

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 82 14580**

---

⑮ Dérivés d'acide pénème-3-carboxylique, leur préparation et leur utilisation comme agents antimicrobiens.

⑯ Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 513/04; A 61 K 31/43.

⑰ Date de dépôt..... 25 août 1982.

⑱ ⑲ ⑲ Priorité revendiquée : JP, 25 août 1981, n° 133203/81.

⑳ Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 9 du 4-3-1983.

---

㉑ Déposant : Société dite : SANKYO COMPANY LIMITED. — JP.

㉒ Invention de : Isao Kawamoto, Tetsuo Miyadera, Yukio Sugimura, Teruo Tanaka, Toshihiko Hashimoto, Kimio Iino et Shinichi Sugawara.

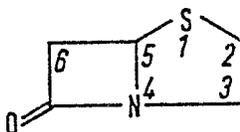
㉓ Titulaire : *Idem* ㉑

㉔ Mandataire : Cabinet Lavoix,  
2, place d'Estienne-d'Orves, 75441 Paris Cedex 09.

---

La présente invention est relative à un nouvel acide pénème-3-carboxylique, à ses sels et esters, à un procédé pour la préparation de ces composés, ainsi qu'à leur utilisation comme agents antimicrobiens.

5 Les pénicillines forment une classe bien connue d'antibiotiques qui sont largement utilisés depuis de nombreuses années en thérapeutique, chez l'homme et les animaux. Chimiquement, les pénicillines ont en commun une structure  $\beta$ -lactame, couramment appelée "pénème", qu'on peut représen-  
10 ter par la formule suivante:

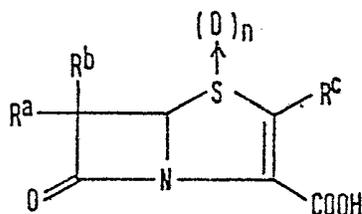


15 Beaucoup des dérivés de pénicilline intéressants ont une double liaison carbone-carbone entre les positions 2 et 3 et la structure présentant cette double liaison est connue comme "pénème"; ces structures pénème et pénème forment la base de la nomenclature semi-systématique des dérivés de  
20 pénicilline, et cette nomenclature est, d'une façon générale, acceptée par les spécialistes de la technique du monde entier, et c'est elle qui est utilisée ici. Le système de numérotation utilisé ici est celui indiqué sur la formule ci-dessus.

25 Bien que les pénicillines connues constituent une arme précieuse dans l'arsenal pharmaceutique, l'apparition de souches nouvelles, et souvent pénicillino-résistantes, de bactéries pathogènes fait qu'il est de plus en plus nécessaire de rechercher de nouveaux antibiotiques. Il s'en-  
30 suit que divers composés de type pénème ont été préparés par synthèse pour tenter de réaliser une activité antibactérienne plus puissante, un spectre antibactérien plus large et/ou une meilleure efficacité contre les microorganismes pénicillino-résistants.

35 Par exemple, le brevet des E.U.A. n° 4.260.618 décrit une classe de composés de type pénème qu'on peut représenter par la formule:

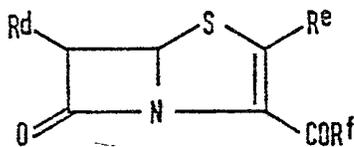
5



dans laquelle  $R^a$  et  $R^b$  représentent des atomes d'hydrogène  
ou divers groupes organiques,  $n$  est égal à 1 ou 2 et  $R^c$   
10 représente, entre autres, un groupe alcoylthio en C1 à C6,  
qui peut être substitué par un ou plusieurs atomes de chlo-  
re, de brome ou de fluor.

Le brevet européen n° 3960 décrit une classe similaire  
de composés, qu'on peut représenter par la formule:

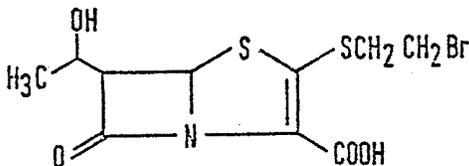
15



20 dans laquelle  $R^d$  représente divers groupes organiques,  $R^f$   
représente un groupe hydroxy ou divers groupes organiques  
et  $R^e$  représente, entre autres, un groupe haloéthylthio, par  
exemple un groupe chloroéthylthio ou bromoéthylthio.

En outre, la demande de brevet japonais Kokai (c.à d.  
25 publiée mais non examinée) n° 153789/80 décrit l'acide  
2-(2-bromoéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique  
qu'on peut représenter par la formule:

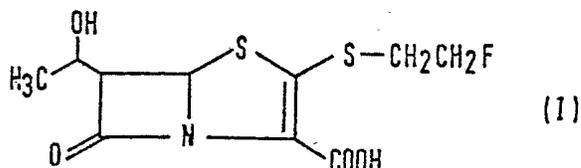
30



La Demanderesse a maintenant découvert un composé par-  
ticulier, ainsi que ses sels et esters, qui, bien qu'appar-  
35 tenté aux composés connus définis ci-dessus, présente des  
avantages significatifs des points de vue de son activité  
antimicrobienne (tant in vitro qu'in vivo), de sa stabilité

chimique, de son comportement lorsqu'il est métabolisé, et de son absorption dans la circulation sanguine.

