des moyens usuels, par exemple par recristallisation, chromatographie en couche mince ou chromatographie en colonne.

Procédé I

Les composés 3-alcoxy-4-alkylthio-2-azétidinone, qui sont parmi les substances de départ à utiliser dans le procédé de l'invention, peuvent être préparés comme illustré par le schéma réactionnel suivant :



25

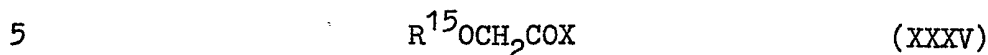
Dans les formules ci-dessus, R^9 et R^{10} ont les significations précitées, tandis que R^{15} représente un groupe alkyle inférieur.

30 La première étape de ce schéma réactionnel comprend la réaction du composé de formule (XXXII) avec un agent d'alkylation pour obtenir la base de Schiff de formule (XXXIII). Tout agent d'alkylation habituellement utilisé pour préparer des dérivés thioformamide peut être utilisé dans cette réaction. La base de Schiff (XXXIII) est normalement utilisée dans l'étape sui-

35

vante sans procéder à son isolement.

La seconde étape de ce schéma réactionnel comprend la réaction de la base de Schiff (XXXIII) avec un halogénure d'acide de formule (XXXV) :



(dans laquelle R^{15} est comme défini plus haut et X représente un atome d'halogène) en présence d'une base, pour donner le composé azétidinone désiré (XXXIV). Cette réaction peut être effectuée par la méthode connue de préparation des dérivés azétidinone qui est décrite par A.K. Bose, Y.H. Chang et M.S. Manhas, Tetrahedron Letters, 4091(1972).

15 Dans le présent mémoire descriptif, l'expression "groupe alkyle inférieur" se rapporte à un groupe alkyle comportant 1 à 6 atomes de carbone, les autres groupes "inférieur" étant définis d'une manière analogue.

20 Les dérivés d'acide pénème-3-carboxylique de la présente invention sont utiles comme agents antibactériens et comme produits intermédiaires dans la synthèse d'autres dérivés pénème utilisables comme agents antibactériens.

25 Les activités des composés de l'invention ont été évaluées par la méthode de dilution sur plaque d'agar et certains des composés selon l'invention se sont révélés présenter une activité antibactérienne très puissante vis-à-vis d'un large spectre de microorganismes pathogènes, comprenant à la fois des microorganismes Gram positifs (tels que Staphylococcus aureus et Bacillus subtilis) et des microorganismes Gram négatifs (tels que Escherichia coli, Shigella flexneri, Klebsiella pneumoniae, l'espèce Proteus et Pseudomonas aeruginosa). Les concentrations minimales d'inhibition de certains composés caractéristiques de l'invention vis-à-vis de divers microorganismes sont données dans le tableau suivant.

30 Dans ce tableau, les composés soumis aux essais sont identifiés de la manière suivante :

35

A : Isomère B du sel de sodium du composé n° 65: (5R,6S)-2-(1-carbamoyléthylthio)-6-(1-(R)-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de sodium.

5 B : Sel de sodium du composé n° 53: (5R,6S)-2-carbamoylméthylthio-6-(1-(R)-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de sodium.

C : Sel de sodium du composé n° 74: (5R,6S)-2-(1-carbamoylpropylthio)-6-(1-(R)-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxyle de sodium.

10 D : (5R,6S)-2-[(2-aminoéthyl)thio]-6-(1-(R)-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de sodium, c'est-à-dire le composé décrit dans la demande de brevet Français précédemment mentionnée.

Tableau

15

Microorganisme	Composé évalué			
	A	B	C	D
<u>Escherichia</u> } NIHJ	0,05	0,4	0,2	0,4
<u>coli</u> } 609	0,05	0,8	0,4	0,8
<u>Shigella</u>				
25 <u>flexneri</u> 2a	0,1	0,8	0,2	0,8
<u>Klebsiella</u> } 806	0,05	0,8	0,2	0,8
<u>pneumoniae</u> } 846	0,05	0,4	0,4	0,8
<u>Proteus</u>				
30 <u>vulgaris</u>	1,5	1,5	0,4	6,2
<u>Salmonella</u>				
<u>enteritidis</u> G	0,1	0,8	0,4	0,8

35

Comme on peut le voir à l'examen du tableau ci-dessus, les composés de l'invention ont des activités antibactériennes aussi bonnes que ou meilleures que (et, vis-à-vis de certains microorganismes nettement meilleures que) les activités du composé connu qu'est l'acide

2-[(2-aminoéthyl)thio]-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique. De plus, le composé No. 65 présente une toxicité aiguë, chez la souris, qui est considérablement plus faible. Alors que le composé connu tue une souris lorsqu'il est administré par injection intraveineuse en une quantité de 500 à 1000 mg/kg de poids du corps, le composé No. 65 ne provoque pas d'effet nocif, même lorsqu'il est injecté par voie intraveineuse en une quantité de 1000 mg/kg.

En conséquence, les composés de l'invention peuvent être utilisés pour le traitement de maladies provoquées par de nombreux microorganismes pathogènes. Dans ce but, les composés de l'invention peuvent être administrés oralement (par exemple sous la forme de comprimés, de capsules, de granules, de poudres ou de sirops) ou parentéralement (par exemple par injection intraveineuse ou injection intramusculaire). La dose varie en fonction de l'âge, du poids du corps et de l'état du patient, ainsi que de la voie et du type d'administration, mais, en général, les composés de l'invention peuvent être administrés à une dose quotidienne de 250 à 3000 mg, dans le cas d'adultes, sous forme d'une prise unique ou d'une pluralité de prises.

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

Exemple 1

(a) 2-(4-Méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiétan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle

A une solution de 740 μ l d'hexaméthylidisilazane dans 12 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute une solution de butyllithium dans l'hexane (2,4 ml; 163 millimoles/ml) à la température ambiante, et on agite ensuite le mélange pendant 30 minutes. On ajoute ensuite une solution de

620 mg de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle dans 8 ml de tétrahydrofuranne, après refroidissement du mélange à -78°C , à la suite de quoi on agite pendant 5 minutes. On ajoute du disulfure de carbone (181,2 μl) à la solution résultante et on agite le mélange pendant 20 minutes. Une solution de 198 mg de phosgène dans le benzène (468 μl) est ajoutée à la solution précitée et l'agitation est poursuivie à -78°C pendant 1 heure. On ajoute 680 μl d'acide acétique au mélange réactionnel. Le mélange résultant est dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec de l'eau et avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, puis séché sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne (éluant: mélange 4:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 703 mg du composé désiré, sous la forme d'une substance écumeuse.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} ;

1773, 1730, 1708

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :

1,93 (3H, singulet);
 2,85 (1H, double doublet, $J=15,9$ et $3,0$ Hz);
 3,19 (1H, double doublet, $J=15,9$ et $5,0$ Hz);
 5,08 (1H, double doublet, $J=5,0$ et $3,0$ Hz);
 5,23 (2H, singulet);
 7,44; 8,11 (4H, A_2B_2 , $J=8,7$ Hz).

(b) 2-(1-Pyrrolidinylcarbonylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 5)

Une solution de 0,23 millimole de chlore dans le tétrachlorure de carbone (522 μl) est ajoutée à une solution de 95 mg (0,23 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiétan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle dans 2 ml de chlorure de méthylène, en refroidissant avec de la glace et en agitant. Lorsque l'addition est terminée, le mélange est agité pendant 5

minutes et le solvant est ensuite chassé par distillation à 0°C, ce qui donne le composé 4-chloroazétidinone brut qui est dissous dans 1,5 ml de chlorure de méthylène, sans purification. A la solution résultante, on ajoute une solution de 16,4 mg (0,23 millimole) de pyrrolidine et de 25,6 mg (0,253 millimole) de triéthylamine dans 0,5 ml de chlorure de méthylène à 0°C. Après agitation à cette température pendant une heure et demie, le mélange réactionnel est lavé successivement avec de l'eau et avec une solution aqueuse de chlorure de sodium. La couche organique est séparée et est séchée sur du sulfate de sodium anhydre, après quoi le solvant est chassé par distillation. Le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne (éluant: acétate d'éthyle), pour donner 30 mg du composé désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} ;
1788, 1690 (palier), 1655

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

1,59 - 2,27 (4H, multiplet);
2,95 - 4,10 (6H, multiplet);
5,17; 5,33 (2H, AB-quartet, $J=14,7$ Hz);
5,55 (1H, doublet);
7,56; 8,17 (4H, A_2B_2 , $J=8,4$ Hz).

Exemple 2

Acide 2-(1-pyrrolidinylcarbonylthio)pénème-3-carboxylique (Composé No. 4)

On dissout 25 mg de 2-(1-pyrrolidinylcarbonylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 4 ml de tétrahydrofuranne. A la solution, on ajoute une solution tampon de phosphate (0,1 M; pH 7,10; 4 ml) et 50 mg de palladium sur charbon de bois (10% en poids/poids de Pd), puis le mélange est agité dans une atmosphère d'hydrogène pendant 2 heures. Le catalyseur est séparé par filtration et lavé avec de l'eau. Le filtrat et les liqueurs de lavage sont réunis et concentrés par évaporation sous pression réduite. Le concentré est purifié par chromatographie en

colonne à travers une résine Diaion HP-20 (produit de Mitsubishi Chemical Industries, Co.; particules de 0,074 mm à 0,149 mm; éluant: eau et solution aqueuse d'acétone à 5% en volume/volume) et les fractions contenant le composé désiré sont lyophilisées, ce qui donne 7 mg du composé désiré, sous la forme d'une poudre.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\lambda_{\max}$ cm^{-1} :
1768, 1645, 1605.

Spectre d'absorption ultraviolette (H_2O) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ) :
320,5 (6020).

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:
1,60 - 2,12 (4H, multiplet);
3,16 - 3,74 (4H, multiplet);
3,62 (1H, double doublet, $J=18,6$ et $2,0$ Hz);
3,85 (1H, double doublet, $J=18,6$ et $4,0$ Hz);
5,78 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz).

Exemple 3

2-Thioxopéname-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 2)

En suivant le processus de l'exemple 1 (b), on obtient le composé 4-chloroazétidinone correspondant à partir de 300 mg (0,726 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiétan-2-ylidène)-acétate de p-nitrobenzyle et de 0,726 millimole de chlore. Le composé résultant est dissous dans 4,5 ml de chlorure de méthylène. A la solution résultante, on ajoute une solution de 1,596 millimoles (206 μl) (solution méthanolique à 30%) et une solution de 1,596 millimoles (221 μl) de triéthylamine dans 0,5 ml de chlorure de méthylène, tout en refroidissant avec de la glace. Le mélange est agité à cette température pendant 1 heure, puis le solvant est chassé par distillation sous pression réduite. Le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne (éluant: mélange 97,5:2,5 en volume de chloroforme et de méthanol), ce qui donne 155 mg du composé désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :
1792, 1750.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

3,49 (1H, double doublet, $J=16,3$ et $2,0$ Hz);
3,91 (1H, double doublet, $J=16,3$ et $4,0$ Hz);
5,31 (2H, singulet);
5,40 (1H, singulet);
5,88 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
7,50; 8,19 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

10 Exemple 4

(a) 2-Bis(acétylthio)méthylidène-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle

Une solution de 1,04 ml de butyllithium (1,63 millimole/ml) dans 6 ml d'hexane est ajoutée à une solution de 309 μl d'hexaméthylidisilazane dans 6 ml de tétrahydrofuranne, à la température ambiante, et le mélange est ensuite agité pendant 30 minutes. Une solution de 250 mg de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle dans 5 ml de tétrahydrofuranne est ajoutée à la solution résultante, après refroidissement de celle-ci à -78°C . La solution est agitée pendant 5 minutes et 73 μl de disulfure de carbone lui sont ensuite ajoutés, après quoi le mélange est agité pendant 20 minutes. A la solution résultante, on ajoute 120 μl de chlorure d'acétyle, puis on agite pendant 1 heure. Après addition de 250 μl d'acide acétique, le mélange réactionnel est dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse de chlorure de sodium. Le mélange est séché sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant est chassé par distillation sous pression réduite. Le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne de gel de silice (éluant: mélange 10:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 303 mg du produit désiré, sous forme de cristaux.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
1780, 1740, 1700.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 5 2,10 (3H, singulet);
 2,21 (3H, singulet);
 2,37 (3H, singulet);
 3,12 (1H, double doublet, $J=16,6$ et $3,5$ Hz);
 3,50 (1H, double doublet, $J=16,5$ et 5 Hz);
 5,37 (2H, singulet);
10 5,44 (1H, double doublet, $J=5$ et $3,5$ Hz);
 7,61; 8,29 (4H, A_2B_2 , $J=9$ Hz).

(b) 2-Thioxopéname-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
(Composé No. 2)

15 En suivant le processus de l'exemple 1 (b), une
solution de tétrachlorure de carbone contenant une quan-
tité équimolaire de chlore est ajoutée à une solution de
144 mg (0,306 millimole) de 2-bis-(acétylthio)-méthylidène
7-2-(4-méthylthio)-2-azétidinon-1-yl)-acétate de p-
nitrobenzyle dans 2 ml de chlorure de méthylène, pour
20 donner du 2-bis-(acétylthio)-méthylidène 7-2-(4-chloro-
2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle. Ce dérivé
4-chloroazétidinone brut est dissous dans 3 ml de chloru-
re de méthylène et 43 μl de triéthylamine; ensuite, 135
25 μl d'une solution de méthylamine (solution méthanolique
à 30%) lui sont ajoutés, après quoi le mélange est agité
pendant 15 minutes. Le solvant est chassé par distillation
sous pression réduite. Le résidu est purifié par chroma-
tographie en colonne (éluant: acétate d'éthyle), ce qui
donne 60 mg du composé recherché.

30 Exemple 5

(a) 2-(4-Oxo-1,3-dithiétan-2-ylidène)-2- $\sqrt{3}$ -(1-t-butyl-
diméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-
1-yl)acétate de p-nitrobenzyle

35 En suivant le processus de l'exemple 1 (a), on
obtient 76 mg du produit désiré à partir de 100 mg (0,213
millimole) de $\sqrt{3}$ -(1-t-butyl)diméthylsilyloxyéthyl)-4-mé-

thylthio-2-azétidinon-1-yl]acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) λ_{max} cm^{-1} :
1758, 1730, 1700.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 5 0,04 (6H, singulet);
 0,82 (9H, singulet);
 1,23 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
 2,07 (3H, singulet);
 3,22 (1H, double doublet, $J=4,5$ et $2,0$ Hz);
10 4,29 (1H, multiplet);
 5,36 (1H, doublet, $J=2,0$ Hz);
 5,25; 5,53 (2H, AB- quartet, $J=12,9$ Hz);
 7,66; 8,35 (4H, A_2B_2 , $J=8,7$ Hz).

(b) 6-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-thioxopéname-3-
15 carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 11)

En suivant le processus de l'exemple 3, on obtient
46 mg du composé désiré, à partir de 76 mg de 2-(4-oxo-
1,3-dithiétan-2-ylidène)-2-[3-(1-t-butyldiméthylsilylo-
xyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl]acétate de p-ni-
trobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 25 0,12 (6H, singulet);
 0,85 (9H, singulet);
 1,36 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
 3,83 (1H, double doublet, $J=10$ et 4 Hz);
 environ 4,2 (1H, multiplet);
 5,22 (3H, singulet);
 5,91 (1H, doublet, $J=4$ Hz);
 7,40; 8,10 (4H, A_2B_2 , $J=8,5$ Hz).

30 Exemple 6

(a) 2-(3,3-diméthyl-2,4-dioxo-1,3-dithian-2-ylidène)-2-
(4-méthylthio)-2-azétidinon-1-yl]acétate de p-nitro-
benzyle

35 A une solution de 619 μl d'hexaméthylidisilazane dans
10 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute, à la température

ambiante, une solution de butyllithium dans l'hexane (2,08 ml; 163 millimoles/ml) et on agite la solution résultante pendant 30 minutes. La solution est ensuite refroidie à -78°C et une solution de 500 mg de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle dans 10 ml de tétrahydrofurane lui est ajoutée. Après agitation de la solution pendant 20 minutes, on lui ajoute 324 mg de dichlorure d'acide 2,2-diméthylmalonique, et on agite la solution à -78°C pendant 1 heure. On ajoute ensuite 1,5 ml d'acide acétique au mélange réactionnel qui est ensuite successivement lavé avec de l'eau et avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, puis séché sur du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne (éluant: mélange 2:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 338 mg du composé désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :
1782, 1715.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :

20 1,52 (3H, singulet);
 1,61 (3H, singulet);
 2,13 (3H, singulet);
 3,12 (1H, double doublet, J=2,0 et 15,0 Hz);
 3,37 (1H, double doublet, J=4,0 et 15,0 Hz);
25 5,28 (1H, double doublet, J=2,0 et 4,0 Hz);
 5,34 (2H, singulet);
 7,54; 8,21 (4H, A_2B_2 , J=9,0 Hz).

(b) 2-Thioxopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 2)

30 En suivant la méthode de l'exemple 4 (b), une solution contenant une quantité équimolaire de chlore dans du tétrachlorure de carbone est ajoutée à une solution de 150 mg de 2-(3,3-diméthyl-2,4-dioxo-1,3-dithian-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle dans 3 ml de chlorure de méthylène, ce qui don-

35

ne le 2-(3,3-diméthyl-2,4-dioxo-1,3-dithian-2-ylidène)-2-(4-chloro-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle. Ce dérive 4-chloroazétidinone brut est dissous dans 2 ml de chlorure de méthylène et 47 μ l de triéthylène, à la suite de quoi on ajoute à la masse une solution à 30% de méthylamine dans le méthanol (98 μ l), en refroidissant avec de la glace, puis on agite le mélange pendant 15 minutes. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne (éluant:acétate d'éthyle), ce qui donne 60 mg du composé désiré, qui présente les mêmes propriétés que le produit de l'exemple 3.