Les composés suivant la présente invention sont l'acide de 2-(2-fluoroéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique, qu'on peut représenter par la formule:



10

ainsi que ses sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

Bien que tous les sels et esters pharmaceutiquement acceptables du composé de formule (I) soient intéressants, la Demanderesse a découvert, de façon très surprenante, qu'un ester particulier permet d'obtenir de bien meilleurs résultats des points de vue concentration dans le sang et taux recueilli dans l'urine que ceux fournis par d'autres sels et esters (comme classique dans ce domaine, la Demanderesse préfère administrer un sel ou ester, plutôt que l'acide libre, afin d'améliorer l'hydrosolubilité ou l'absorption dans le tube digestif). En fait, avec cet ester, le taux recueilli dans l'urine ainsi que la concentration dans le sang peuvent être plusieurs fois supérieurs à ceux d'autres sels et esters. Ce remarquable ester est l'ester (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)-méthylique.

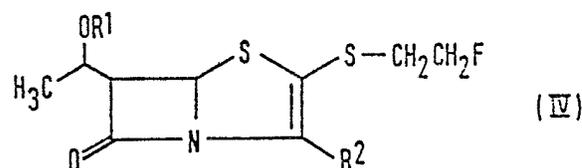
20

Le composé de formule (I) peut être utilisé sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable. Comme exemples de ces sels on citera ceux formés avec des métaux (comme le lithium, le sodium, le potassium, le calcium ou le magnésium), ceux formés avec l'ammoniac ou une amine organique (comme les sels d'ammonium, de cyclohexylammonium, de diisopropylammonium ou de triéthylammonium), et ceux formés avec des aminoacides basiques (comme la lysine ou l'arginine). Parmi eux, les sels de sodium et de potassium sont préférables.

30

Lorsque le composé suivant l'invention est utilisé





10 dans laquelle  $R^1$  et  $R^2$  ont les significations précitées. Le groupe protecteur représenté par  $R^1$  est ensuite éliminé, ce qui laisse un groupe hydroxy libre et, si nécessaire,

le groupe carboxy protégé représenté par  $R^2$  est converti en un groupe carboxy libre (avant, après ou pendant l'élimination du groupe protecteur de l'hydroxyle représenté par  $R^1$ ), ce qui donne le composé cherché, suivant l'invention.

15 Lorsqu'on prépare l'acide libre de formule (I), on peut ensuite le salifier ou l'estérifier ou, lorsque le composé est isolé du mélange réactionnel sous la forme d'un sel, celui-ci peut être converti en l'acide libre ou estérifié, par des modes opératoires bien connus dans la technique.

20 Le groupe labile représenté par X dans le composé de formule (III) peut être, par exemple, un groupe hydroxy, un atome d'halogène (par exemple un atome de brome ou d'iode), un groupe alcanesulfonyloxy (par exemple un groupe méthanesulfonyloxy ou éthanesulfonyloxy), un groupe halo-

25 alcanesulfonyloxy (par exemple un groupe trifluorométhane-sulfonyloxy), ou un groupe arènesulfonyloxy (par exemple un groupe benzènesulfonyloxy ou p-toluènesulfonyloxy).

La réaction du composé de formule (II) avec le composé de formule (III) (dans lequel X est n'importe lequel des groupes définis ci-dessus, à l'exception d'un groupe hydroxy) pour obtenir le composé de formule (IV) est de préférence effectuée dans un solvant inerte et en présence d'une base. La nature du solvant utilisé dans cette réaction n'est pas critique tant qu'il n'a pas d'effet nuisible sur la réaction. Comme exemples de ces solvants on citera: des hydrocarbures halogénés comme le chloroforme, le chlorure de

30 de méthylène ou le dichlorure d'éthylène; des éthers comme l'éther diéthylique ou le tétrahydrofurane; le nitrométhane;

35

un mélange d'un ou plusieurs de ces solvants et d'eau ou d'un autre solvant organique; ou un mélange de deux ou plus de n'importe lesquels de ces solvants. La nature de la base utilisée n'est pas, non plus, particulièrement limitée, tant qu'elle n'affecte pas d'autres parties du composé, en particulier le noyau  $\beta$ -lactame. La base agit comme agent de fixation des acides et on peut utiliser tout composé connu comme remplissant cette fonction. Comme exemples, on citera des bases organiques comme la triéthylamine, la pyridine, la 2,6-lutidine ou la N,N-diméthylaniline; des carbonates de métaux alcalins et alcalino-terreux (comme le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou le carbonate de calcium); ainsi que des bicarbonates de métaux alcalins comme le bicarbonate de sodium.

Bien que la température de réaction ne soit pas critique, la Demanderesse préfère effectuer la réaction à une température relativement basse, afin de limiter les réactions secondaires, et c'est pourquoi la température est de préférence de  $-10^{\circ}\text{C}$  à  $+100^{\circ}\text{C}$ . Le temps nécessaire à la réaction dépend principalement de la température de réaction et de la nature des substances de départ, mais, d'une façon générale, de plusieurs minutes à 200 heures suffisent.

Une fois la réaction terminée, on peut séparer le composé cherché de formule (IV) du mélange réactionnel, par des moyens classiques. Par exemple, une séquence de séparation appropriée consiste: à diluer le mélange réactionnel à l'aide d'un solvant organique non miscible à l'eau; à laver le mélange à l'eau; et à distiller le solvant afin d'obtenir le composé cherché. Si nécessaire, on peut ensuite purifier le solvant par des moyens classiques, par exemple par recristallisation, reprécipitation ou chromatographie.

Lorsque le composé de formule (IV) obtenu comme décrit ci-dessus est sous la forme de l'isomère 5S, il peut aisément être converti en l'isomère 5R en le chauffant, soit seul soit en présence d'un solvant organique comme le toluène, le xylène, le N,N-diméthylformamide ou le N,N-diméthylacétamide. Afin de limiter les réactions secondaires, cette

réaction peut, si nécessaire, être effectuée en présence d'un inhibiteur de polymérisation comme l'hydroquinone.

Lorsqu'on utilise un composé de formule (III) dans lequel X représente un groupe hydroxy, il est préférable  
5 d'effectuer la réaction en faisant réagir le composé de formule (II) avec le composé de formule (III), c'est-à-dire le 2-fluoroéthanol, en présence de triphénylphosphine et d'un ester dialcoylique d'acide azodicarboxylique, par exemple l'azodicarboxylate de diéthyle.

10 Il est préférable d'effectuer cette réaction en présence d'un solvant inerte, dont la nature n'est pas critique tant qu'il n'a pas d'effet nuisible sur la réaction. Comme exemples de solvants appropriés on citera: des éthers (comme l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane ou le  
15 dioxanne) et des hydrocarbures aromatiques (comme le benzène ou le toluène), ainsi que des mélanges de deux ou plus de ces solvants.

Bien que la température de réaction n'ait pas non plus de caractère critique, la Demanderesse préfère effectuer la  
20 réaction à une température relativement basse afin de limiter ou éviter les réactions secondaires, et c'est ainsi qu'une température de  $-20^{\circ}\text{C}$  à la température ambiante est préférable. Le temps nécessaire à la réaction dépend principalement de la température de réaction et de la nature  
25 des substances de départ, mais un laps de temps de plusieurs minutes à 100 heures suffit, d'une manière générale.

Une fois la réaction terminée, on peut séparer le composé cherché de formule (IV) du mélange réactionnel par des  
30 moyens classiques, par exemple par la séquence de séparation décrite plus haut. Si on le souhaite, lorsque le composé est l'isomère 5S, on peut le convertir en l'isomère 5R correspondant, en chauffant.

Si nécessaire, on élimine ensuite le groupe protecteur du carboxy du composé résultant de formule (IV) par des  
35 moyens classiques, afin d'obtenir l'acide carboxylique libre. Il va de soi que la nature de la réaction utilisée pour éliminer le groupe protecteur du carboxy dépend de la nature

du groupe lui-même. Le groupe protecteur du carboxy est de préférence un groupe aralcoyle (par exemple benzyle ou p-nitrobenzyle, particulièrement un groupe p-nitrobenzyle), car ces groupes sont aisément éliminables par réduction.

5 On dispose de tout un choix d'agents réducteurs pour cette réaction, mais la Demanderesse préfère faire appel à un mode de réduction catalytique utilisant de l'hydrogène et un catalyseur approprié (de préférence du charbon palladié). Cette réaction est normalement effectuée en présence d'un

10 solvant, dont la nature n'est pas critique tant qu'il n'a pas d'effet nuisible sur la réaction. Les solvants préférés sont: des alcools (comme le méthanol ou l'éthanol), des éthers (comme le tétrahydrofurane ou le dioxanne), des acides gras (comme l'acide acétique) ainsi que des mélanges

15 d'un ou plusieurs de ces solvants et d'eau ou d'une solution tampon de phosphate. La température de réaction n'est pas particulièrement limitée, bien qu'elle soit habituellement comprise entre 0°C et la température ambiante, environ. Le temps nécessaire à la réaction dépend de la nature des

20 substances de départ et des agents réducteurs, mais la réaction est habituellement menée à bonne fin en un laps de temps de plusieurs minutes à 100 heures.