Exemple 7

(a) 2-(1,5-Dioxo-1,5-dihydro-2,4-benzo[e]dithiépín-3-ylidène-2-[3-(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl]acétate de p-nitrobenzyle

En suivant les processus de l'exemple 6 (a), on fait réagir 2,24 g de [3-(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl]acétate de p-nitrobenzyle, 1,99 ml d'hexaméthylidisilazane, 5,82 ml d'une solution de butyllithium dans l'hexane, 427 μ l de disulfure de carbone et 750 μ l de chlorure de phtaloyle, et on purifie le mélange réactionnel par chromatographie en colonne de gel de silice (éluant:chlorure de méthylène), ce qui donne 3,02 g du composé désiré.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

0,05 (6H, singulet);
 0,85 (9H, singulet);
 1,24 (3H, doublet, J=6,0 Hz);
 2,17 (3H, singulet);
 3,22 (1H, double doublet, J:2,5 et 4,0 Hz);
 4,0 - 4,5 (1H, multiplet);
 5,18 (1H, doublet, J=2,5 Hz);
 5,28; 5,47 (2H, AB-quadruplet, J=13 Hz);
 7,5 - 8,4 (8H, multiplet).

(b) (5S,6S)-6-[1-(R) -t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-
2-thioxopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
(Composé No. 11)

5 3,0 g de 2-(1,5-dioxo-1,5-dihydro-2,4-benzo[e]-
dithiépín-3-ylidène)-2-3-(1-t-butyldiméthylsilyloxyé-
thyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl7acétate de p-ni-
trobenzyle sont chlorés avec une quantité équimolaire
de chlore, d'une manière similaire à celle décrite dans
l'exemple 6 (b) et le produit est ensuite dissous dans
10 120 ml d'éther diéthylique. On ajoute ensuite au mé-
lange réactionnel de l'ammoniac dissous de l'éther dié-
thylique, pendant 10 minutes, tout en refroidissant avec
de la glace. L'éther est chassé par distillation et le
résidu est soumis à une extraction avec de l'acétate
15 d'éthyle. L'extrait est lavé avec une solution aqueuse
saturée de chlorure de sodium et le solvant est chassé
par distillation. Le résidu est purifié par chromato-
graphie dans une colonne courte (éluant:acétate d'éthyle),
ce qui donne 1,87 g du composé désiré.

20 Exemple 8

(5S, 6S)-6-7-(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl7-2-(1-
carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
(isomères A et B du composé No. 73)

25 On ajoute 36,9 mg de triéthylamine et 165mg de
2-iodopropionamide à une solution de 165 mg de 6-(1-t-
butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-thioxopénème-3-carboxylate
de p-nitrobenzyle, préparé comme décrit dans l'exemple
5 (b), dans 3 ml de chlorure de méthylène. Le mélange
résultant est agité à la température ambiante pendant
30 6 heures et laissé ensuite au repos pendant environ
6 heures. Le mélange réactionnel est lavé avec de l'eau
et séché. Le solvant est chassé par distillation et le
résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice
(éluant:mélange 1:1 en volume de benzène et d'acétate
35 d'éthyle), ce qui donne le composé désiré (isomère A:31
mg; isomère B: 32 mg).

Isomère A

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) λ_{max} cm^{-1} :
3520, 3400, 1782, 1688.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 5 0,12 (6H, singulet);
 0,84 (9H, singulet);
 1,33 (3H, doublet, $J=5,8$ Hz);
 1,54 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz);
 3,75 (1H, double doublet, $J=10,0$ et $4,0$ Hz);
10 3,82 (1H, quartet, $J=6,5$ Hz);
 3,98 - 4,47 (1H, multiplet);
 5,11; 5,37 (2H, AB-quartet, $J=14,4$ Hz);
 5,63 (1H, doublet, $J=4,0$ Hz);
 6,05 (2H, large singulet);
15 7,53 ; 8,15 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

Isomère B

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) λ_{max} cm^{-1} :
3520, 3400, 1782, 1688.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 20 0,13 (6H, singulet);
 0,84 (9H, singulet);
 1,36 (3H, doublet, $J=5,5$ Hz);
 1,54 (3H, doublet, $J=7,0$ Hz);
 3,74 (1H, double doublet, $J=10,0$ et $4,0$ Hz);
25 3,77 (1H, quartet, $J=7,0$ Hz);
 3,98 - 4,48 (1H, multiplet);
 5,09; 5,35 (2H, AB-quartet, $J=14,4$ Hz);
 5,60 (1H, doublet, $J=4,0$ Hz);
 6,24 (2H, large singulet);
30 7,53; 8,13 (4H, A_2B_2 , $J=9,3$ Hz).

Exemple 9

(5R, 6S)-6- β -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
(Composé No. 73)

35 Isomère A

On dissout 51 mg de l'isomère A du (5S, 6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-t-butylldiméthylsilyloxyéthyl-7-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 5 ml de xylène et on ajoute à la solution 2,5 mg d'hydroquinone. Le mélange est agité sur un bain d'huile à 140°C, dans un courant d'azote gazeux, pendant 1 heure. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant:mélange 1:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne le composé désiré avec de la substance de départ n'ayant pas réagi. La substance de départ récupérée est à nouveau chauffée pour donner davantage du composé recherché. Le rendement total est de 36 mg.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :
3520, 3400, 1785, 1685.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:
0,03 (3H, singulet);
0,08 (3H, singulet);
0,78 (9H, singulet);
1,15 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
1,52 (3H, doublet, $J=7,0$ Hz);
3,71 (1H, double doublet, $J=4,0$ et 1,8 Hz);
3,85 (1H, quartet, $J=7,0$ Hz);
4,0 - 4,4 (1H, multiplet);
5,16; 5,38 (2H, AB-quartet, $J=13,5$ Hz);
5,64 (1H, doublet, $J=1,8$ Hz);
6,40 (2H, large singulet);
7,62; 8,20 (4H, A_2B_2 , $J=8,7$ Hz).

Isomère B

On chauffe 60 mg de l'isomère B du (5S, 6S)- $\sqrt{1}$ -(R)-t-butylldiméthylsilyloxyéthyl)-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans du xylène, dans les mêmes conditions que celles utilisées pour la préparation de l'isomère A, ce qui donne 39 mg du composé désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) λ_{max} cm^{-1} :
3520, 3400, 1785, 1685.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 5
0,04 (3H, singulet);
0,07 (3H, singulet);
0,83 (9H, singulet);
1,22 (3H, doublet, $J=5,8$ Hz);
1,60 (3H, doublet, $J=7,2$ Hz);
3,78 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $1,8$ Hz);
10 3,92 (1H, quartet, $J=7,2$ Hz);
4,1 - 4,5 (1H, multiplet);
5,25 - 5,47 (2H, AB-quartet, $J=13,8$ Hz);
5,73 (1H, doublet, $J=1,8$ Hz);
6,44 (2H, large singulet);
15 7,73; 8,33 (4H, A_2B_2 , $J=8,1$ Hz).

Exemple 10

(5R, 6S)-6- β -(R)-Hydroxyéthyl-7-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 77)

20 Isomère A

On ajoute 38,9 g d'acide acétique et 102 mg de fluorure de tétrabutylammonium à une solution de 35 mg de l'isomère A du (5R, 6S)-6- β -(R)-t-butyl diméthylsilyloxyéthyl-7-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 1 ml de tétrahydrofurane. Le mélange est laissé au repos à la température ambiante pendant 2 jours. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle et lavé successivement avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, une solution aqueuse à 5% en poids/volume de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le solvant est chassé par distillation et le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (éluant:mélange 10:1 en volume de chloroforme et de méthanol), ce qui donne 20 mg du composé désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) λ_{max} cm^{-1} :
3420, 1780, 1673, 1655.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm:

- 5 1,20 (3H, doublet, $J=5,0$ Hz);
 1,48 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz);
 3,63 - 4,43 (3H, multiplet);
 5,22; 5,40 (2H, AB-quartet, $J=14,1$ Hz);
 5,70 (1H, doublet, $J=1,5$ Hz);
10 7,03 - 7,25 (2H, large singulet);
 7,68; 8,15 (4H, A_2B_2 , $J=8,7$ Hz).

Isomère B

- On traite 38 mg de l'isomère B du (5R, 6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-
t-butylldiméthylsilyloxyéthyl7-2-(1-carbamoyléthylthio)pénè-
15 me-3-carboxylate de p-nitrobenzyle de la même manière que
l'isomère A ci-dessus, pour obtenir 20 mg du composé désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) λ_{max} cm^{-1} :
3430, 1788, 1685, 1655.

- 20 Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm:

- 1,25 (3H, doublet, $J=5,5$ Hz);
 1,58 (3H, doublet, $J=7,5$ Hz);
 3,62 - 4,30 (3H, multiplet);
 5,24; 5,45 (2H, AB-quartet, $J=13,8$ Hz);
25 5,78 (1H, doublet, $J=1,5$ Hz);
 7,06 - 7,38 (2H, large singulet);
 7,75; 8,21 (2H, A_2B_2 , $J=8,70$ Hz).

Exemple 11

- 30 (5R, 6S)-2-(1-Carbamoyléthylthio)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-hydroxyéthyl7-
pénème-3-carboxylate de sodium(sel de sodium du composé
No. 65)

Isomère A

On dissout 20 mg de l'isomère A du (5R, 6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-hydroxyéthyl7-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carbo-

5 xylate de p-nitrobenzyle dans un mélange de 4 ml de tétra-
 hydrofuranne et d'une solution tampon de phosphate (pH
 de 7,10; 4 ml). On met en suspension, dans la solution
 ci-dessus, 38 mg d'un catalyseur constitué par du palla-
 10 dium sur du charbon de bois (à 10% en poids/poids de palla-
 dium). La suspension est maintenue au contact d'hydrogène
 gazeux pendant 1,5 heures. Lorsque la réaction est termi-
 née, on filtre le mélange réactionnel en utilisant un
 adjuvant de filtration Celite (dénomination commerciale),
 10 sous pression réduite, pour éliminer le catalyseur. Le
 filtrat est extrait et lavé avec de l'acétate d'éthyle;
 la phase organique est jetée et l'eau de la phase aqueuse
 est éliminée par distillation, ce qui donne environ 1 ml
 d'un mélange qui est ensuite purifié par chromatographie
 15 à travers la résine Diaion HP-20AG (produit de Mitsubishi
 Chemical Industries, Co.; particules de 0,074 mm à 0,149
 mm), de manière à obtenir 10 mg du composé désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\lambda_{\max}$ cm^{-1} :
 3400, 1760, 1670, 1585.

20 Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:

1,30 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
 1,51 (3H, doublet, $J=7,0$ Hz);
 3,93 (1H, double doublet, $J=6,0$ et $1,5$ Hz);
 4,02 (1H, quartet, $J=7,0$ Hz);
 25 4,15 - 4,4 (1H, multiplet);
 5,68 (1H, doublet, $J=1,5$ Hz).

Isomère B

30 On traite 20 mg de l'isomère B du (5R, 6S)-6-7-(R)-
 hydroxyéthyl-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate
 de p-nitrobenzyle de la même manière que l'isomère A ci-
 dessus pour obtenir 10 mg du composé désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\lambda_{\max}$ cm^{-1} :
 3400, 1760, 1670, 1585.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:

35 1,29 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);

- 1,54 (3H, doublet, $J=7,0$ Hz);
 3,91 (1H, double doublet, $J=6,0$ et $1,5$ Hz);
 4,01 (1H, quartet, $J=7,0$ Hz);
 4,15 - 4,40 (1H, multiplet);
 5,69 (1H, doublet, $J=1,5$ Hz).

Exemple 12

Hydrate de 2-(3,3,3,-trifluoro-2-oxopropylthio)pénème-3-carboxylate de méthyle (composé No. 21)

- On ajoute 59,7 mg de chlorure de sulfuryle (35,8 μ l; 0,442 millimole) à une solution de 166 mg (0,442 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-trifluorométhyl-4-hydroxy-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de méthyle dans 3 ml de chlorure de méthylène à la température ambiante, sous agitation. Après cette addition, la solution est agitée pendant 3 minutes et le solvant est ensuite chassé par distillation pour obtenir, à l'état brut, le 2-(4-chloro-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-trifluorométhyl-4-hydroxy-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de méthyle. Ce composé 4-chloroazétidinone est dissous dans 3 ml de chlorure de méthylène, sans purification, et 185 μ l de triéthylamine lui sont ajoutés, après quoi le mélange est agité à la température ambiante pendant 2 heures. Le solvant est chassé du mélange réactionnel par distillation sous pression réduite. Le résidu résultant est dissous dans de l'acétate d'éthyle et lavé avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, puis séché sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie en couche mince (éluant:mélange 3:2 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 63 mg du produit désiré, sous forme de cristaux.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\lambda_{\max}$ cm^{-1} :
 1576, 1770, 3330.

- Spectre de résonance magnétique nucléaire ($\text{CD}_3.\text{CO}.\text{CD}_3$)
 δ ppm:

- 5 3,49 (2H, singulet);
 3,48 (1H, double doublet, J=17 et 2 Hz);
 3,94 (1H, double doublet, J=17 et 4 Hz);
 5,83 (1H, double doublet, J=4 et 2 Hz);
 6,43 (2H, large singulet);

Exemple 13

Hvdrate de 2-(3,3,3-trifluoro-2-oxopropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (composé No. 78)

- 10 En suivant le processus de l'exemple 12, on obtient le produit désiré, sous forme de cristaux, à partir du 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-trifluorométhyl-4-hydroxy-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($\text{CD}_3\cdot\text{CO}\cdot\text{CD}_3$)

- 15 δ ppm :

- 3,44 (2H, singulet);
 3,46 (1H, double doublet, J=17 et 2 Hz);
 3,90 (1H, double doublet, J=17 et 4 Hz);
 5,50 (2H, AB-quartet, J=14 Hz);
 20 5,79 (1H, double doublet, J=4 et 2 Hz);
 6,48 (2H, large singulet);
 7,75; 8,26 (4H, A_2B_2 , J=9 Hz).

Exemple 14

2-(2-Oxo-propylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
 25 (Composé No. 79)

En suivant le processus de l'exemple 12, on obtient le produit désiré, sous forme de cristaux, à partir du 2-(4-hydroxy-4-méthyl-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle.

- 30 Spectre de masse m/e: 394 (M^+).

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

1805, 1720, 1700.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (sulfoxyde de diméthyle hexadeutéré) δ ppm:

- 2,12 (3H, singulet);
 3,41 (1H, double doublet, $J=16,0$ et $2,0$ Hz);
 3,75 (1H, double doublet, $J=16,0$ et $4,0$ Hz);
 4,04 (2H, singulet);
 5,26 (2H, large singulet);
 5,66 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,59; 8,14 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

Exemple 15

10 2-Phénacylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
 (Composé No. 23)

En suivant le processus de l'exemple 12, on obtient le produit désiré à partir du 2-(4-hydroxy-4-phényl-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle.

- 15 Spectre d'absorption infrarouge ($CHCl_3$) ν_{max} cm^{-1} :
 1805, 1715, 1695.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$) δ ppm:

- 20 3,53 (1H, double doublet, $J=15,3$ et $2,0$ Hz);
 3,83 (1H, double doublet, $J=15,3$ et $4,0$ Hz);
 4,52 (2H, large singulet);
 5,39 (2H, doublet);
 5,76 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,45 - 8,40 (9H, multiplet).

Exemple 16

25 2-Carbamoylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
 (Composé No. 80)

- On ajoute 28,5 mg (0,211 millimole) de chlorure de sulfuryle à une solution de 90 mg (0,211 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle dans 2 ml de chlorure de méthylène, en refroidissant avec de la glace et en agitant. Lorsque l'addition est terminée, la solution est agitée pendant 10 minutes et le solvant est ensuite chassé par distillation à $0^\circ C$, ce qui donne le composé 4-chloroazétidinone brut. Ce produit est dissous dans 2 ml de
- 35

chlorure de méthylène, sans purification, et une solution contenant un excès molaire d'ammoniac dans du chlorure de méthylène lui est ajoutée à 0°C. La solution est agitée à cette température pendant 1 heure. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie en colonne (éluant:acétate d'éthyle), ce qui donne 17 mg du produit désiré, sous forme de cristaux.

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

3370, 3180, 1785, 1685, 1670.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

3,63 (1H, double doublet, $J=14,4$ et 20 Hz);
 3,93 (2H, singulet);
 3,98 (1H, double doublet, $J=14,4$ et 3,5 Hz);
 5,40; 5,26 (2H, AB-quartet, $J=14,1$ Hz);
 5,92 (1H, double doublet, $J=3,5$ et 2,0 Hz);
 7,28 (2H, large singulet);
 7,86; 8,34 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

Exemple 17

2-(N-Méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 81)

On ajoute une solution de 0,234 millimole de chlore dans du tétrachlorure de carbone à une solution de 100 mg (0,234 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle dans 1,5 ml de chlorure de méthylène, tout en refroidissant avec de la glace et en agitant. Lorsque cette addition est terminée, la solution est agitée pendant 5 minutes et le solvant est ensuite chassé par distillation à 0°C, ce qui donne le composé 4-chloroazétidinone brut. Ce produit, sans purification, est dissous dans 1,5 ml de chlorure de méthylène, à 0°C, et une solution de méthylamine dans du méthanol (correspondant à 0,468 millimole) lui est ajoutée. Après agi-

Après agitation à cette température pendant 1 heure, la solution est lavée avec de l'eau et séchée sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est ensuite chassé par distillation sous pression réduite. Le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne (éluant:acétate de méthyle), ce qui donne 18 mg du produit désiré.