Une fois la réaction terminée, on peut séparer le composé résultant du mélange réactionnel, par des moyens

25 classiques. Par exemple, une séquence de séparation consiste: à filtrer les substances insolubles; à laver la solution organique obtenue comme filtrat, à l'eau; à sécher la solution organique; et à distiller le solvant, afin d'obtenir le composé cherché qu'on peut éventuellement encore

30 purifier par des moyens classiques, comme la recristallisation, la chromatographie préparative en couche mince ou la chromatographie sur colonne.

De même, le groupe protecteur de l'hydroxyle représenté par R<sup>1</sup> est éliminé de façon classique avant, après ou

35 pendant l'élimination du groupe protecteur du carboxy, comme décrit ci-dessus. La nature du groupe protecteur de l'hydroxyle représenté par R<sup>1</sup> n'est pas particulièrement

limitée, et on peut utiliser tout groupe approprié couramment utilisé dans les réactions de ce type. Toutefois, il est préférable que le groupe protecteur soit un groupe aralcoyloxy-carbonyle (par exemple un groupe benzyloxy-carbonyle ou p-nitrobenzyloxy-carbonyle) ou un groupe trialkoxysilyle (par exemple un groupe triméthylsilyle ou t-butyl-diméthylsilyle), et tout particulièrement un groupe t-butyl-diméthylsilyle.

Lorsque  $R^1$  représente un groupe aralcoyloxy-carbonyle (par exemple un groupe p-nitrobenzyloxy-carbonyle), il peut être éliminé en mettant le composé correspondant en contact avec un agent réducteur. La nature de l'agent réducteur ainsi que les conditions réactionnelles utilisées pour l'élimination de ce groupe protecteur de l'hydroxy sont les mêmes que celles déjà décrites à propos de l'élimination du groupe protecteur du carboxy contenu dans le groupe représenté par  $R^2$  et, en conséquence, le groupe protecteur du carboxy et le groupe protecteur de l'hydroxy peuvent être éliminés simultanément.

Lorsque  $R^1$  représente un groupe trialkoxysilyle (par exemple un groupe t-butyl-diméthylsilyle), on peut l'éliminer en traitant le composé à l'aide d'un composé générateur d'ions fluorure (comme le fluorure de tétrabutylammonium) ou avec un acide (comme l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide acétique), de préférence avec un composé engendrant des ions fluorure. La réaction est de préférence effectuée en présence d'un solvant dont la nature n'est pas critique tant qu'il n'a pas d'effet nuisible sur la réaction. La Demanderesse préfère utiliser un éther (comme le tétrahydrofurane ou le dioxane) comme solvant.

Il est préférable d'utiliser une température de réaction comprise entre la température ambiante et 60°C, et le temps nécessaire à la réaction peut varier de quelques minutes à 100 heures.

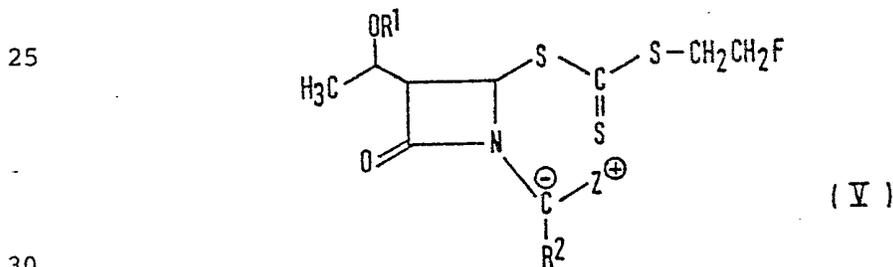
Après élimination du (ou des) groupe(s) protecteur(s), le composé de formule (I) résultant peut être séparé du milieu réactionnel de façon classique, et, si nécessaire,

purifié ensuite par des techniques comme la recristallisation, la chromatographie préparative en couche mince ou la chromatographie sur colonne.

Lorsque le groupe carboxy protégé représenté par  $R^2$  dans le composé de formule (IV) est un groupe carboxy estérifié, et particulièrement lorsque le groupe ester est l'un des groupes préférables décrits ci-dessus à propos des composés suivant l'invention et, surtout, lorsqu'il est un groupe (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthoxycarbonate<sup>7</sup> il peut ne pas être nécessaire d'éliminer le groupe protecteur du carboxy et l'ester souhaité peut être préparé directement. Dans ce cas, la réaction choisie pour éliminer le groupe protecteur de l'hydroxy représenté par  $R^1$  doit être telle qu'elle laisse intact le groupe carboxy estérifié.