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

3300, 1775, 1678, 1640.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

2,77 (3H, doublet, $J=5,0$ Hz);
 3,65 (1H, double doublet, $J=16,2$ et $2,0$ Hz);
 4,04 (1H, double doublet, $J=16,2$ et $4,0$ Hz);
 3,93 (2H, singulet);
 5,42; 5,60 (2H, AB-quartet, $J=14,4$ Hz);
 5,96 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,91; 8,40 (4H, A_2B_2 , $J=8,7$ Hz).

Exemple 18

2-(1-Carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères (Composé No. 82)

En suivant le processus de l'exemple 17, on obtient le composé 4-chloroazétidinone correspondant à partir de 80 mg (0,182 millimole) de 2-(5-méthyl-4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle. Le produit est ensuite mis à réagir avec un excès d'ammoniac pour donner le produit désiré (isomère A: 15 mg; isomère B : 18 mg).

Isomère A

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

3420, 3180, 1777, 1670, 1650.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

1,57 (3H, doublet, $J=7,0$ Hz);
 3,51 (1H, double doublet, $J=15,9$ et $2,0$ Hz);

- 5 3,92 (1H, double doublet, $J=15,9$ et $4,0$ Hz);
 4,10 (1H, quartet, $J=7,0$ Hz);
 5,31; 5,48 (2H, AB-quartet, $J=15,3$ Hz);
 5,88 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,24 (2H, large singulet);
 7,81; 8,28 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

Isomère B

- 10 Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
 3420, 3200, 1760, 1685, 1665, 1653.
- 15 Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :
 1,52 (3H, doublet, $J=7,0$ Hz);
 3,59 (1H, double doublet, $J=16,5$ et $2,0$ Hz);
 3,98 (1H, double doublet, $J=16,5$ et $4,0$ Hz);
 4,13 (1H, quartet, $J=7,0$ Hz);
 5,36; 5,54 (2H, AB-quartet, $J=14,4$ Hz);
 5,93 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,35 (2H, large singulet);
 7,91; 8,40 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

20 Exemple 19

2-(1-N-Méthylcarbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères (Composé No.83)

- 25 En suivant le processus de l'exemple 18, mais en remplaçant l'ammoniac par la méthylamine, on obtient le produit désiré (isomère A: 13 mg, isomère B : 19 mg) à partir de 80 mg (0,182 millimole) de 2-(5-méthyl-4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle.

Isomère A

- 30 Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
 3430, 1792, 1670, 1655.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

1,53 (3H, doublet, $J=7,0$ Hz);

- 2,70 (3H, doublet, $J=5,0$ Hz);
 3,58 (1H, double doublet, $J=16,5$ et $2,0$ Hz);
 3,97 (1H, double doublet, $J=16,5$ et $4,0$ Hz);
 4,08 (1H, quartet, $J=7,0$ Hz);
 5 5,35; 5,50 (2H, AB-quartet, $J=13,8$ Hz);
 5,91 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,83; 8,31 (4H, A_2B_2 , $J=9,3$ Hz);
 10,0 (1H, large singulet).

Isomère B

- 10 Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
 3300, 1783, 1680, 1645.
- Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :
- 15 1,50 (3H, doublet, $J=7,0$ Hz);
 2,68 (3H, doublet, $J=5,0$ Hz);
 3,36 (1H, double doublet, $J=15,6$ et $2,0$ Hz);
 3,96 (1H, double doublet, $J=15,6$ et $4,0$ Hz);
 4,07 (1H, quartet, $J=7,0$ Hz);
 5,36; 5,52 (2H, AB-quartet, $J=15,6$ Hz);
 20 5,88 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,84; 8,31 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

Exemple 20

2-(N,N-Diéthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 84)

- 25 En suivant le processus de l'exemple 16, mais en remplaçant l'ammoniac par la diéthylamine, on obtient 17 mg du produit désiré à partir de 46,6 mg (0,109 millimole) de 2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle.
- 30 Spectre de masse m/e : 451 (M^+).
- Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
 1795, 1693, 1640.
- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :
 0,92 - 1,32 (6H, multiplet);

2,94 - 3,68 (6H, multiplet);
 3,78 (2H, singulet),
 5,14; 5,33 (2H, AB-quartet, $J=13,8$ Hz);
 5,60 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,56; 8,14 (4H, A_2B_2 , $J=9,3$ Hz).

Exemple 21

2-[N-(2-Hydroxyéthyl)carbamoylméthylthio]pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 85)

En suivant le processus de l'exemple 17, mais en remplaçant la méthylamine par de l'éthanolamine, on obtient 56 mg du produit désiré à partir de 110 mg (0,258 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.

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

3380 (large), 3280, 1780, 1670, 1635.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

3,04 - 3,60 (4H, multiplet);
 3,86 (2H, singulet);
 3,55 (1H, double doublet, $J=15,6$ et $2,0$ Hz);
 3,90 (1H, double doublet, $J=15,6$ et $3,5$ Hz);
 4,55 (1H, large singulet);
 5,26; 5,42 (2H, AB-quartet, $J=13,5$ Hz);
 5,78 (1H, double doublet, $J=3,5$ et $2,0$ Hz);
 7,72; 8,19 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz);
 8,16 (1H, large singulet).

Exemple 22

2-(N-p-Nitrobenzyloxy-carbonyleméthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 86)

En suivant le processus de l'exemple 17, mais en remplaçant la méthylamine par du glycinate de p-nitrobenzyle, on obtient 89 mg du produit désiré à partir de 110 mg (0,258 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.

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

3375, 1785, 1730, 1670, 1653.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

- 5 3,52 (1H, double doublet, $J=13,5$ et $2,0$ Hz);
 3,98 (1H, double doublet, $J=13,5$ et $4,0$ Hz);
 4,01 (2H, singulet);
 4,17 (2H, doublet, $J=5,5$ Hz);
 5,41 (2H, singulet);
 10 5,56; 5,38 (2H, AB-quartet, $J=14,1$ Hz);
 5,90 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,81; 8,38 (4H, A_2B_2 , $J=8,7$ Hz);
 7,90; 8,38 (4H, A_2B_2 , $J=9,3$ Hz);
 8,85 (1H, multiplet).

15 Exemple 23

2-(2-Morpholino-2-oxoéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No.87)

- 20 En suivant le processus de l'exemple 16, mais en remplaçant l'ammoniac par de la morpholine, on obtient 27 mg du produit désiré à partir de 93,4 mg (0,219 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre de masse m/e : 465 (M^+).

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

- 25 1785, 1675, 1635.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

- 30 3,28 - 3,94 (10H, multiplet);
 4,24 (2H, singulet);
 5,35; 5,49 (2H, AB-quartet, $J=14,1$ Hz);
 5,87 (1H, double doublet, $J=4,5$ et $2,5$ Hz);
 7,81; 8,28 (4H, A_2B_2 , $J=9,3$ Hz).

Exemple 24

2- $\sqrt{2}$ -(4-p-Nitrobenzyloxycarbonyl-1-pipérazinyl)-2-oxoéthyl-

thio7pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 37)

En suivant le processus de l'exemple 16, mais en remplaçant l'ammoniac par de la N-(p-nitrobenzyloxy-carbo-nyl)pipérazine, on obtient 72 mg du produit désiré, à partir de 131 mg (0,307 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azé-
 5 tidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.

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

1790, 1720 (palier), 1695, 1648.

10 Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

3,34 - 3,83 (2H, multiplet);

3,60 (8H, large singulet);

3,97 (2H, singulet);

5,10 - 5,66 (4H, AB-quartet);

15 5,78 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);

7,61; 8,30 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz);

7,71; 8,30 (4H, A_2B_2 , $J=8,4$ Hz).

Exemple 252-Hydrazinocarbonylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 88)

En suivant le processus de l'exemple 17, mais en remplaçant la méthylamine par une solution d'hydrazine dans le méthanol, on obtient 20 mg du produit désiré, à partir de 100 mg (0,234 millimole) de 2-(4-méthylthio-
 25 2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) λ_{max} cm^{-1} :

3470, 3320 (large), 1785, 1675, 1650.

30 Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeuté) δ ppm :

3,46 (1H, double doublet, $J=17,1$ et $2,0$ Hz);

3,95 (1H, double doublet, $J=17,1$ et $4,0$ Hz);

3,79 (2H, singulet);

4,50 (2H, large singulet);

5,25; 5,42 (2H, AB-quartet, $J=13,5$ Hz);
 5,78 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 7,74; 8,23 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz);
 10,32 (1H, large singulet).

5 Exemple 26

2-(N-Hydroxycarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de
p-nitrobenzyle (Composé No. 89)

10 En suivant le processus de l'exemple 17, mais en remplaçant la méthylamine par une solution d'hydroxylamine dans du méthanol, on obtient 41 mg du produit désiré, à partir de 200 mg (0,468 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.

15 Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
 3440, 3250, 1780, 1670, 1637.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeuté) δ ppm :

20 3,10 - 4,14 (4H, multiplet);
 5,25; 5,41 (2H, AB-quartet, $J=14,7$ Hz);
 5,77 (1H, double doublet);
 7,72; 8,24 (4H, A_2B_2 , $J=11,7$ Hz);
 9,30 (1H, large singulet);
 10,84 (1H, large singulet).

Exemple 27

25 2-(N-Méthoxycarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de
p-nitrobenzyle (Composé No. 90)

30 En suivant le processus de l'exemple 17, mais en remplaçant la méthylamine par une solution de O-méthylhydroxylamine dans du méthanol, on obtient 44 mg du produit désiré, à partir de 110 mg (0,258 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre de masse m/e : 425 (M^+).

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

3380, 1795, 1695, 1640.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

- 5 3,53 (1H, double doublet, $J=16,8$ et $2,0$ Hz);
 3,72 (3H, singulet);
 3,85 (2H, multiplet);
 3,91 (1H, double doublet, $J=16,8$ et $4,0$ Hz);
 5,38; 5,56 (2H, AB-quartet, $J=13,2$ Hz);
 5,90 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 10 7,80; 8,28 (4H, A_2B_2 , $J=7,5$ Hz);
 8,85 (1H, large singulet).

Exemple 28

2-(2-Carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. ⁹¹)

- 15 En suivant le processus de l'exemple 16, on fait réagir 91 mg (0,207 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithian-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle avec un excès d'ammoniac, pour obtenir 15 mg du produit désiré.

- 20 Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\lambda_{\max}$ cm^{-1} :
 3370, 3180, 1795, 1688, 1650.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

- 25 3,10 - 4,15 (6H, multiplet);
 5,92 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
 5,27; 5,51 (2H, AB-quartet, $J=13,8$ Hz);
 7,00 (2H; large singulet);
 7,84; 8,33 (4H, A_2B_2 , $J=8,7$ Hz).

Exemple 29

- 30 2-(p-Nitrobenzyloxycarbonylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. ⁹²)

En suivant le processus de l'exemple 17, on fait réagir 150 mg (0,234 millimole) de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de

p-nitrobenzyle avec du chlore, pour obtenir le composé 4-chloroazétidinone brut. Ce composé est dissous dans 1,5 ml de chlorure de méthylène. On ajoute à la solution, en refroidissant avec de la glace, 35,8 mg (0,234 millimole) d'alcool p-nitrobenzylique et 35,4 mg (0,351 millimole) de triéthylamine, après quoi on agite le mélange pendant 1,5 heure. Lorsque la réaction est terminée, le mélange réactionnel est lavé successivement avec de l'eau et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Il est ensuite séché sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu est purifié par chromatographie en colonne (éluant: mélange 4:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 25 mg du produit désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) λ_{max} cm^{-1} :
1788, 1740, 1690.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

3,80 (2H, singulet);
3,49 (1H, double doublet, $J=16,5$ et $2,0$ Hz);
3,81 (1H, double doublet, $J=16,5$ et $4,0$ Hz);
5,29 (2H, singulet);
5,23; 5,43 (2H, AB-quartet, $J=13,8$ Hz);
5,70 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $2,0$ Hz);
7,54; 8,22 (4H, A_2B_2 , $J=9,6$ Hz).

Exemple 30

(5S, 6S)-6- β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-chloro-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle (Composé No.93)

Tout le 2- β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-chloro-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle obtenu dans la Préparation 21 est dissous dans 3 ml de chlorure de méthylène. On ajoute à la solution, une solution à 30% de méthylamine dans le méthanol (27 μl) et une solution de 28 μl de

triéthylamine dans 0,5 ml de chlorure de méthylène, tout en refroidissant avec de la glace, après quoi on agite le mélange à cette température pendant 20 minutes. Après élimination du solvant par distillation sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle au résidu. La solution résultante est lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur du sulfate de magnésium. Après élimination du solvant par distillation, le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne à travers un gel de silice. On obtient ainsi 104 mg du produit désiré à partir de fractions éluées avec un mélange 4:1 en volume de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle.

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

3300, 1785, 1700, 1680.

Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ):

261 (16150), 336 (10480).

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

0,09 (6H, singulet);
 0,80 (9H, singulet);
 1,36 (3H, doublet, $J=5,8$ Hz);
 2,80 (3H, doublet, $J=5,0$ Hz);
 3,70 (2H, singulet);
 3,88 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $10,5$ Hz);
 4,1 - 4,6 (1H, multiplet);
 5,19; 5,49 (2H, AB-quartet, $J=14,5$ Hz);
 5,73 (1H, doublet, $J=4,0$ Hz);
 6,72 (1H, large singulet);
 7,64; 8,25 (4H, A_2B_2 , $J=8,2$ Hz).

Exemple 31

(5R, 6S)-6- β -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-(N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 93)

On dissout du (5S, 6S)-6- β -(R)-t-butyldiméthyl-

silyloxyéthyl-7-2-(N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans du xylène (30 ml), et on ajoute à la solution 14 mg d'hydroquinone. Le mélange est ensuite chauffé sur un bain d'huile à 125°C, sous un courant d'azote, pendant 4 heures. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne à travers un gel de silice. On obtient 54 mg du produit désiré à partir de fractions éluées avec un mélange 1:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle. On récupère aussi 25 mg du composé (5S, 6S)-6-7-(R)-7 initial.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl₃) δ ppm:

0,03 (3H, singulet);
 0,06 (3H, singulet);
 0,08 (9H, singulet);
 1,19 (3H, doublet, J=6,0 Hz);
 2,78 (3H, doublet, J=5,0 Hz);
 3,57 (2H, singulet);
 3,65 (1H, double doublet, J=1,8 et 4,2 Hz);
 3,8 - 4,4 (1H, multiplet);
 5,10; 5,33 (2H, AB-quartet, J=14,0 Hz);
 5,58 (1H, doublet, J=1,8 Hz);
 6,52 (1H, large singulet);
 7,50; 8,08 (4H, A₂B₂, J=9,0 Hz).

Exemple 32

(5R, 6S)-6-7-(R)-Hydroxyéthyl-7-2-(N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No.94)

On ajoute 60 μ l d'acide acétique et 158 mg de fluorure de tétrabutylammonium à une solution de 54 mg de (5R, 6S)-6-7-(R)-t-butylldiméthylsilyloxyéthyl-7-2-(N-méthylcarbamoyl-méthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 1,5 ml de tétrahydrofuranne, après quoi on agite le mélange à la température ambiante pendant 52 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec une solution aqueuse saturée de

chlorure de sodium, une solution aqueuse à 5% en poids/
volume de bicarbonate de sodium et une solution aqueuse
saturée de chlorure de sodium. Le solvant est chassé par
distillation, ce qui donne 39 mg du produit désiré, sous
forme de cristaux.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylforma-
mide heptadeudéré) δ ppm:

1,26 (3H, doublet, $J=5,8$ Hz);
2,69 (3H, doublet, $J=5,0$ Hz);
3,43 (1H, large singulet);
3,83 (1H, double doublet, $J=1,8$ et $5,0$ Hz);
3,84 (2H, singulet);
3,6 - 4,2 (1H, multiplet);
5,30 (1H, large singulet);
5,32; 5,50 (2H, AB-quartet, $J=14,0$ Hz);
5,80 (1H, doublet, $J=1,8$ Hz);
7,73; 8,19 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

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

3430, 3300, 1768, 1685, 1653.

Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ):

262 (16380), 340 (10610).

Exemple 33

(5S, 6S)-6- $\underline{\text{7}}$ -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-carba-
moylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
(Composé No. 58) et (5S, 6S)-6- $\underline{\text{7}}$ -(R)-t-butyldiméthylsilyl-
oxyéthyl)-2-méthoxycarbonylméthylthiopénème-3-carboxylate
de p-nitrobenzyle (Composé No. 95)

En suivant successivement les processus de la Pré-
paration 21 et de l'exemple 30, on soumet 292 mg de 2- $\underline{\text{3}}$ -
(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-
1-yl- $\underline{\text{7}}$ -2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitro-
benzyle à une chloration en utilisant une quantité équi-
molaire de chlore et on traite le composé résultant avec
un mélange d'une solution d'ammoniac dans le méthanol et

de triéthylamine, les proportions molaires respectives ammoniac/triéthylamine/composé chloré étant de 1,1:1,1:1. Le produit brut résultant est purifié par chromatographie en colonne avec un gel de silice. On obtient 101 mg de l'ester méthylique désiré (composé No.95) à partir de fractions éluées avec un mélange 20:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :

- 0,12 (6H, singulet);
- 0,85 (9H, singulet);
- 1,41 (3H, doublet, $J=5,8$ Hz);
- 3,73 (5H, singulet);
- 3,82 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $10,0$ Hz);
- 4,1-4,5 (1H, multiplet);
- 5,20; 5,42 (2H, AB-quartet; $J=14,0$ Hz);
- 5,68 (1H, doublet, $J=4,0$ Hz);
- 7,53; 8,13 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

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

1795, 1750, 1700.