Si on le souhaite, le composé résultant de formule (I) ou son sel ou ester, lorsqu'il est en configuration 5S, peut être converti en l'isomère correspondant en configuration 5R, par chauffage, en présence ou en l'absence d'un solvant organique, comme décrit à propos du composé de formule (IV).

On peut également préparer les composés suivant l'invention en chauffant un composé de formule (V):

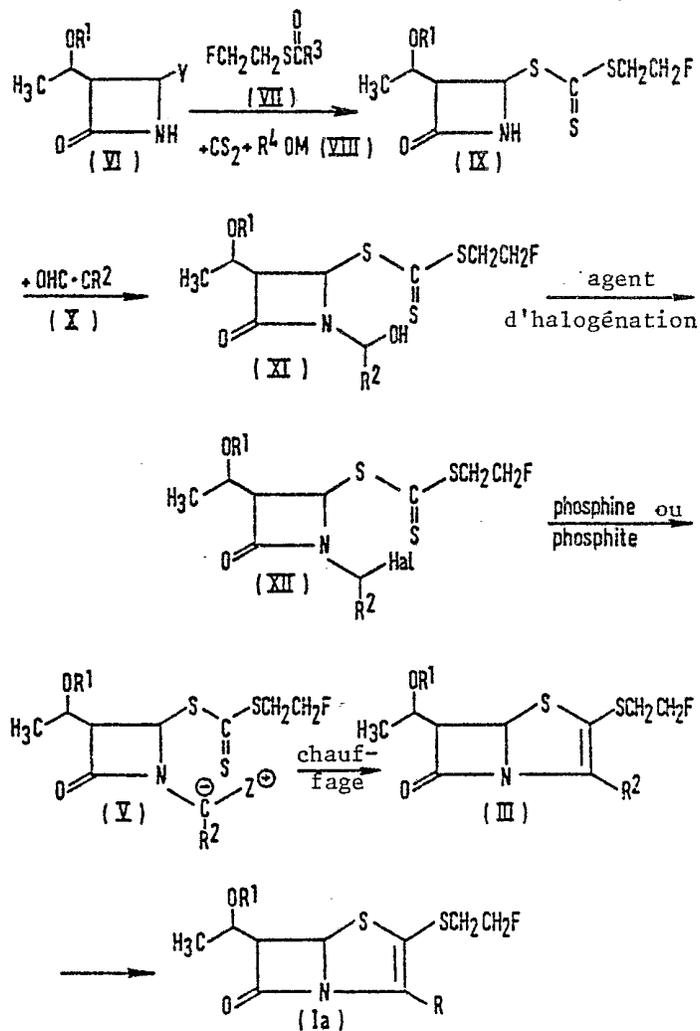


(dans laquelle  $R^1$  et  $R^2$  ont les significations précitées et  $Z^+$  représente un groupe trialkylphosphonio, par exemple un groupe tributylphosphonio; un groupe triarylphosphonio, par exemple un groupe triphénylphosphonio ou un groupe phosphono diestérifié accompagné par le cation, par exemple un groupe diéthylphosphono accompagné par un ion lithium ou sodium) afin d'obtenir un composé de formule (IV); en élimi-

35

nant le groupe protecteur de l'hydroxy représenté par  $R^1$  et, si nécessaire, en convertissant le groupe carboxy protégé représenté par  $R^2$  en un groupe carboxy libre.

5 Cette réaction est décrite dans le brevet britannique n° 2.048.261 et le composé de formule (V), qui est la substance de départ pour cette réaction, peut également être préparé comme décrit dans ce brevet, la séquence préparatoire tout entière étant représentée par le schéma réactionnel suivant:



Dans les formules ci-dessus, Y représente un groupe alcanoyloxy (par exemple un groupe acétoxy ou propionyloxy), un groupe alcanesulfonyle (par exemple un groupe méthane sulfonyle ou éthanesulfonyle), un groupe arènesulfonyle  
 5 (par exemple un groupe benzènesulfonyle ou p-toluènesulfonyle) ou un atome d'halogène (par exemple un atome de chlore, de brome ou d'iode), de préférence un groupe acétoxy ou méthanesulfonyle ou un atome de chlore, et, mieux, un groupe acétoxy. M représente un métal alcalin, par exemple  
 10 le sodium, le potassium ou le lithium, de préférence le sodium. R<sup>3</sup> représente un groupe alcoyle (par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle) ou un groupe aryle (par exemple un groupe phényle), de préférence un groupe méthyle. R<sup>4</sup> représente un groupe alcoyle  
 15 (par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle ou butyle), de préférence un groupe méthyle. Hal représente un atome d'halogène, par exemple un atome de chlore, de brome ou d'iode. R représente un atome d'hydrogène ou un groupe carboxy estérifié. Z<sup>+</sup>, R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont les significations  
 20 précitées.