- 20 Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol) λ_{max} nm (ϵ):
- 262 (15850), 336 (9710).

On obtient 102 mg du composé amide désiré (Composé No. 58) à partir de fractions éluées avec un mélange 2:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle.

- 25 Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) ppm:

- 0,12 (6H, singulet);
- 0,88 (9H, singulet);
- 1,40 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
- 3,66 (2H, singulet);
- 3,86 (1H, double doublet, $J=4,0$ et $10,0$ Hz);
- 4,0 - 4,6 (1H, multiplet);
- 5,18; 5,49 (2H, AB-quartet, $J=14,0$ Hz);
- 5,70 (1H, doublet, $J=4,0$ Hz);
- 6,34 (1H, large singulet);
- 7,55; 8,15 (4H, A_2B_2 , $J=8,0$ Hz).

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

3500, 3400, 1790, 1700, 1690.

Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol) λ_{max} nm (ϵ) :

261 (15880), 337 (10190).

5 Exemple 34

(5R, 6S)-6- β -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-carbamoylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
(Composé No. 58)

10 En suivant le processus de l'exemple 31, on obtient
70 mg du produit désiré à partir de 95 mg de (5S, 6S)-6-
 β -(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-carbamoylméthylthio-
pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

15 0,02 (3H, singulet);
0,06 (3H, singulet);
0,83 (9H, singulet);
1,23 (3H, doublet, $J=6,2$ Hz);
3,62 (2H, singulet);
3,72 (1H, double doublet, $J=1,6$ et $3,8$ Hz);
20 4,0 - 4,4 (1H, multiplet);
5,17; 5,39 (2H, AB-quartet, $J=14,0$ Hz);
5,63 (1H, doublet, $J=1,6$ Hz);
6,47 (2H, large singulet);
7,55; 8,12 (4H, A_2, B_2 , $J=9,0$ Hz).

25 Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :

3510, 3400, 1785, 1700, 1685.

Exemple 35

30 (5R, 6S)-6- β -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-méthoxy-
carbonylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
(Composé No. 95)

En suivant le processus de l'exemple 31, on obtient
57 mg du produit désiré à partir de 91 mg de (5S, 6S)-
6- β -(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-méthoxycarbonyl-

méthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 0,04 (3H, singulet);
 0,07 (3H, singulet);
 5 1,18 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
 3,70 (1H, double doublet, $J=1,8$ et $3,0$ Hz);
 3,73 (5H, singulet);
 4,05 - 4,45 (1H, multiplet);
 5,21; 5,43 (2H, AB-quartet, $J=14,0$ Hz);
 10 5,68 (1H, doublet, $J=1,8$ Hz);
 7,65; 8,24 (4H, A_2B_2 , $J=9,5$ Hz).

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

1796, 1750, 1700.

Exemple 36

- 15 (5R, 6S)-2-Carbamoylméthylthio-6- $\underline{7}$ -(R)-hydroxyéthyl $\underline{7}$ pénè-
me-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 96)

- En suivant le processus de l'exemple 32, on obtient
 40 mg du produit désiré à partir de 54 mg de (5R, 6S)-6-
 20 $\underline{7}$ -(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl $\underline{7}$ -2-carbamoylméthylthio-
 pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylforma-
 mide heptadeutééré) δ ppm:

- 1,28 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
 3,45 (1H, large singulet);
 25 3,84 (1H, double doublet, $J=1,8$ et $4,0$ Hz);
 3,89 (2H, singulet);
 3,9 - 4,3 (1H, multiplet);
 5,29; 5,49 (2H, AB-quartet, $J=14,0$ Hz);
 5,81 (1H, doublet, $J=1,8$ Hz);
 30 7,3 (2H, large singulet);
 7,72; 8,18 (4H, A_2B_2).

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) ν_{max} cm^{-1} :

3430, 3300, 1770, 1680, 1665.

Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol) λ_{max} nm:

262, 340.

Exemple 37

6-Méthoxy-2-(2-oxopropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 97)

5 En suivant le processus de l'exemple 12, mais en utilisant 61 mg de 2-(4-hydroxy-4-méthyl-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(3-méthoxy-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-acétate de p-nitrobenzyle, 11 μ l de chlorure de sulfuryle et 182 μ l de triéthylamine et en purifiant le produit résultant par chromatographie en couche mince (éluant: mélange 1:2 en volume de cyclohexane et d'acétate d'éthyle), on obtient le produit désiré.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

15 2,25 (3H, singulet);
3,58 (3H, singulet);
3,86 (2H, singulet);
5,16 (1H, doublet, $J=3,5$ Hz);
5,25; 5,48 (2H, AB-quartet, $J=14,0$ Hz);
5,72 (1H, doublet, $J=3,5$ Hz);
20 7,62; 8,27 (4H, A_2B_2 , $J=9,5$ Hz).

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :
1800, 1720, 1700.

Spectre d'absorption ultraviolette (éthanol) λ_{max} nm:
265, 337.

25 Exemple 38

(5R, 6S)-6-[1-(R)-Hydroxyéthyl]-2-méthoxycarbonylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 98)

30 En suivant le processus de l'exemple 32, mais en utilisant 57 mg de (5R, 6S)-6-[1-(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-méthoxycarbonylméthylthiopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, 158 mg de fluorure de tétrabutylammonium et 60 μ l d'acide acétique, on obtient 46 mg du produit désiré.

35 Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm:

- 1,28 (3H, doublet, $J=5,8$ Hz);
 3,62 (3H, singulet);
 3,5 (1H, large singulet);
 3,8 - 4,3 (1H, multiplet);
 5 3,90 (1H, double doublet, $J=1,8$ et $5,5$ Hz);
 4,03 (2H, singulet, CH_2CO);
 5,29; 5,55 (2H, AB-quartet, $J=14,0$ Hz);
 5,83 (1H, doublet, $J=1,8$ Hz);
 7,74; 8,19 (4 H, A_2B_2 , $J=8,2$ Hz).

- 10 Spectre d'absorption infrarouge (KBr) λ_{max} cm^{-1} :
 3540, 1800, 1742, 1670.

Exemple 39

6-Méthoxy-2-(N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle (Composé No. 99)

- 15 En suivant le processus de l'exemple 17, mais en utilisant 108 mg de 2-(3-méthoxy-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle, une solution de chlore dans du tétrachlorure de carbone à raison de 2 moles de chlore par mole
 20 d'azétidinone, 25 μl d'une solution à 30% de méthylamine dans du méthanol et 33,3 μl de triéthylamine, on obtient 14 mg du produit désiré, sous la forme d'une poudre.

Spectre d'absorption infrarouge (chlorure de méthylène)
 λ_{max} cm^{-1} :

- 25 1800, 1710, 1680.

Exemple 40

2-(Carbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de sodium (sel de sodium du composé No. 30)

- 30 On dissout 17 mg (0,043 millimole) de 2-(carbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans un mélange de 6 ml de tétrahydrofuranne et de 4 ml d'une solution tampon de phosphate (pH de 7,10), à la suite de quoi on met en suspension, dans cette solution, 50 mg d'un catalyseur de palladium sur charbon de bois (à 10% en poids/

de palladium). Le mélange est mis au contact d'hydrogène gazeux pendant 2 heures. Lorsque la réaction est terminée, le catalyseur est séparé par filtration en utilisant un adjuvant de filtration constitué par de la Celite, sous pression réduite, et le filtrat est extrait et lavé avec de l'acétate d'éthyle. L'eau est séparée par distillation, ce qui donne 1 ml d'un résidu

qui est purifié par chromatographie à travers de la résine Diaion HP-20AG (produit de Mitsubishi Chemical Industries, Ltd.; particules de 0,074 à 0,149 mm), ce qui donne 4,2 mg du produit désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
3400, 1760, 1668, 1580

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:

3,52 (1H, double doublet, $J = 17,0$ et $2,0$ Hz);
3,80 (1H, double doublet, $J = 17,0$ et $4,0$ Hz);
5,75 (1H, double doublet, $J = 4,0$ et $2,0$ Hz);
3,71 (2H, singulet);

Exemple 41

2-(N,N-Diéthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de sodium (sel de sodium du composé No. 33)

En suivant le processus de l'exemple 40, on obtient 4,8 mg du produit désiré à partir de 13 mg (0,0288 millimole) de 2-(N,N-diéthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
1765, 1620, 1590.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:

1,11 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
1,21 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
3,38 (4H, quartet, $J = 7,0$ Hz);
3,51 (1H, double doublet, $J = 15,5$ et $2,0$ Hz);
3,80 (1H, double doublet, $J = 15,5$ et $4,0$ Hz);
3,95 (2H, doublet);
5,73 (1H, double doublet, $J = 4,0$ et $2,0$ Hz).

Exemple 42

2-(2-Morpholino-2-oxoéthylthio)pénème-3-carboxylate de sodium (sel de sodium du Composé No. 38)

5 En suivant le processus de l'exemple 40, on obtient 16 mg du produit désiré, à partir de 26 mg (0,0559 millimole) de 2-(2-morpholino-2-oxoéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Spectre d'absorption ultraviolette (H_2O) λ_{max} nm (ϵ):
250 (4790), 322 (6120).

10 Spectre d'absorption infrarouge (KBr) ν_{max} cm^{-1} :
1770, 1638, 1600.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:
4,32 - 3,92 (10H, multiplet);
3,99 (2H, doublet);
15 5,75 (1H, double doublet, $J = 4,0$ et $2,0$ Hz).

Exemple 43

2-[2-Oxo-2-(1-pipérazinyl)éthylthio]7pénème-3-carboxylate de sodium (sel de sodium du Composé No. 36)

20 En suivant le processus de l'exemple 40, on obtient 8 mg du produit désiré à partir de 68 mg (0,106 millimole) de 2-[2-(4-p-nitrobenzyloxycarbonyl-1-pipérazinyl)-2-oxoéthylthio]7pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:
3,18 - 3,95 (10H, multiplet);
25 3,98 (2H, doublet);
5,76 (1H, double doublet, $J = 4,0$ et $2,0$ Hz).

Exemple 44

2-(2-Carbamoylethylthio)pénème-3-carboxylate de sodium (sel de sodium du Composé No. 31)

30 En suivant le processus de l'exemple 40, on obtient 5,5 mg du produit désiré à partir de 20 mg (0,0488 millimole) de 2-(2-carbamoylethylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

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

3420 (large), 1760, 1660, 1580.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:

2,63 (2H, triplet, $J = 7,0 \text{ Hz}$);
 3,06 (2H, triplet, $J = 7,0 \text{ Hz}$);
 3,47 (1H, double doublet, $J = 17, 0$ et $2,0 \text{ Hz}$);
 3,73 (1H, double doublet, $J = 17,0$ et $4,0 \text{ Hz}$);
 5,63 (1H, double doublet, $J = 4,0$ et $2,0 \text{ Hz}$).

Exemple 45

10 (5R, 6S)-2-Carbamoylméthylthio-6- β -(R)-hydroxyéthylpénème-3-carboxylate de sodium (sel de sodium du Composé No. 53)

15 En suivant le processus de l'exemple 40, on obtient 12 mg du produit désiré à partir de 29 mg de (5R, 6S)-2-carbamoylméthylthio-6- β -(R)-hydroxyéthylpénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:

20 1,29 (3H, doublet, $J=7,0 \text{ Hz}$);
 3,73 (2H, singulet);
 3,92 (1H, double doublet, $J=1,5$ et $6,0 \text{ Hz}$);
 4,0 - 4,6 (1H, multiplet);
 5,71 (1H, doublet, $J=1,5 \text{ Hz}$);

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

3400 , 1770, 1675.

25 Spectre d'absorption ultraviolette (H_2O) $\lambda_{\max} \text{ nm}$ (ϵ):

249 (4900), 322 (6380).

Exemple 46

30 (5R, 6S)-6- β -(R)-Hydroxyéthyl-2-(N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-3-carboxylate de sodium (sel de sodium du Composé No. 54)

En suivant le processus de l'exemple 40, on obtient 12 mg du produit désiré à partir de 35 mg de (5R,6S)-6- β -(R)-hydroxyéthyl-2-(N-méthylcarbamoylméthylthio)pénème-

me-3-carboxylate de p-nitrobenzyle.

Spectre d'absorption ultraviolette (H_2O) λ_{max} nm (ϵ):
249 (4930), 322 (6550).

Exemple 47

5 (5S, 6S)-6-7-(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl7-2-(1-
carbamoylethylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle;
mélange d'isomères A et B (Composé No. 73)

Une quantité équimolaire de chlore est ajoutée à
une solution de 228 mg de 2-3-(1-t-butyldiméthyl-silylo-
10 xyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl7-2-(5-méthyl-4-
oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle
dans 4 ml de chlorure de méthylène. A la solution ré-
sultante, on ajoute un mélange d'une solution isopropa-
nolique contenant un excès d'ammoniac avec une quantité
15 équimolaire de triéthylamine, et on agite ensuite le mé-
lange tout en refroidissant. Le produit brut résultant
est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'é-
lution s'effectuant avec un mélange 1:1 en volume de ben-
zène et d'acétate d'éthyle, ce qui donne le produit dé-
20 siré (isomère A: 20 mg; isomère B: 13 mg).

Isomère A

Spectre d'absorption infrarouge ($CHCl_3$) λ_{max} cm^{-1} :
3520 , 3400 , 1782, 1688

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$) δ ppm:

25 0,12 (6H, singulet);
0,84 (9H, singulet);
1,33 (3H, doublet, $J = 5,8$ Hz);
1,54 (3H, doublet, $J = 6,5$ Hz);
3,75 (1H, double doublet, $J = 10,0$ et $4,0$ Hz);
30 3,82 (1H, quartet, $J = 6,5$ Hz);
3,98 - 4,47 (1H, multiplet);
5,11; 5,37 (2H, AB-quartet, $J = 14,4$ Hz);
5,63 (1H, doublet, $J = 4,0$ Hz);
6,05 (2H, large singulet);
35 7,53; 8,15 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

Isomère B

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν cm^{-1} :

3520, 3400, 1782, 1688.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 5 0,13 (6H, singulet);
 0,84 (9H, singulet);
 1,36 (3H, doublet, $J = 5,5$ Hz);
 1,54 (3H, doublet, $J = 7,0$ Hz);
 3,74 (1H, double doublet, $J = 10,0$ et $4,0$ Hz);
 10 3,77 (1H, quartet, $J = 7,0$ Hz);
 3,98 - 4,48 (1H, multiplet);
 5,09; 5,35 (2H, AB-quartet, $J = 14,4$ Hz);
 5,60 (1H, doublet, $J = 4,0$ Hz);
 6,24 (2H, large singulet);
 15 7,53; 8,13 (4H, A_2B_2 , $J = 9,3$ Hz).

Exemple 48

(5R, 6S)-6-[1-(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle; isomère A (Composé No. 73)

- 20 On dissout 51 mg de l'isomère A du (5S,6S)-6-[1-(R)-t-butyl-
 diméthylsilyloxyéthyl]-2-(1-carbamoyl-éthylthio)-
 pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 5 ml de xy-
 lène et on ajoute ensuite 2,5 mg d'hydroquinone à la so-
 25 lution, après quoi on chauffe le mélange à 140°C sur un
 bain d'huile, sous agitation, pendant 1 heure, sous un
 courant d'azote. Le solvant est chassé par distillation
 sous pression réduite et le résidu est purifié par chro-
 matographie sur gel de silice, l'élution s'effectuant avec
 30 un mélange 1:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle,
 ce qui donne le produit désiré et un peu de substance de
 départ non modifiée. La substance de départ récupérée
 est à nouveau chauffée pour donner davantage du produit
 recherché. Le rendement total est de 36 mg.

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

3520, 3400, 1785, 1685.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 0,03 (3H, singulet);
 0,08 (3H, singulet);
 0,78 (9H, singulet);
 5 1,15 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);
 1,52 (3H, doublet, $J = 7,0$ Hz);
 3,71 (1H, double doublet, $J = 4,0$ et $1,8$ Hz);
 3,85 (1H, quartet, $J = 7,0$ Hz);
 4,0 - 4,4 (1H, multiplet);
 10 5,16 - 5,38 (2H, AB-quartet, $J = 13,5$ Hz);
 5,64 (1H, doublet, $J = 1,8$ Hz);
 6,40 (2H, large singulet);
 7,62; 8,20 (4H, A_2B_2 , $J = 8,7$ Hz).

Exemple 49

- 15 (5R, 6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl $\sqrt{7}$ -2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle; isomère B (Composé No. 73)

- 20 En suivant le processus décrit dans l'exemple 48, on chauffe 60 mg de l'isomère B du (5S, 6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl $\sqrt{7}$ -2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans du xylène, ce qui donne 39 mg du produit désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) λ_{max} cm^{-1} :
 3520, 3400, 1785, 1685.

- 25 Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:
 0,04 (3H, singulet);
 0,07 (3H, singulet);
 0,83 (9H, singulet);
 1,22 (3H, doublet, $J = 5,8$ Hz);
 30 1,60 (3H, doublet, $J = 7,2$ Hz);
 3,78 (1H, double doublet, $J = 4,0$ et $1,8$ Hz);
 3,92 (1H, quartet, $J = 7,2$ Hz);
 4,1 - 4,5 (1H, multiplet);
 5,25 - 5,47 (2H, AB-quartet, $J = 13,8$ Hz);
 35 5,73 (1H, doublet, $J = 1,8$ Hz);

6,44 (2H, large singulet);
7,73; 8,33 (4H, A_2B_2 , $J = 8,1$ Hz).

Exemple 50

5 (5R, 6S)-2-(1-Carbamoyléthylthio)-6- β -(R)-hydroxyéthylpénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle; isomère A (Composé No.77)

10 A une solution de 35 mg de l'isomère A du (5R,6S)-6- β -(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 1 ml de tétrahydrofuranne, on ajoute 38,9 μ l d'acide acétique et 102 mg de fluorure de tétrabutylammonium. Le mélange est maintenu au repos, à la température ambiante, pendant 2 jours. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec une
15 solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, une solution aqueuse à 5% en poids/volume de bicarbonate de sodium et à nouveau avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le solvant est ensuite chassé par distillation et le résidu résultant est purifié par chromatographie sur gel de silice, l'élution s'effectuant
20 avec un mélange 10:1 en volume de chloroforme et de méthanol, ce qui donne 20 mg du produit désiré.

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

3420, 1780, 1673, 1655.

25 Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide heptadeutééré) δ ppm :

30 1,20 (3H, doublet, $J = 5,0$ Hz);
1,48 (3H, doublet, $J = 6,5$ Hz);
3,63 - 4,43 (3H, multiplet);
5,22; 5,40 (2H, AB-quartet, $J = 14,1$ Hz);
5,70 (1H, doublet, $J = 1,5$ Hz);
7,03 - 7,25 (2H, large singulet);
7,68; 8,15 (4H, A_2B_2 , $J = 8,7$ Hz).

Exemple 51

(5R, 6S)-2-(1-Carbamoyléthylthio)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-hydroxyéthyl-7-pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle; isomère B (Composé No. 77)

5 En suivant le processus décrit dans l'exemple 50, on utilise 38 mg de l'isomère B du (5R, 6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-t-butyl diméthylsilyloxyéthyl-7-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, pour obtenir 20 mg du produit désiré.

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

3430, 1788, 1685, 1655.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformide heptadeutééré) δ ppm:

15 1,25 (3H, doublet, $J = 5,5 \text{ Hz}$);
 1,58 (3H, doublet, $J = 7,5 \text{ Hz}$);
 3,62 - 4,30 (3H, multiplet);
 5,24; 5,45 (2H, AB-quartet, $J = 13,8 \text{ Hz}$);
 5,78 (1H, doublet, $J = 1,5 \text{ Hz}$);
 7,06 - 7,38 (2H, large singulet);
 20 7,75; 8,21 (2H, A_2B_2 , $J = 8,70 \text{ Hz}$).

Exemple 52

(5R, 6S)-2-(1-Carbamoyléthylthio)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-hydroxyéthyl-7-pénème-3-carboxylate de sodium; isomère A (sel de sodium du composé No. 65)

25 On dissout 20 mg de l'isomère A du (5R, 6S)-(1-carbamoyléthylthio)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-hydroxyéthyl-7-pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans un mélange de 4 ml de tétrahydrofuranne et de 4 ml d'une solution tampon de phosphate (pH de 7,10). On met en suspension, dans la
 30 solution ci-dessus, 38 mg d'un catalyseur constitué par du palladium sur charbon de bois (à 10% en poids/poids de palladium). Le mélange résultant est mis en contact avec de l'hydrogène gazeux pendant 1,5 heure. Le catalyseur est séparé par filtration sous pression réduite en utilisant la Celite (adjuvant de filtration). Le filtrat est
 35

extrait et lavé avec de l'acétate d'éthyle. L'eau est ensuite séparée par distillation, ce qui donne environ 1 ml d'un mélange qui est purifié par chromatographie à travers une résine Diaion HP-20AG (produit de Mitsubishi Chemical Industries Ltd.; particules de 0,074 à 0,149 mm), ce qui donne 10 mg du produit désiré.

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

3400, 1760, 1670, 1585.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:

- 10 1,30 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);
 1,51 (3H, doublet, $J = 7,0$ Hz);
 3,93 (1H, double doublet, $J = 6,0$ et $1,5$ Hz);
 4,02 (1H, quartet, $J = 7,0$ Hz);
 4,15 - 4,4 (1H, multiplet);
 15 5,68 (1H, doublet, $J = 1,5$ Hz).

Exemple 53

(5R, 6S)-2-(1-Carbamoyléthylthio)-6- β -(R)-hydroxyéthyl-7-pénème-3-carboxylate de sodium; isomère B (sel de sodium du Composé No. 65)

- 20 En suivant le processus décrit dans l'exemple 50, on utilise 20 mg de l'isomère B du (5R, 6S)-2-(1-carbamoyléthylthio)-6- β -(R)-hydroxyéthyl-7-pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, ce qui donne 10 mg du produit désiré.

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

- 25 3400, 1760, 1670, 1585.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:

- 1,29 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);
 1,54 (3H, doublet, $J = 7,0$ Hz);
 3,91 (1H, double doublet, $J = 6,0$ et $1,5$ Hz);
 30 4,01 (1H, quartet, $J = 7,0$ Hz);
 4,15 - 4,40 (1H, multiplet),
 5,69 (1H, doublet, $J = 1,5$ Hz).

Exemple 54

(5S,6S)-6- β -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl-7-2-(1-carbamoylpropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle;
isomères A et B (Composé No. 75)

5 On traite 340 mg de 2- β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl-7-2-(5-éthyl-4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle avec 46 ml de chlorure de sulfuryle et ensuite avec un excès d'ammoniac. Le mélange réactionnel est ensuite purifié par chromatographie sur colonne Lobar (éluant: 10 mélange 2:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 90 mg d'isomère A et 124 mg d'isomère B.

Isomère A

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

15 0,12 (6H, singulet);
 0,88 (9H, singulet);
 1,09 (3H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 1,43 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);
 1,7 - 2,2 (2H, multiplet);
 3,80 (1H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 20 3,88 (1H, double doublet, $J = 4,0$ et $10,0$ Hz);
 4,1 - 4,6 (1H, multiplet);
 5,18; 5,47 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz);
 5,70 (1H, doublet, $J = 4,0$ Hz);
 6,35 (2H, large singulet);
 25 7,61; 8,18 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) λ_{max} cm^{-1} :
 3510, 3400, 1785, 1695.

Isomère B

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

30 0,12 (6H, singulet);
 0,87 (9H, singulet);
 1,10 (3H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 1,42 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);

1,6 - 2,4 (2H, multiplet);
 3,73 (1H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 3,85 (1H, double doublet, $J = 4,0$ et $9,5$ Hz);
 4,0 - 4,5 (1H, multiplet);
 5,12; 5,42 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz);
 5,66 (1H, doublet, $J = 4,0$ Hz);
 6,45 (2H, large singulet);
 7,58; 8,16 (4H A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

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

3510, 3400, 1790, 1695.

Exemple 55

(5R,6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-(1-carbamoylpropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle; isomères A et B (Composé No. 75).

On soumet 90 mg de l'isomère A et 124 mg de l'isomère B du (5S,6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-(1-carbamoylpropylthio)-pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle à une isomérisation par chauffage, ce qui donne, respectivement, 55 mg d'isomère A et 95 mg d'isomère B.

Isomère A

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$) δ ppm:

0,03 (3H, singulet);
 0,06 (3H, singulet);
 0,83 (9H, singulet);
 1,09 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 1,22 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);
 1,6-2,3 (2H, multiplet);
 3,73 (1H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 3,74 (1H, double doublet, $J = 1,8$ et $3,5$ Hz);
 4,0-4,5 (1H, multiplet);
 5,18; 5,40 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz);
 5,65 (1H, doublet, $J = 1,8$ Hz);
 6,19 (1H, large singulet);
 6,43 (1H, large singulet);

7,62;8,20 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

Isomère B

Spectre de résonance magnétique nucléaire ($CDCl_3$) δ ppm:

- 5 0,04 (3H, singulet);
 0,07 (3H, singulet);
 0,84 (9H, singulet);
 1,09 (3H, triplet, $J=7,5$ Hz);
 1,25 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
 1,7 - 2,4 (2H, multiplet);
 10 3,76 (1H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 3,78 (1H, double doublet, $J = 1,8$ et $4,0$ Hz);
 4,0 - 4,5 (1H, multiplet);
 5,23; 5,42 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz);
 5,67 (1H, doublet, $J = 1,8$ Hz);
 15 6,29 (1H, large singulet);
 7,63;8,21 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz);
 6,43 (1H, large singulet).

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\lambda_{\max}$ cm^{-1} :
 1790, 1690.

20 Exemple 56

(5R,6S)-2-(1-Carbamoylpropylthio)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-hydroxyéthyl-7-
pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle; isomères A et B
(Composé No. 76)

- 25 On traite 55 mg de l'isomère A et 95 mg de l'isomère
 B du (5R,6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl-7-2-(1-
 carbamoylpropylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle
 d'une manière similaire à celle de l'exemple 32, ce qui don-
 ne, respectivement, les isomères désirés A (38 mg) et B
 (51 mg).

30 Isomère A

Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylfor-
 mamide heptadeutééré) δ ppm:

- 0,99 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 1,28 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);

- 1,7 - 2,3 (2H, multiplet);
 3,92 (1H, double doublet, $J = 1,5$ et $6,5$ Hz);
 3,98 (1H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 4,06 (1H, quintuplet, $J = 6,5$ Hz);
 5 5,36; 5,55 (2H, AB-quartet, $J = 14,0$ Hz);
 5,84 (1H, doublet, $J = 1,5$ Hz);
 7,33 (1H, large singulet);
 7,80; 8,28 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

Isomère B

- 10 Spectre de résonance magnétique nucléaire (diméthylformamide hepteduté) δ ppm :

- 1,01 (3H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 1,28 (3H, triplet, $J = 6,0$ Hz);
 1,7 - 2,3 (2H, multiplet);
 15 3,84 (1H, double doublet, $J = 1,5$ et $6,5$ Hz);
 3,95 (1H, triplet, $J = 7,0$ Hz);
 4,03 (1H, quintuplet, $J = 6,5$ Hz);
 5,32; 5,54 (2H, AB-quartet, $J = 14,5$ Hz);
 5,81 (1H, doublet, $J = 1,5$ Hz);
 20 7,27 (1H, large singulet);
 7,76; 8,24 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

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

3430, 1780, 1675.

Exemple 57

- 25 (5R,6S)-2-(1-Carbamoylpropylthio)-6- β -(R)-hydroxyéthyl-7-pénème-3-carboxylate de sodium; isomères A et B (sel de sodium du Composé No. 74)

- 30 En suivant les processus décrits dans l'exemple 40 et en utilisant 38 mg de l'isomère A et 50 mg de l'isomère B du (5R,6S)-2-(1-carbamoylpropylthio-6- β -(R)-hydroxyéthyl-7-pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, on obtient les isomères désirés A (13 mg) et B (15 mg).

Isomère A

Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) δ ppm:

- 1,02 (3H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 1,29 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);
 1,84 (2H, quintuplet, $J = 7,5$ Hz);
 3,86 (1H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 5 3,91 (1H, double doublet, $J = 1,5$ et $6,0$ Hz);
 4,24 (1H, quintuplet, $J = 6,0$ Hz);
 5,66 (1H, doublet, $J = 1,5$ Hz).

Spectre d'absorption ultraviolette (H_2O) $\lambda_{\max}$ nm :
 257, 322.

- 10 Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
 3400, 1770, 1670, 1600.

Isomère B

- Spectre de résonance magnétique nucléaire (D_2O) ppm:
 1,01 (3H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 15 1,28 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);
 1,89 (2H, quintuplet, $J = 7,5$ Hz);
 3,84 (1H, triplet, $J = 7,5$ Hz);
 3,91 (1H, double doublet, $J = 1,5$ et $6,0$ Hz);
 4,24 (1H, quintuplet, $J = 6,0$ Hz);
 20 5,69 (1H, doublet, $J = 1,5$ Hz).

Spectre d'absorption ultraviolette (H_2O) $\lambda_{\max}$ nm (ϵ) :
 249 (4720), 323 (5950).

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\nu_{\max}$ cm^{-1} :
 3400, 1770, 1675, 1595.

- 25 Exemple 58

(5S,6S)-6- $\sqrt{1}$ -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-(1-carbamoyléthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle; isomère B (Composé No. 73)

- 30 On ajoute 2,16 g (2,97 ml) de triéthylamine et
 8,96 g de (S)-2-bromopropionamide à une solution de 9,67 g
 de 6-(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-thioxopénème-3-carboxy-
 late de p-nitrobenzyle dans 220 ml de nitrométhane, et
 on agite le mélange pendant 3 heures à la température am-

biante. Après séparation du solvant par distillation sous pression réduite, on ajoute de l'acétate d'éthyle au résidu et on lave successivement le mélange avec de l'eau (deux fois) et avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le mélange est ensuite séché sur du sulfate de sodium anhydre et concentré par évaporation sous pression réduite. Le résidu est purifié par chromatographie en colonne de gel de silice (éluant: mélange 1:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 6,3 g (57,0%) du composé désiré.

Préparation 1

2-Hydroxy-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères

On ajoute 1,11 g (4,86 millimoles) du monohydrate du glyoxylate de p-nitrobenzyle à une solution de 570 mg (4,87 millimoles) de 4-méthylthio-2-azétidinone dans 30 ml de benzène et on chauffe la solution résultante tandis que l'eau produite est éliminée par distillation azéotrope. Après élimination complète de l'eau par distillation, le mélange est concentré et chauffé à une température de bain de 100-110°C pendant 12 heures. Le solvant est ensuite éliminé par distillation sous pression réduite, ce qui donne 1,69 g du composé désiré, sous la forme d'une huile visqueuse. Ce produit peut être utilisé dans des réactions subséquentes, sans purification, quoiqu'il contienne une faible quantité du composé de départ.

Préparation 2

2-Chloro-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate; mélange de deux isomères

On ajoute successivement, goutte à goutte, 626 mg de 2,6-lutidine et 695 mg de chlorure de thionyle à une solution de 1,59 g de 2-hydroxy-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle dans 30 ml de tétrahydrofurane, tout en agitant à -20°C. Le mélange réactionnel est agité à une température de -20° à -15°C pendant

30 minutes, dilué avec de l'acétate d'éthyle, lavé avec de l'eau (une fois), neutralisé avec une solution aqueuse diluée de bicarbonate de sodium et ensuite lavé avec de l'eau.

5 Le mélange est ensuite séché sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant est chassé par distillation, ce qui donne 1,79 g du composé désiré, sous la forme d'une huile visqueuse. Le produit ainsi obtenu peut être utilisé dans des réactions subséquentes sans purification.

10 Préparation 3

2-(4-Méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle

On ajoute 687 mg d'iodure de sodium et 576 mg de cyanoborohydrure de sodium à une solution de 1,58 g de 2-chloro-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle brut dans 15 ml d'hexaméthylphosphoramide et on agite le mélange résultant à la température ambiante pendant une heure. Le mélange réactionnel est ensuite versé dans de la glace fondante et les précipités produits sont recueillis par filtration, lavés avec de l'eau, séchés et recristallisés dans l'acétate d'éthyle, pour donner 844 mg du composé désiré.

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

1768, 1760.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

25 2,07 (3H, singulet);
3,08 (1H, double doublet, $J=15,8$ et $2,5$ Hz);
3,44 (1H, double doublet, $J=15,8$ et $5,0$ Hz);
3,85; 4,36 (2H, AB-quartet, $J=19,0$ Hz);
4,95 (1H, double doublet, $J=5,0$ et $2,5$ Hz);
30 5,34 (2H, singulet);
7,62; 8,35 (4H, A_2B_2 , $J=8,5$ Hz).

Préparation 4

2-(4-Méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle

On met 36 mg (0,64 millimole) d'hydroxyde de po-

tassium pulvérulent et 21 mg de bromure de tétrabutylammonium en suspension dans 3 ml de tétrahydrofuranne. On ajoute lentement à la suspension, goutte à goutte, une solution de 72,5 mg (0,62 millimole) de 4-méthylthio-2-azétidinone et de 493 mg (1,25 millimole) d'iodoacétate de p-nitrobenzyle dans 1 ml de tétrahydrofuranne à -20°C, sous agitation. La température du mélange est augmentée graduellement jusqu'à la température ambiante et le mélange est ensuite agité à cette température pendant 1,5 heure. Lorsque la réaction est terminée, le mélange est dilué avec de l'acétate d'éthyle et soumis à une filtration naturelle. Le filtrat est concentré sous pression réduite et le résidu résultant est purifié par chromatographie en couche mince (éluant: mélange 1:1 en volume d'acétate d'éthyle et de benzène), ce qui donne 49 mg du composé désiré, sous forme de cristaux.

Préparation 5

3-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinone

54 mg d'un éther en couronne(18-corona-6) et 2,25 ml d'une solution aqueuse à 15% en poids/volume de méthylmercaptate de sodium sont ajoutés à une solution de 900 mg de 4-acétoxy-3-(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-2-azétidinone dans 15 ml de chlorure de méthylène, tout en refroidissant avec de la glace, et le mélange est agité à la température ambiante pendant 3,5 heures. La couche de chlorure de méthylène est séparée, lavée avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et séchée sur du sulfate de magnésium. Le solvant est chassé par distillation et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant: mélange 10:1 en volume de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 838 mg du composé désiré, sous la forme de cristaux incolores fondant à 84-86°C.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:
0,08 (6H, singulet);

0,82 (9H, singulet);
 1,17 (3H, doublet, $J=6,2$ Hz);
 2,03 (3H, singulet);
 2,97 (1H, double doublet, $J=2,2$ et $3,9$ Hz);
 3,9 - 4,3 (1H, multiplet);
 4,65 (1H, doublet, $J=2,2$ Hz);
 6,59 (1H, large singulet).

5

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

3100, 1765.

10

Spectre de masse m/e : 218 (M^+ -t-Bu).