La séquence réactionnelle ci-dessus est connue d'après le brevet britannique n° 2.048.261, comme indiqué ci-dessus, et tous les détails des réactions sont comme décrits dans ce brevet. Toutefois, il est important, dans cette séquence  
 25 réactionnelle particulière, que, dans le premier stade  $\overline{C}$ 'est-à-dire dans la réaction du composé de formule (VI) avec le disulfure de carbone et les composés de formule (VII) et (VIII) pour obtenir le composé de formule (IX) les composés de formule (VII) et (VIII) et le disulfure de carbone aient été mis à réagir simultanément, à l'avance, afin  
 30 de fournir un composé intermédiaire de formule (XIII) assez stable:



dans lequel M a la signification précitée, composé qu'on  
 35 fait ensuite réagir avec le composé de formule (VI). Dans la réaction décrite dans le brevet britannique précité, le composé de formule (VII), le composé de formule (VIII) et le

disulfure de carbone sont ajoutés peu à peu, dans cet ordre, au composé de formule (VI) mais, si on opère ainsi dans le cas particulier présent, le composé de formule (IX) est obtenu avec un rendement très médiocre, car le composé  
5 de formule (VII) et le composé de formule (VIII) réagiront en donnant un composé intermédiaire instable, c'est-à-dire un sel métallique de 2-fluoroéthanethiol qui, pour sa part, se décompose rapidement en donnant du sulfure d'éthylène.

Les esters du composé de formule (I) peuvent être  
10 préparés par un mode d'estérification classique, partant du composé de formule (I) (l'acide libre) ou un de ses sels ou par un procédé classique de transestérification partant d'un autre ester. Par exemple, dans le cas de l'ester très préférable, c'est-à-dire l'ester (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxo-  
15 lène-4-yl)méthylrique, on peut le préparer par une réaction d'estérification classique, par exemple d'une 4-halométhyl-5-méthyl-1,3-dioxolène-2-one (par exemple la 4-bromométhyl-5-méthyl-1,3-dioxolène-2-one) avec l'acide libre ou un de ses sels (de préférence un sel de métal alcalin). Il con-  
20 vient particulièrement d'effectuer une telle réaction en utilisant un sel de l'acide de formule (I) bien que, si l'acide libre est utilisé pour cette réaction, le même effet puisse être obtenu en utilisant l'acide libre en présence d'une base.

25 Ces réactions d'estérification sont normalement effectuées en présence d'un solvant, dont la nature n'est pas critique tant qu'il n'a pas d'effet nuisible sur la réaction. Comme exemples de solvants appropriés on citera le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide, le diméthyl  
30 sulfoxyde, le nitrométhane, l'acétonitrile, l'acétone, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, le méthanol, l'éthanol, le chloroforme, le chlorure de méthylène, le benzène ou le toluène, de préférence le N,N-diméthylformamide, le N,N-diméthylacétamide ou le diméthylsulfoxyde.

35 Comme indiqué ci-dessus, si la réaction d'estérification est effectuée en utilisant l'acide libre de formule (I) et une 4-halométhyl-5-méthyl-1,3-dioxolène-2-one, la réaction

est de préférence effectuée en présence d'une base. Ce peut être une base organique (comme la triéthylamine ou la dicyclohexylamine) ou une base minérale, en particulier un carbonate ou bicarbonate de métal alcalin ou alcalino-terreux  
5 (comme le bicarbonate de sodium, le carbonate de sodium, le carbonate de potassium ou le carbonate de calcium).

La température de réaction n'est pas non plus critique, bien qu'il soit préférable d'effectuer la réaction à une température relativement basse afin de limiter les réactions secondaires, de préférence une température de 0 à  
10 100°C. Le temps nécessaire à la réaction dépend de la température de réaction et de la nature des réactifs, mais la réaction est normalement menée à bonne fin en un laps de temps de plusieurs minutes à 200 heures.

15 Une fois la réaction terminée, on peut séparer le composé cherché du mélange réactionnel par des moyens classiques. Par exemple, on peut, de façon appropriée: additionner le mélange réactionnel d'un solvant non miscible à l'eau; laver le mélange tout entier à l'eau; sécher le mélange; et  
20 éliminer le solvant par distillation, afin d'obtenir le composé cherché qu'on peut ensuite purifier, si nécessaire, par des moyens classiques comme la recristallisation ou diverses techniques chromatographiques.

Les composés suivant l'invention ont une puissante  
25 activité antibactérienne sur diverses variétés de bactéries, y compris les bactéries gram-positives et les bactéries gram-négatives, ainsi que sur des bactéries anaérobies et, ainsi, sont utiles pour le traitement de maladies provoquées par ces bactéries.