Préparation 6

2- β -(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl-7-2-hydroxyacétate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères

15

En suivant le processus de Préparation 1, mais en utilisant 275 mg de 3-(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinone et 250 mg du monohydrate du glyoxylate de p-nitrobenzyle et en purifiant le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant:mélange 10:1 en volume de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle), on obtient 480 mg du composé désiré.

20

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

3530, 1770, 1750.

Préparation 7

25

2- β -(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl-7-2-chloracétate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères

30

En suivant le processus de Préparation 2, mais en utilisant 470 mg de 2- β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl-7-2-hydroxyacétate de p-nitrobenzyle, 168 μl de 2,6-lutidine et 85 μl de chlorure de thionyle, en purifiant le produit par chromatographie sur colonne de gel de silice et en éluant avec du chlorure de méthylène, on obtient 450 mg du composé désiré, sous la

35

forme d'une huile.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :
1765.

Préparation 8

5 2- β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-
azétidinon-1-yl γ acétate de p-nitrobenzyle

10 En suivant le processus de Préparation 3, mais en utilisant 1 272 g de 2- β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl γ -2-chloracétate de p-nitrobenzyle, 379 mg d'iodure de sodium et 314 mg de cyanoborohydrure de sodium, et en purifiant le produit brut par chromatographie sur colonne de gel de silice, l'élution s'effectuant avec un mélange 10:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle, on obtient 785 mg du composé désiré.

15 Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

0,06 (3H, singulet);
0,09 (3H, singulet);
0,97 (9H, singulet);
1,28 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz);
20 2,09 (3H, singulet);
3,24 (1H, double doublet, $J=2,2$ et 4,5 Hz);
3,98; 4,25 (2H, AB-quartet, $J=18,5$ Hz);
4,0 - 4,5 (1H, multiplet);
4,96 (1H, doublet, $J=2,2$ Hz);
25 5,34 (2H, singulet);
7,65; 8,31 (4H, A_2B_2 , $J=8,5$ Hz).

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :
1770, 1750.

Préparation 9

30 2-(4-Hydroxy-4-méthyl-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de méthyle (mélange de deux isomères

Une solution de butyllithium dans l'hexane (1,35 ml; 1,63 millimoles/ml) est ajoutée à une solution de

387 μ l d'hexaméthylidisilazane dans 5 ml de tétrahydrofuranne à la température ambiante, puis le mélange est agité pendant 30 minutes. La solution est refroidie à -78°C et une solution de 189 mg de (4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de méthyle dans 3 ml de tétrahydrofuranne lui est ajoutée, à la suite de quoi le mélange est agité pendant 10 minutes. On ajoute 84 μ l de disulfure de carbone à la solution et on agite le mélange pendant 1 heure. Une solution de 153 mg de bromoacétone dans 2 ml de tétrahydrofuranne est ajoutée au mélange résultant, la masse étant ensuite agitée à -78°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec 100 μ l d'acide acétique et avec de l'acétate d'éthyle, lavé successivement avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et à nouveau une solution aqueuse de chlorure de sodium, à la suite de quoi il est séché sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu résultant est purifié par chromatographie en couche mince (éluant:mélange 2:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 290 mg du produit désiré, sous forme de substance écumeuse.

Spectre de masse m/e: 321 (M^+), 247 (pic de base).

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

3420, 1750, 1700.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

1,90 (3H, singulet);
2,17; 2,19 (3H, deux singulets);
2,8 - 3,8 (4H, multiplet);
3,81 (3H, singulet);
5,25 centre (1H, multiplet);
4,80 centre (1H, large singulet).

Préparation 10

2-(4-Hydroxy-4-trifluorométhyl-1,3-dithiolan-2-ylidène)-

2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de méthyle
(mélange de deux isomères)

En suivant le processus de Préparation 9, mais en remplaçant la bromacétone par la 1,1,1-trifluoro-3-bromacétone, on prépare 544 mg du produit désiré, à partir de 378 mg de (4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de méthyle.

Spectre de masse m/e 375 (M^+).

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

3420, 1740 - 1770, 1700.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm :

2,17; 2,19 (3H, deux singulets);

2,8 - 4,1 (4H, multiplet);

3,83 (3H, singulet);

5,15 - 5,40 (1H, multiplet);

6,0 centre (1H, large singulet);

Préparation 11

2-(4-Hydroxy-4-méthyl-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères

En suivant le processus de Préparation 9, on obtient 380 mg du produit désiré à partir de 310 mg de 2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle.

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

3420, 1760, 1700.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

1,89 (3H, singulet);

2,16; 2,18 (3H, deux singulets);

2,84 - 3,78 (4H, multiplet);

4,20 (1H, singulet);

5,07 (1H, multiplet);

5,23 (2H, singulet);

7,50; 8,18 (4H, AB-quartet, $J=8,4$ Hz).

Préparation 12

2-(4-Méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-trifluorométhyl-4-hydroxy-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères

- 5 En suivant le processus de Préparation 10, on obtient 278 mg du produit désiré à partir de 250 mg de (4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 10 2,05 (3H, singulet);
2,7 - 3,8 (4H, multiplet);
5,17 (1H, large singulet);
5,30 (2H, singulet);
7,53; 8,18 (4H, AB-quartet, J=9 Hz).

Préparation 13

- 15 2-(4-Hydroxy-4-phényl-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères

- 20 En suivant le processus de Préparation 11, mais en remplaçant la bromacétone par le bromure de phénacyle, on obtient 110 mg du composé désiré à partir de 310 mg de (4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 25 2,04; 2,09 (3H, deux singulets);
2,9 - 4,2 (4H, multiplet);
4,73 (1H, large singulet);
5,14 centre (1H, multiplet);
5,30 (2H, singulet);
7,3 - 8,3 (9H, multiplet).

Préparation 14

- 30 2-(4-Hydroxy-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères

Une solution de butyllithium dans l'hexane (2,4 ml; 1,63 millimole/ml) est ajoutée à une solution de 740 μl

- d'hexaméthylidisilazane dans 12 ml de tétrahydrofuranne, à la température ambiante, et le mélange est ensuite agité pendant 30 minutes. La solution est refroidie à -78°C et une solution de 620 mg de (4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle dans 5 ml de tétrahydrofuranne lui est ajoutée, et le mélange est agité pendant 10 minutes. On ajoute 181 μ l de disulfure de carbone au mélange résultant qui est ensuite agité pendant 1 heure. On ajoute une solution de 503 mg de iodoacétaldéhyde dans du tétrahydrofuranne à la solution précitée, après quoi le mélange est agité à -78°C pendant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec 606 μ l d'acide acétique et avec de l'acétate d'éthyle, puis lavé successivement avec une solution aqueuse de chlorure de sodium, une solution aqueuse de bicarbonate de sodium et à nouveau une solution aqueuse de chlorure de sodium et séché sur du sulfate de sodium anhydre. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu résultant est dissous dans 4 ml de tétrahydrofuranne. On ajoute une goutte d'acide p-toluènesulfonique à la solution qui est ensuite agitée à la température ambiante pendant 1,5 heure. Le solvant est chassé par distillation sous pression réduite et le résidu résultant est purifié par chromatographie en colonne (éluant:mélange 1:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 733 mg du produit désiré, sous la forme d'une substance écumeuse.
- Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) λ_{max} cm^{-1} :
- 3420, 1755, 1695, 1608.
- Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:
- 2,08 (3H, singulet);
 - 2,98 (1H, double doublet, $J=14,7$ et $3,0$ Hz);
 - 3,28 (1H, double doublet, $J=14,7$ et $5,0$ Hz);
 - 3,56 (2H, large singulet);

- 4,77 (1H, large singulet);
 5,20 (1H, multiplet);
 5,32 (2H, singulet);
 5,97 (1H, multiplet);
 5 7,57; 8,25 (4H, AB-quartet, J=9,0 Hz).

Préparation 15

2-(4-Méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle

- En suivant le processus de Préparation 11, mais
 10 en remplaçant la bromacétone par du bromure de bromacé-
 tyle, on obtient 800 mg du produit désiré, à partir de
 620 mg de (4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-
 nitrobenzyle.

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

- 15 1765, 1725, 1703.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 2,10 (3H, singulet);
 3,05 (1H, double doublet, J=15,6 et 3,5 Hz);
 3,34 (1H, double doublet, J=15,6 et 5,0 Hz);
 20 4,05 (2H, singulet);
 5,25 (1H, double doublet, J=5,0 et 3,5 Hz);
 5,35 (2H, singulet);
 7,60; 8,25 (4H, AB-quartet, J=9,3 Hz).

Préparation 16

- 25 2-(5-méthyl-4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthyl-
 thio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle

- En suivant le processus de Préparation 9, mais en
 remplaçant la bromoacétone par du bromure de
 2-bromopropionyle, on obtient 160 mg du produit désiré
 30 à partir de 155 mg de (4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-
 acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre de masse m/e : 440 (M^+).

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

1763, 1720, 1692.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

1,59 (3H, doublet, $J=7,0$ Hz);
 2,12 (3H, singulet);
 3,07 (1H, double doublet, $J=15,6$ et $3,0$ Hz);
 3,38 (1H, double doublet, $J=15,6$ et $5,0$ Hz);
 4,30 (1H, quartet, $J=7,0$ Hz);
 5,27 (1H, double doublet, $J=5,0$ et $3,0$ Hz);
 5,38 (2H, singulet);
 7,62; 8,29 (4H, AB-quartet, $J=9,3$ Hz).

Préparation 17

2-(4-Bromo-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-hydroxy-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle

On dissout 121 mg de 2-(4-hydroxy-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle dans 1 ml de tétrahydrofuranne. On ajoute goutte à goutte, à la solution résultante, en refroidissant avec de la glace, une solution de 45,2 mg de brome dans du tétrachlorure de carbone. Le mélange est agité à cette température pendant 10 minutes et le solvant est ensuite chassé par distillation sous pression réduite, le résidu résultant étant purifié par chromatographie en colonne (éluant:mélange 1:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle), ce qui donne 130 mg du produit désiré.

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) λ_{max} cm^{-1} :
 3330, 1785, 1700, 1613.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

3,06 - 4,10 (4H, multiplet);
 4,68 (1H, large singulet);
 5,27 (2H, singulet);
 5,94 centre (2H, multiplet);
 7,45; 8,12 (4H, AB-quartet, $J=9,0$ Hz).

Préparation 18

2-(4-Chloro-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-hydroxy-1,3-dithio-

lan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle

En suivant le processus de Préparation 17, mais en remplaçant le brome par du chlorure de sulfuryle, on obtient 38 mg du produit désiré à partir de 70 mg de

5 2-(4-hydroxy-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle.

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

3375, 1790, 1700, 1615.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

10 3,24 (1H, double doublet, J=16,2 et 2,0 Hz);
 3,54 (1H, double doublet, J=16,2 et 4,5 Hz);
 3,55 (2H, multiplet);
 5,29 (2H, singulet);
 5,97 (2H, multiplet);
 15 7,53; 8,23 (4H, AB-quartet, J=8,7 Hz).

Préparation 192-(4-Méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithian-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle

En suivant le processus de Préparation 11, mais en remplaçant la bromacétone par du chlorure de 3-bromo-propionyle, on obtient le produit désiré (isomère A: 7 mg; isomère B: 96 mg) à partir de 155 mg de (4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle.

20

Isomère A

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

1763, 1708, 1698.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

2,13 (3H, singulet);
 2,68 - 3,65 (6H, multiplet);
 30 5,07 (1H, double doublet, J:5,0 et 4,0 Hz);
 5,32 (2H, singulet);
 7,55; 8,25 (4H, AB-quartet, J=9,0 Hz).

Isomère B

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) $\Delta_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:
1760, 1700, 1693.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 5 2,02 (3H, singulet);
 2,57 - 3,60 (6H, multiplet);
 5,10 (1H, double doublet, $J=5,0$ et $3,0$ Hz);
 5,23 (2H, singulet);
 7,49; 8,16 (4H, AB-quartet, $J=9,0$ Hz).

10 Préparation 20

2- β -(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle

- 15 En suivant le processus de Préparation 15, on obtient 274 mg du produit désiré à partir de 469 mg de 2- β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle.

Spectre d'absorption infrarouge (KBr) $\Delta_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$:
1765, 1700.

20 Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 0,04 (3H, singulet);
 0,07 (3H, singulet);
 0,84 (9H, singulet);
 1,23 (3H, doublet, $J=6,5$ Hz);
25 2,07 (3H, singulet);
 3,21 (1H, double doublet, $J=3,0$ et $5,4$ Hz);
 3,9 - 4,4 (1H, multiplet);
 4,00 (2H, singulet);
 5,33 (1H, doublet, $J=3,0$ Hz);
30 5,23; 5,42 (2H, AB-quartet, $J=14,2$ Hz);
 7,56; 8,21 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

Préparation 21

2- β -(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-chloro-2-azétidinon-1-yl-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate

de p-nitrobenzyle

Une solution d'une quantité équimolaire de chlore dans du tétrachlorure de carbone est ajoutée à une solution de 134 mg de 2-3-(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl-7-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle dans 3 ml de chlorure de méthylène, en refroidissant avec de la glace. La solution est agitée à cette température pendant 30 minutes et le solvant est ensuite éliminé par distillation, ce qui donne, quantitativement, le produit désiré.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

0,06 (6H, singulet);
 0,81 (9H, singulet);
 1,25 (3H, doublet, $J=6,0$ Hz);
 3,47 (1H, double doublet, $J=1,8$ et $4,8$ Hz);
 4,04 (2H, singulet);
 3,9 - 4,4 (1H, multiplet);
 5,25; 5,40 (2H, AB-quartet, $J=14,0$ Hz);
 5,97 (1H, doublet, $J=1,8$ Hz);
 7,51; 8,21 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

Préparation 22

2-(4-Hydroxy-4-méthyl-1,3-dithiolan-2-ylidène)-2-(3-méthoxy-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-acétate de p-nitrobenzyle; mélange de deux isomères

En suivant le processus de Préparation 9, mais en utilisant 151 mg de 2-(3-méthoxy-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle, 185 μl d'hexaméthylidisilazane, 540 μl de butyllithium, 26 μl de disulfure de carbone et 37 μl de bromacétone, on obtient 121 mg du produit désiré, qui est un mélange de deux isomères. Ces isomères sont isolés par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant:mélange 6:1 en volume de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle).

Isomère ayant la plus faible polarité:

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 5
1,93 (3H, singulet);
2,12 (3H, singulet);
3,4 - 3,7 (2H, multiplet);
3,52 (3H, singulet);
4,45 (1H, doublet, $J=2,2$ Hz);
4,98 (1H, doublet, $J=2,2$ Hz);
5,30 (2H, singulet);
7,53; 8,18 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

- 10 Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :
1765, 1700.

Isomère ayant la polarité la plus élevée:

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 15
1,90 (3H, singulet);
2,12 (3H, singulet);
3,3 - 3,8 (2H, multiplet);
3,57 (3H, singulet);
4,57 (1H, doublet, $J=2,0$ Hz);
5,11 (1H, doublet, $J=2,0$ Hz);
20 5,35 (2H, singulet);
7,55; 8,21 (4H, A_2B_2 , $J=9,0$ Hz).

Spectre d'absorption infrarouge (CHCl_3) ν_{max} cm^{-1} :
1763, 1695.

Préparation 23

- 25 2-(3-Méthoxy-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)-2-(4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle

- 30 En suivant le processus de Préparation 15, mais en utilisant 188 mg de 2-(3-méthoxy-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle, 232 μl d'hexaméthylidisilazane, 0,68 ml de butyllithium, 50 μl de disulfure de carbone et 48 μl de bromure de bromacétyle, on obtient 108 mg du produit désiré, sous la forme d'une substance huileuse.

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

1770, 1700.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 5 2,10 (3H, singulet);
 3,56 (3H, singulet);
 4,06 (2H, singulet);
 4,56 (1H, doublet, $J=2$ Hz);
 5,12 (1H, doublet, $J=2$ Hz);
 5,36 (2H, singulet);
 10 7,62 (2H, doublet, $J=10$ Hz);
 8,30 (2H, doublet, $J=10$ Hz).

Préparation 24

2-(3-Méthoxy-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de méthyle

- 15 A une solution de 266 mg de thioformylglycinate
 de méthyle dans 3 ml de chlorure de méthylène, on ajou-
 te 170 μl de fluorosulfonate de méthyle. Le mélange résultant est
 agité à la température ambiante pendant 3 heures et re-
 froidi ensuite avec de la glace. On ajoute 574 μl de
 20 triéthylamine et 192 μl de chlorure de méthoxyacétyle
 au mélange précité qui est ensuite agité à cette tempé-
 rature pendant 45 minutes et ensuite à la température am-
 biente pendant 30 minutes. Le mélange réactionnel est
 soumis à une extraction avec de l'acétate d'éthyle, la-
 25 vé avec de l'eau et séché sur du sulfate de magnésium.
 Le solvant est ensuite séparé par distillation. Le ré-
 sidu résultant est purifié par chromatographie en cou-
 che mince, l'élution s'effectuant avec un mélange 4:1
 en volume de chlorure de méthylène et d'acétate d'éthyle,
 30 ce qui donne 27 mg du produit désiré.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

- 2,02 (3H, singulet);
 3,52 (3H, singulet);
 3,74 (3H, singulet);
 35 3,68; 4,26 (2H, AB-quartet, $J = 18,0$ Hz);

4,53 (1H, doublet, $J = 2,0$ Hz);

4,78 (1H, doublet, $J = 2,0$ Hz).

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

1780, 1755.

5 Préparation 25

2-(3-Méthoxy-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl)acétate de p-nitrobenzyle

10 En suivant le processus de Préparation 24, mais en utilisant 254 mg de thioformylglycinate de p-nitrobenzyle, 81 μl de fluorosulfonate de méthyle, 350 μl de triéthylamine et 91 μl de chlorure de méthoxyacétyle, on obtient 26 mg du produit désiré.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

15 2,06 (3H, singulet);
3,58 (3H, singulet);
3,88; 4,34 (2H, AB-quartet, $J = 18,0$ Hz);
4,61 (1H, doublet, $J = 2,0$ Hz);
4,82 (1H, doublet, $J = 2,0$ Hz);
5,35 (2H, singulet);
20 7,65; 8,33 (4H, A_2B_2 , $J = 9,0$ Hz).

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

Préparation 26

25 2-[3-(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl]-2-(5-méthyl-4-oxo-1,3-dithiolan-2-ylidène)acétate de p-nitrobenzyle

30 Une solution de butyllithium dans l'hexane (1,27 ml; 1,61 millimoles/ml) est ajoutée à une solution de 392 μl d'hexaméthylidisilazane dans 7 ml de tétrahydrofuranne, à la température ambiante, et le mélange est agité pendant 30 minutes. Après refroidissement de la solution résultante jusqu'à -78°C , on ajoute une solution de 497 mg de [3-(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-1-yl]acétate de p-nitrobenzyle dans 4 ml de tétrahydrofuranne, et on agite le mé-

lange pendant 5 minutes. On ajoute ensuite 95,6 μ l de
 disulfure de carbone à la solution, puis on agite le mé-
 lange pendant 20 minutes. On ajoute à la solution, goutte
 à goutte, du bromure de 2-bromopropionyle et on agite
 5 ensuite la solution à -78°C pendant 1,5 heure. On a-
 joute 121 μ l d'acide acétique, puis on dilue le mélange
 réactionnel avec de l'acétate d'éthyle, on le lave suc-
 cessivement avec de l'eau et avec une solution aqueuse
 10 de chlorure de sodium et on le sèche sur du sulfate de
 sodium anhydre. Le solvant est chassé par distillation
 sous pression réduite et le résidu est purifié par chro-
 matographie en colonne, l'élution s'effectuant avec un
 mélange 10:1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle,
 ce qui donne 457 mg du produit désiré, sous la forme d'u-
 15 ne substance écumeuse.

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

1758, 1720, 1690.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

0,05 (6H, singulet);
 20 0,82 (9H, singulet);
 1,18 (3H, doublet, $J = 5,5 \text{ Hz}$);
 1,53 (3H, doublet, $J = 7,0 \text{ Hz}$);
 2,02 (3H, singulet);
 3,13 (1H, double doublet, $J = 5,0$ et $2,5 \text{ Hz}$);
 25 4,17 (1H, quartet, $J = 7,0 \text{ Hz}$);
 4,05 - 4,4 (1H, multiplet);
 5,18 - 5,39 (1H);
 5,21; 5,38 (2H, AB-quartet, $J = 13,8 \text{ Hz}$);
 7,56; 8,22 (4H, A_2B_2 , $J = 9,3 \text{ Hz}$).

30 Préparation 27

2- β -(1-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-a-
zétidinon-1-yl]-2-(4-oxo-5-éthyl-1,3-dithiolan-2-yl)-
dène)acétate de p-nitrobenzyle

En suivant les processus décrits dans l'exemple

6 (a), on fait réagir 468 mg de β -(1-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl)-4-méthylthio-2-azétidinon-yl/acétate de p-nitrobenzyle, 420 μ l d hexaméthylidisilazane, une solution de 1,23 ml (2,0 millimoles) de butyllithium dans l'hexane, 90 μ l de disulfure de carbone et 230 ml de bromure d'alpha-bromobutyle, et on purifie le mélange réactionnel par chromatographie en colonne de gel de silice (éluant:chlorure de méthylène), ce qui donne 340 mg du composé désiré.

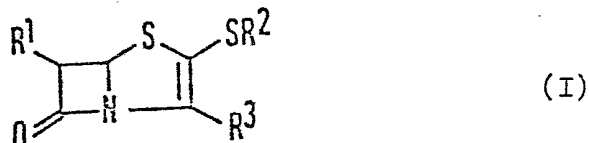
10 Spectre de résonance magnétique nucléaire (CDCl_3) δ ppm:

0,04 (3H, singulet);
0,08 (3H, singulet);
1,08 (3H, triplet proche, $J = 7,5$ Hz);
0,88 (9H, singulet);
15 1,28 (3H, doublet, $J = 6,0$ Hz);
1,7 - 2,3 (2H, multiplet);
2,12 (3H, singulet);
3,24 (1H, doublet, $J = 2,5$ et $4,5$ Hz);
4,0 - 4,5 (2H, multiplet);
20 5,22; 5,41 (2H, AB-quartet, $J = 13,5$ Hz);
5,35 (1H, doublet, $J = 2,5$ Hz);
7,58; 8,20 (4H, A_2B_2 , $J = 8,5$ Hz).

REVENDECATIONS

1) Composés utiles comme antibiotiques et comme produits chimiques intermédiaires, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (I) :

5



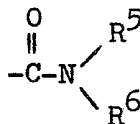
10 dans laquelle:

R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule R^4A - (dans laquelle R^4 représente un groupe hydroxy, un groupe alcoxy, un groupe acyloxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy, un groupe mercapto, un groupe alkylthio, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe azido, et A représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent comportant éventuellement un substituant constitué par un groupe trifluorométhyle et/ou phényle);

20

R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe de formule

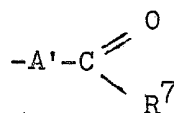
25



(dans laquelle R^5 et R^6 sont identiques ou différents, chacun d'eux représentant un groupe alkyle, un groupe aralkyle ou un groupe aryle ou bien R^5 et R^6 représentent, en association avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un groupe hétérocyclique azoté)

30

ou un groupe de formule



(dans laquelle R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alkyle comportant un ou plusieurs substituants, un groupe aralkyle, un groupe aryle, un groupe amino, un groupe amino alkylé dont le ou les groupes alkyle comportent éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydroxy, amino, carboxy ou carboxy protégé, un groupe amino cyclique, un groupe amino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes aryle, hétérocycliques ou aralkyle, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy, un groupe aryloxy, un groupe aralkyloxy, un groupe hydrazino, un groupe hydrazino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, aralkyle ou aryle, un groupe hydroxyamino, un groupe alcoxyamino ou un groupe guanidino, et A' représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent); et

R^3 représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé;

y compris les tautomères desdits composés dans lesquels R^2 représente un atome d'hydrogène;

et les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

2) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe éthyle, un groupe éthyle comportant, en position alpha, un substituant choisi parmi les groupes hydroxy, amino, acyloxy aliphatique en C_2-C_4 ou acylamino aliphatique en C_2-C_4 , ou un groupe méthoxy.

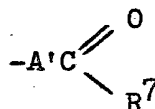
3) Composés selon la revendication 2, caractérisée en ce que R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe éthyle, un groupe alpha-hydroxyéthyle, un groupe alpha-acétoxyéthyle, un groupe alpha-propionyloxyéthyle, un groupe alpha-butyryloxyéthyle, un groupe alpha-aminoéthyle, un groupe alpha-acétylaminoéthyle, un groupe alpha-propionylaminoéthyle, un groupe alpha-butyrylaminoéthyle ou un groupe méthoxy.

4) Composés selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisés en ce que R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe de formule



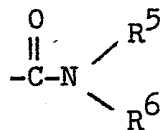
(dans laquelle R^5 et R^6 sont identiques et différents, chacun d'eux représentant un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, un groupe aralkyle ou un groupe aryle, ou bien R^5 et R^6 , en association avec l'atome d'azote auquel ils sont attachés, représente un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 4-hydroxypipéridino, morpholino ou 1-pipérazinyle

15 ou un groupe de formule



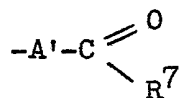
(dans laquelle R^7 représente un groupe alkyle en C_1-C_4 à chaîne droite ou à chaîne ramifiée, un groupe amino, un groupe amino substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe amino substitué par un groupe hydroxyalkyle inférieur, un groupe amino substitué par un groupe amino-alkyle inférieur, un groupe amino substitué par un groupe carboxyalkyle inférieur, un groupe amino substitué par un groupe alcoxycarbonylalkyle inférieur, un groupe amino substitué par un groupe aralkyloxycarbonylalkyle inférieur, un groupe amino cyclique, un groupe arylamino, un groupe amino substitué par un groupe hétérocyclique, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy inférieur, un groupe hydrazino, un groupe hydrazino substitué par un groupe alkyle inférieur, un groupe hydroxyamino, un groupe alcoxyamino ou un groupe guanidino, et A' représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent à chaîne droite ou à chaîne ramifiée comportant 1 à 3 atomes de carbone).

35 5) Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^2 représente un atome d'hydrogène ou un groupe de formule



5 (dans laquelle R^5 et R^6 sont identiques et différents, chacun d'eux représentant un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, benzyle ou phényle, ou bien R^5 et R^6 , en association avec l'atome d'azote auquel ils sont
10 reliés, représente un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 4-hydroxypipéridino, morpholino ou 1-pipérazinyle).

6) Composés selon la revendication 4, caractérisés en ce que R^2 représente un groupe de formule



15

dans laquelle A' représente un groupe méthylène, éthylène, triméthylène, propylène, éthylidène ou propylidène.

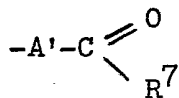
7) Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisés en ce que R^3 représente un groupe
20 carboxy, un groupe pivaloyloxyméthyloxycarbonyle ou un groupe p-nitrobenzyloxycarbonyle.

8) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce que :

R^1 représente un groupe 1-hydroxyéthyle;

25

R^2 représente un groupe de formule



30

(dans laquelle R^7 représente un groupe amino et A' représente un groupe méthylène comportant un substituant méthyle ou éthyle); et

R^3 représente un groupe carboxy.

9) Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisés en ce qu'ils sont constitués par les
35 sels de potassium ou de sodium.

10) Composés selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, caractérisés en ce que les composés de formule (I) sont de configuration (5R,6S) ou (5R, 6R).

11) Composés selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont :

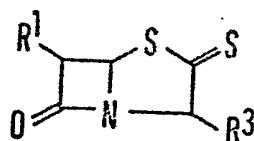
- acide 2-carbamoylméthylthio-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique;

- acide 2-(1-carbamoyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique; ou

- acide 2-(1-carbamoylpropylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique;

et leurs sels et esters.

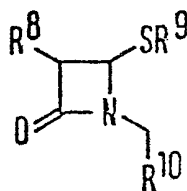
12) Procédé de préparation d'un composé de formule (Ia):



(Ia)

(dans laquelle R^1 et R^3 sont comme définis dans la revendication 1) et de ses tautomères ainsi que de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisés en ce qu'il comprend les étapes consistant :

(a) à faire réagir une 4-alkylthio-azétidin-2-one de formule (II) :



(II)

dans laquelle :

- R^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule $R^{14}A-$ (dans laquelle R^{14} représente un groupe alcoxy, un groupe acy-

loxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy, un groupe acylthio, un groupe alkylthio ou un groupe acylamino, et A est comme défini dans la revendication 1);

5 - R⁹ représente un groupe alkyle inférieur; et

- R¹⁰ représente un groupe carboxyle protégé

avec une base;

(b) à faire réagir le produit de l'étape (a) avec le disulfure de carbone;

10 (c) à faire réagir le produit de l'étape (b) avec un composé de formule (III):

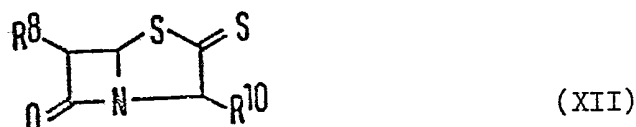


15 (dans laquelle X représente un atome d'halogène) ou avec un dihalogénure d'acide dicarboxylique;

(d) à halogéner le produit de l'étape (c);

(e) à faire réagir le produit de l'étape (d) avec une base pour obtenir un composé de formule (XII) :

20



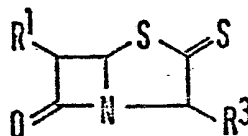
(dans laquelle R⁸ et R¹⁰ ont les significations précitées);

25 (f) si nécessaire, à enlever le groupe protecteur de tout groupe protégé et, si nécessaire, à convertir un groupe hydroxy représenté par R⁴ en un groupe acyloxy, un groupe azido, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio; et

30 (g) à salifier éventuellement le produit de l'étape (e) ou (f) pour obtenir un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit.

13) Procédé de préparation d'un composé de formule

(Ia):

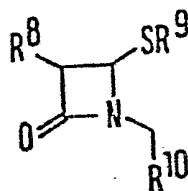


(Ia)

5

(dans laquelle R^1 et R^3 sont comme définis dans la revendication 1) et ses tautomères, ainsi que ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant :

- 10 (a) à faire réagir une 4-alkylthio-azétidin-2-one de formule (II) :



(II)

15

dans laquelle :

- R^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule $R^{14}A$ (dans laquelle R^{14} représente un groupe alcoxy, un groupe acyloxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy, un groupe acylthio, un groupe alkylthio ou un groupe acylamino, et A est comme défini dans la revendication 1);

20

- R^9 représente un groupe alkyle inférieur; et

25

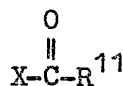
- R^{10} représente un groupe carboxy protégé

avec une base;

- (b) à faire réagir le produit de l'étape (a) avec le disulfure de carbone;

- (c) à faire réagir le produit de l'étape (b) avec un composé de formule (VI):

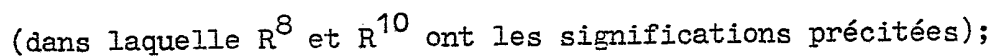
30



(VI)

(d) à halogéner le produit de l'étape (c);

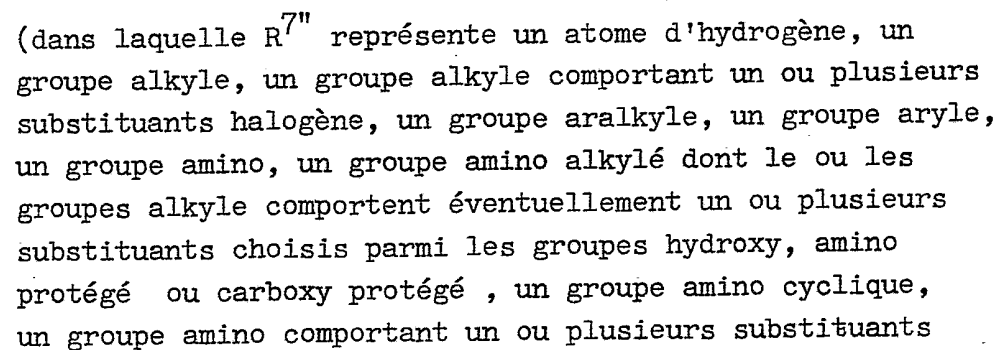
10



15

14) Procédé selon la revendication 12 ou la revendication 13, caractérisé en ce qu'il comprend l'étape additionnelle consistant à faire réagir le composé de formule (XII), avant ou après enlèvement des groupes protecteurs et conversion dudit groupe hydroxy dans l'étape (f), avec un composé de formule (XIX):

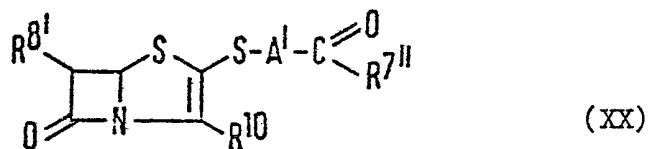
20



30

choisis parmi les groupes aryle, hétérocycliques ou aralkyle, un groupe hydrazino, un groupe hydrazino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, aralkyle ou aryle, un groupe hydroxyamino, un groupe alco-
 5 xyamino ou un groupe guanidino, Y représente un atome d'halogène, un groupe alkylsulfonyloxy ou un groupe arylsulfonyloxy, et A' représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent) pour obtenir un composé de formule (XX):

10



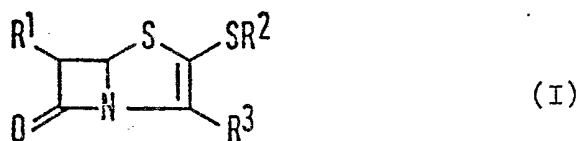
15 (dans laquelle $R^{8'}$ représente l'un quelconque des groupes représentés par R^1 ou R^8 , tandis que $R^{7''}$, R^{10} et A' ont les significations précitées) et, si nécessaire, à enlever les groupes protecteurs de tous groupes protégés.