30 Les activités des composés suivant l'invention sur diverses bactéries sont indiquées dans le tableau suivant, en termes de concentrations inhibitrices minimales (microgrammes par ml). En outre, on rapporte des résultats obtenus avec un certain nombre de composés connus de structure similaire.  
35 Les composés sont identifiés dans le tableau suivant par les numéros qui leur sont attribués dans la liste suivante:

1. Le (5R, 6S)-2-(2-fluoroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl- $\bar{7}$ -pénème-3-carboxylate de sodium
2. Le (5R, 6S)-2-(2-fluoroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl- $\bar{7}$ -pénème-3-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthyle
3. Le (5R, 6S)-2-(2-chloroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl- $\bar{7}$ -pénème-3-carboxylate de sodium
4. Le (5R, 6S)-2-éthylthio-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl- $\bar{7}$ -pénème-3-carboxylate de sodium
5. Le (5R, 6S)-2-(2-bromoéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl- $\bar{7}$ -pénème-3-carboxylate de sodium.

Les composés n° 1 et 2 sont des composés suivant l'invention qui sont respectivement le sel de sodium et l'ester (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthylrique du composé de formule (I), tandis que les composés n° 4 et 5 sont des composés connus ayant une structure similaire et le composé n°3 est un composé décrit d'une façon générale dans les techniques antérieures. Deux résultats, A et B, sont donnés pour le composé n°2. Le premier, A, est le résultat lorsqu'on utilise le composé tel quel, tandis que le second, B, est celui obtenu après avoir fait incuber le composé avec du sérum de lapin pendant une heure à 37°C, afin de simuler les effets obtenus in vivo.

TABLEAU

Microorganismes	Composés n°					
	1	2		3	4	5
		A	B			
<u>Staphylococcus aureus</u> 209P	0,01	0,05	0,01	0,02	0,02	0,05
<u>Staphylococcus aureus</u> 56	0,02	0,05	0,02	0,02	0,05	0,05
<u>Escherichia coli</u> NIHJ	0,1	0,4	0,1	0,2	0,4	0,4
<u>Escherichia coli</u> 609	0,1	0,4	0,1	0,6	0,8	0,4
<u>Klebsiella pneumoniae</u> 806	0,1	0,4	0,1	0,4	0,4	0,4
<u>Klebsiella pneumoniae</u> 846	0,8	3,1	0,8	-	-	-
<u>Proteus vulgaris</u>	0,8	1,5	0,8	-	-	-

Un certain nombre de facteurs importants ressortent de ce tableau. Tout d'abord, une comparaison brute entre le composé n°1 et les composés n° 3 à 5, qui sont tous des sels de sodium, montre que le composé n°1, le composé suivant l'invention, est constamment aussi efficace -- et d'une façon générale plus efficace -- que les composés connus. En outre, on sait que Escherichia coli souche 609 produit une enzyme, la  $\beta$ -lactamase, qui est capable de rompre le noyau  $\beta$ -lactame et de détruire l'activité de nombreux dérivés de pénicilline; il s'ensuit qu'il s'agit d'une souche pénicillino-résistante, tandis que Escherichia coli NIHJ est généralement considérée comme pénicillino-sensible. Alors que le composé n°1 est également efficace sur les deux souches, les composés suivant les techniques antérieures présentent une moindre activité sur la souche résistante. Enfin, bien que le composé n°2 tel quel soit moins efficace dans ce test in vitro que le composé n°1, lorsque le composé a été traité par du sérum de lapin, le produit est tout aussi efficace que le composé n°1.

Outre leur excellente activité in vitro, les composés suivant l'invention sont également très efficaces in vivo et se sont révélés plus efficaces que des composés similaires connus. C'est ainsi qu'on a expérimentalement infecté des groupes de souris avec Staphylococcus aureus 56 ou Escherichia coli 704, et qu'on les a ensuite traitées par injection sous-cutanée d'une solution du composé n°1 ou n°4 dans du sérum physiologique. Les  $DE_{50}$  du composé n°1 vis-à-vis de Staphylococcus aureus 56 et d'Escherichia coli 704 se sont révélées être respectivement de 0,9 et 2,9 mg/kg, alors que les valeurs correspondantes pour le composé n°4 étaient respectivement de 2,6 et 10,7 mg/kg.

Bien que, comme mis en évidence par les résultats ci-dessus, les composés suivant l'invention présentent d'une façon générale une bonne activité et soient de ce fait considérés comme ayant une valeur thérapeutique considérable, le composé n°2, c'est-à-dire l'ester (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthylque, présente, de façon très surpre-

nante, d'autres propriétés qui devraient lui conférer une importance pratique considérable. Tout particulièrement, cet ester permet de réaliser de bien meilleurs résultats des points de vue concentration dans le sang et taux recueilli dans l'urine que ceux obtenus avec tous les autres esters testés ainsi qu'avec l'acide libre et ses sels. Par exemple, tandis que le taux du sel de sodium recueilli dans l'urine n'était que de 7%, le taux recueilli de l'ester (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthylrique était de 46%, indiquant que le composé était dégradé sensiblement plus lentement en produits métaboliques inactifs. Il s'ensuit que le composé n°2 devrait rester actif dans le sang pendant sensiblement plus longtemps que les autres esters, l'acide libre ou ses sels, et permettrait de réaliser une plus grande concentration dans le sang; de ce fait, le composé n°2 pourrait être administré à dose plus faible que les autres composés (avec, de façon correspondante, moins de risques d'effets secondaires et à un coût moindre) ou, s'il était administré à la même dose, aurait un effet sensiblement plus puissant et rapide.