15) Procédé selon l'une quelconque des revendications
 20 12, 13 et 14, caractérisé en ce que :

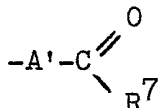
R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe éthyle, un groupe alpha-hydroxyéthyle, un groupe alpha-acétoxyéthyle, un groupe alpha-propionyloxyéthyle, un groupe
 25 alpha-butyryloxyéthyle, un groupe alpha-aminoéthyle, un groupe alpha-acétylaminoéthyle, un groupe alpha-propionylaminoéthyle, un groupe alpha-butyrylaminoéthyle ou un groupe méthoxy; et

R^3 représente un groupe carboxy, un groupe pivaloyloxyméthyloxycarbonyl ou un groupe p-nitrobenzyloxycarbonyl.
 30

16) Procédé de préparation d'un composé de formule
 (I) :



(dans laquelle R^1 et R^3 sont comme définis dans la revendication 1 et R^2 représente un groupe de formule



A' et R^7 étant comme définis dans la revendication 1), caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant :

(a) à faire réagir une 4-alkylthio-azétidin-2-one de formule (II) :



dans laquelle:

- R^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule R^{14}A - (dans laquelle R^{14} représente un groupe alcoxy, un groupe acyloxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy, un groupe acylthio, un groupe alkylthio ou un groupe acylamino, et A est comme défini dans la revendication 1);

- R^9 représente un groupe alkyle inférieur; et

- R^{10} représente un groupe carboxy protégé avec une base;

(b) à faire réagir le produit de l'étape (a) avec du disulfure de carbone;

(c) à faire réagir le produit de l'étape (b) avec un composé de formule (IV) :



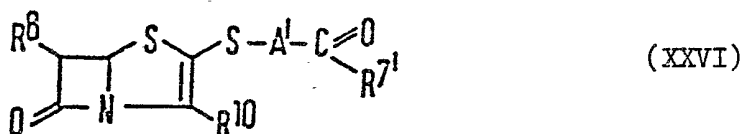
(dans laquelle A' est comme défini plus haut et $\text{R}^{7'}$ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe

alkyle comportant un ou plusieurs substituants halogène, un groupe aralkyle ou un groupe aryle);

(d) à halogéner le produit de l'étape (c);

(e) à faire réagir le produit de l'étape (d) avec une base pour obtenir un composé de formule (XXVI):

5



10

(dans laquelle A', R^{7'}, R⁸ et R¹⁰ ont les significations précitées);

(f) si nécessaire, à enlever tous groupes protecteurs et, si nécessaire, à convertir un groupe hydroxy représenté par R⁴ en un groupe acyloxy, un groupe azido, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio, et, si nécessaire, à transformer l'un quelconque des groupes représentés par R^{7'} en l'un quelconque des groupes représentés par R⁷; et

15

(g) à salifier éventuellement le produit de l'étape (e) ou (f) pour obtenir un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit.

20

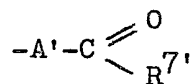
17) Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce que :

25

R¹ représente un atome d'hydrogène, un groupe éthyle, un groupe éthyle comportant, en position alpha, un substituant choisi parmi les groupes hydroxy, amino, acyloxy aliphatique en C₂-C₄ ou acylamino aliphatique en C₂-C₄, ou un groupe méthoxy;

30

R² représente un groupe de formule

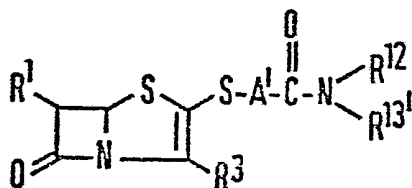


(dans laquelle R⁷ représente un groupe alkyle en C₁-C₄ à

chaîne droite ou à chaîne ramifiée, un groupe amino, un
groupe amino substitué par un groupe alkyle inférieur,
un groupe amino substitué par un groupe hydroxyalkyle in-
férieur, un groupe amino substitué par un groupe amino-
5 alkyle inférieur, un groupe amino substitué par un grou-
carboxyalkyle inférieur, un groupe amino substitué par un
groupe alcoxycarbonylalkyle inférieur, un groupe amino
substitué par un groupe aralkyloxycarbonylalkyle inférieur,
un groupe amino cyclique, un groupe arylamino, un groupe
10 amino substitué par un groupe hétérocyclique, un groupe
hydroxy, un groupe alcoxy inférieur, un groupe hydrazino,
un groupe hydrazino substitué par un groupe alkyle infé-
rieur, un groupe hydroxyamino, un groupe alcoxyamino in-
férieur ou un groupe guanidino, et A' représente un grou-
15 pe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent à chaîne droi-
te ou à chaîne ramifiée comportant 1 à 3 atomes de carbone);
et

R³ représente un groupe carboxy, un groupe piva-
loyloxyméthylloxycarbonyle ou un groupe p-nitrobenzyloxy-
20 carbonyle.

18) Procédé de préparation d'un composé de formule
(Ie):



(Ie)

(dans laquelle R¹, R³ et A' sont comme définis dans la
revendication 1, R¹² représente un atome d'hydrogène ou
un groupe alkyle et R¹³ représente un atome d'hydrogène,
un groupe alkyle, un groupe alkyle comportant un ou plu-
sieurs substituants choisis parmi les groupes hydroxy,
35 amino, carboxy ou carboxy protégé, un groupe aryle, un

un groupe hétérocyclique, un groupe aralkyle, un groupe amino, un groupe amino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, aralkyle ou aryle, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy ou un groupe amidino, ou bien R^{12} et $R^{13'}$, en association avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, représente un groupe hétérocyclique azoté)

caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant :

(a) à faire réagir une 4-alkylthio-azétidin-2-one de formule (II):



dans laquelle:

- R^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule $R^{14}A-$ (dans laquelle R^{14} représente un groupe alcoxy, un groupe acyloxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy, un groupe acylthio, un groupe alkylthio ou un groupe acylamino, et A est comme défini dans la revendication 1);
- R^9 représente un groupe alkyle inférieur; et
- R^{10} représente un groupe carboxy protégé avec une base;

(b) à faire réagir le produit de l'étape (a) avec du disulfure de carbone;

(c) à faire réagir le produit de l'étape (b) avec un composé de formule (V) :



(dans laquelle X représente un atome d'halogène, A' est comme défini dans la revendication 1 et Z représente un

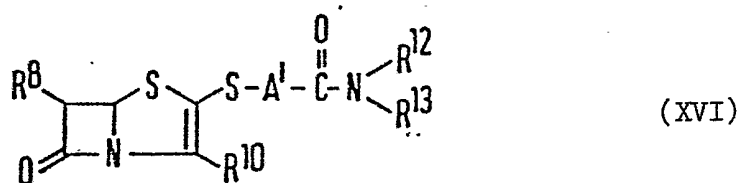
atome d'halogène ou un groupe alcoxycarbonyloxy inférieur);

(d) à halogéner le produit de l'étape (c);

(e) à faire réagir le produit de l'étape (d) avec un composé de formule (XV) :



(dans laquelle R^{12} représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle et R^{13} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alkyle comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydroxy, amino protégé ou carboxy protégé, un groupe aryle, un groupe hétérocyclique, un groupe aralkyle, un groupe amino, un groupe amino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, aralkyle ou aryle, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy ou un groupe amidino, ou bien R^{12} et R^{13} , en association avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, représentent un groupe hétérocyclique azoté) pour obtenir un composé de formule (XVI):



(dans laquelle R^8 , R^{10} , R^{12} , R^{13} et A' ont les significations précitées);

(f) si nécessaire, à enlever le groupe protecteur de tout groupe protégé et, si nécessaire, à convertir un groupe hydroxy représenté par R^4 en un groupe acyloxy, un groupe azido, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio; et

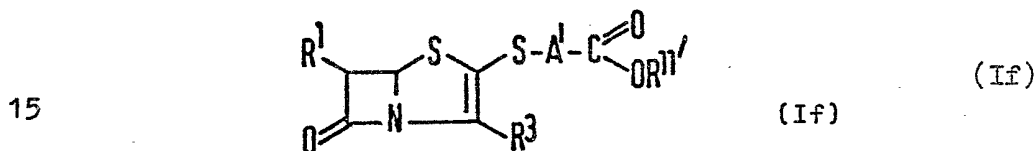
(g) à salifier éventuellement le produit de l'étape (e) ou (f) pour obtenir un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit.

19) Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que :

5 R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe éthyle, un groupe éthyle comportant, en position alpha, un substituant choisi parmi les groupes hydroxy, amino, acyloxy aliphatique en C_2-C_4 ou acylamino aliphatique en C_2-C_4 , ou un groupe méthoxy; et

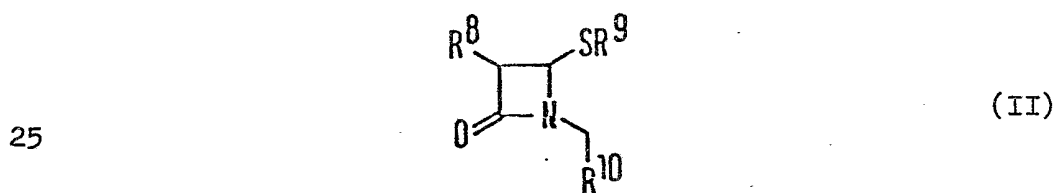
10 R^3 représente un groupe carboxy, un groupe pivaloyloxyméthylloxycarbonyl ou un groupe p-nitrobenzyloxycarbonyl.

20) Procédé d'un composé de formule (If) :



(dans laquelle R^1 , R^3 et A' sont comme définis dans la revendication 1 et $R^{11'}$ représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe aryle ou un groupe aralkyle), caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant :

20 (a) à faire réagir une 4-alkylthio-azétidin-2-one de formule (II) :



dans laquelle :

30 - R^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule $R^{14}A$ (dans laquelle R^{14} représente un groupe alcoxy, un groupe acyloxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy, un groupe acylthio, un groupe alkylthio ou un groupe acylamino, et A est comme défini dans la revendication 1);

- R^9 représente un groupe alkyle inférieur; et

- R^{10} représente un groupe carboxyle protégé⁷ avec une base;

(b) à faire réagir le produit de l'étape (a) avec du disulfure de carbone;

(c) à faire réagir le produit de l'étape (b) avec un composé de formule (V) :



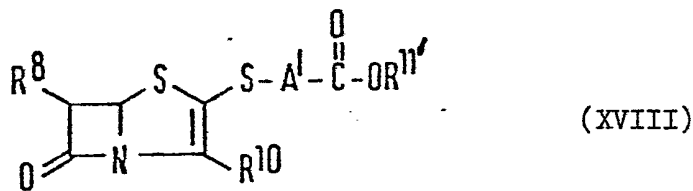
(dans laquelle X représente un atome d'halogène, A' est comme défini plus haut et Z représente un atome d'halogène ou un groupe alcoxycarbonyloxy inférieur);

(d) à halogéner le produit de l'étape (c);

(e) à faire réagir le produit de l'étape (d) avec un composé de formule (XVII):



(dans laquelle $\text{R}^{11'}$ est comme défini plus haut) en présence d'une base pour obtenir un composé de formule (XVIII):



(dans laquelle R^8 , R^{10} , $\text{R}^{11'}$ et A' ont les significations précitées);

(f) si nécessaire, à enlever le groupe protecteur de tout groupe protégé et, si nécessaire, à convertir un groupe hydroxy représenté par R^4 en un groupe acyloxy, un groupe azido, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio; et

(g) à salifier éventuellement le produit de l'étape (e)

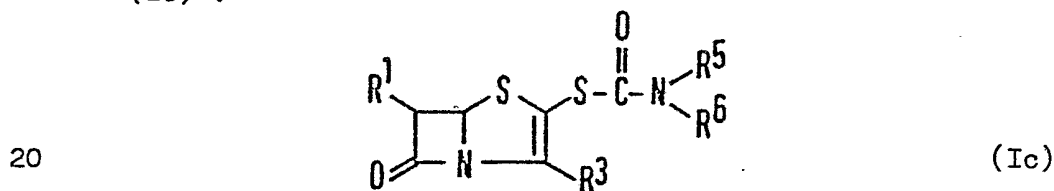
ou (f) pour obtenir un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit.

21) Produit selon la revendication 20, caractérisé en ce que :

5 R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe éthyle, un groupe alpha-hydroxyéthyle, un groupe alpha-acétoxyéthyle, un groupe alpha-propionyloxyéthyle, un groupe alpha-butyryloxyéthyle, un groupe alpha-aminoéthyle, un groupe alpha-acétylaminoéthyle, un groupe alpha-propionylaminoéthyle, un groupe alpha-butyrylaminoéthyle
10 ou un groupe méthoxy; et

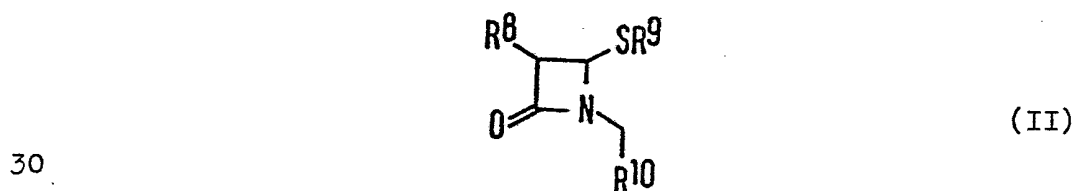
R^3 représente un groupe carboxy, un groupe pivaloyloxyméthyloxycarbonyl ou un groupe p-nitrobenzyloxycarbonyl.

15 22) Procédé de préparation d'un composé de formule (Ic) :



(dans laquelle R^1 , R^3 , R^5 et R^6 sont comme définis dans la revendication 1), caractérisé en ce qu'il comprend les étapes consistant :

25 (a) à faire réagir une 4-alkylthio-azétidin-2-one de formule (II) :



dans laquelle :

- R^8 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule $R^{14}A-$ (dans laquelle

R^{14} représente un groupe alcoxy, un groupe acyloxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy, un groupe acylthio, un groupe alkylthio ou un groupe acylamino, et A est comme défini plus haut ;

- R^9 représente un groupe alkyle inférieur; et

- R^{10} représente un groupe carboxy protégé⁷ avec une base;

(b) à faire réagir le produit de l'étape (a) avec du disulfure de carbone;

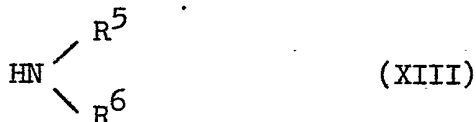
(c) à faire réagir le produit de l'étape (b) avec un composé de formule (III) :



(dans laquelle X représente un atome d'halogène);

(d) à halogéner le produit de l'étape (c);

(e) à faire réagir le produit de l'étape (d) avec un composé de formule (XIII) :



(dans laquelle R^5 et R^6 sont comme définis dans la revendication 1);

(f) si nécessaire, à enlever le groupe protecteur de tout groupe protégé et, si nécessaire, à transformer un groupe hydroxy représenté par R^4 en un groupe acyloxy, un groupe azido, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe alkylthio; et

(g) à salifier éventuellement le produit de l'étape (e) ou (f) pour obtenir un sel pharmaceutiquement acceptable de ce produit.

23) Procédé selon la revendication 22, caractérisé en ce que :

5 R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe éthyle, un groupe alpha-hydroxyéthyle, un groupe alpha-acétoxyéthyle, un groupe alpha-propionyloxyéthyle, un groupe alpha-butyryloxyéthyle, un groupe alpha-aminoéthyle, un groupe alpha-acétylaminoéthyle, un groupe alpha-propionylaminoéthyle, un groupe alpha-butyrylaminoéthyle ou un groupe méthoxy;

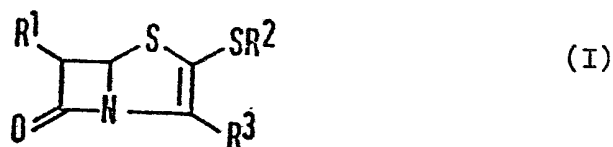
10 R^3 représente un groupe carboxy, un groupe pivaloyloxyméthylloxycarbonyl ou un groupe p-nitrobenzyloxycarbonyl; et

15 R^5 et R^6 sont identiques ou différents et chacun d'eux représente un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, benzyle ou phényle, ou bien R^5 et R^6 , en association avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, représentent un groupe 1-pyrrolidinyle, pipéridino, 4-hydroxypipéridino, morpholino ou 1-pipérazinyle.

24) Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 23, caractérisé en ce que la salification de l'étape (g) donne un sel de sodium ou de potassium.

20 25) Composition pharmaceutique comprenant un antibiotique et un support ou diluant pharmaceutiquement acceptable, caractérisé en ce que l'antibiotique est constitué par un ou plusieurs des composés de formule (I) :

25

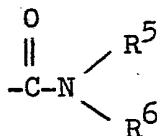


30 dans laquelle:

35 R^1 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcoxy ou un groupe de formule R^4A (dans laquelle R^4 représente un groupe hydroxy, un groupe alcoxy, un groupe alkoxy, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe arylsulfonyloxy, un groupe trialkylsilyloxy,

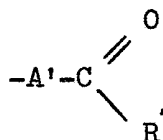
un groupe mercapto, un groupe alkylthio, un groupe amino, un groupe acylamino ou un groupe azido, et A représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent comportant éventuellement un substituant constitué par un groupe trifluorométhyle et/ou phényle);

R^2 représente un atome d'hydrogène, un groupe de formule



(dans laquelle R^5 et R^6 sont identiques ou différents, chacun d'eux représentant un groupe alkyle, un groupe aralkyle ou un groupe aryle ou bien R^5 et R^6 représentent, en association avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, un groupe hétérocyclique azoté)

ou un groupe de formule



(dans laquelle R^7 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alkyle comportant un ou plusieurs substituants halogène, un groupe aralkyle, un groupe aryle, un groupe amino, un groupe amino alkylé dont le ou les groupes alkyle comportent éventuellement un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes hydroxy, amino, carboxy ou carboxy protégé, un groupe amino cyclique, un groupe amino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes aryle, hétérocycliques ou aralkyle, un groupe hydroxy, un groupe alcoxy, un groupe aryloxy, un groupe aralkyloxy, un groupe hydrazino, un groupe hydrazino comportant un ou plusieurs substituants choisis parmi les groupes alkyle, aralkyle ou aryle, un groupe hydroxyamino, un groupe alcoxyamino ou un groupe guanidino, et A' représente un groupe hydrocarboné aliphatique saturé bivalent); et

R^3 représente un groupe carboxy ou un groupe carboxy protégé;

y compris les tautomères desdits composés dans lesquels R^2 représente un atome d'hydrogène;

5. et les sels pharmaceutiquement acceptables desdits composés.

26) Composition selon la revendication 25, caracté-
risée en ce que l'antibiotique précité est l'acide
2-(1-carbamoyléthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-car-
10 boxylique ou l'un de ses sels ou esters.