En outre, les composés suivant l'invention ont une très faible toxicité. Afin d'évaluer la toxicité aigüe, on a injecté 3000 mg/kg de composé n°1 par voie intramusculaire par souris, à un groupe de 3 souris; aucun décès n'a suivi cette dose, démontrant ainsi la faible toxicité du composé.

Les composés suivant l'invention peuvent être administrés par voie orale ou parentérale pour obtenir d'excellents effets. Toutefois, la Demanderesse a découvert que, alors qu'il convient mieux d'administrer l'acide libre et ses sels par voie parentérale (par exemple sous la forme d'une injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée) lorsqu'ils passent dans le sang à une concentration élevée, les esters, et particulièrement l'ester (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthylrique, sont de préférence administrés par voie orale, lorsqu'ils passent également dans le sang à une concentration élevée.

Pour l'administration par voie orale, les composés sont de préférence administrés sous la forme de comprimés, de granules, de gélules, de poudres ou de sirops. La dose de composé suivant l'invention varie suivant l'âge, le poids et l'état du malade, ainsi que la forme et la nature de l'administration. Toutefois, d'une façon générale, chez l'adulte la posologie journalière est de 200 à 3000 mg du composé, qui peut être administrée en une seule prise ou en plusieurs prises partielles.

Les exemples non limitatifs suivants sont donnés à titre d'illustration de l'invention. La préparation de certaines des substances de départ est également illustrée dans les Préparations ci-après.

EXEMPLE 1

(5R, 6S)-2-(2-fluoroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl-2-pénème-3-carboxylate de sodium

(a) (5S, 6S)-6- $\bar{1}$ -(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl-2-(2-fluoroéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle

A une solution de 447 mg de (5S, 6S)-6- $\bar{1}$ -(R)-t-butyl-diméthylsilyloxyéthyl-2-thioxopénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 5 ml de nitrométhane on ajoute, sous azote gazeux et tout en refroidissant sur de la glace, une solution de 171 mg de 1-bromo-2-fluoroéthane dans 1 ml de nitrométhane et 138  $\mu$ l de triéthylamine. On agite le mélange à température ambiante pendant 3 jours au bout desquels on concentre le mélange réactionnel par évaporation sous pression réduite et on extrait le résidu par le chlorure de méthylène. On lave l'extrait à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On distille le solvant et on soumet le résidu à une chromatographie sur colonne de gel de silice. On obtient le produit cherché, sous forme brute, par élution à l'aide d'un mélange 20/1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle. On le purifie ensuite par chromatographie sur colonne de gel de silice, en éluant à l'aide d'un mélange à 5/1 en volume d'hexane et d'acétate d'éthyle, obtenant ainsi 110 mg du composé nommé dans le titre.

- Spectre d'absorption I.R. (film liquide)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1790, 1680.

- Spectre de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 0,90 (9H, singulet);  
5 1,45 (3H, doublet,  $J = 6,0$  Hz);  
3,30 (2H, doublet de triplets,  $J = 19,0$  et  $6,0$  Hz);  
3,90 (1H, doublet de doublets,  $J = 10,0$  et  $4,0$  Hz);  
4,20-4,60 (1H, multiplet);  
4,65 (2H, doublet de triplets,  $J = 47,0$  et  $6,0$  Hz);  
10 5,20, 5,50 (2H, quadruplet AB,  $J = 14,0$  Hz);  
5,70 (1H, doublet,  $J = 4,0$  Hz);  
7,62, 8,23 (4H,  $A_2B_2$ ,  $J = 9,0$  Hz).

(b) (5R, 6S)-6- $\bar{1}$ -(R)-t-butyl diméthylsilyloxyéthyl $\bar{1}$ -2-(2-fluoroéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle

- 15 On ajoute 2,0 mg d'hydroquinone à une solution de 110 mg de (5S, 6S)-6- $\bar{1}$ -(R)-t-butyl diméthylsilyloxyéthyl $\bar{1}$ -2-(2-fluoroéthylthio)-pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 18 ml de xylène, et on chauffe le mélange sur un bain d'huile à  $135^\circ\text{C}$  sous un courant d'azote gazeux pendant 3  
20 heures. Puis on distille le solvant et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne Lobar (fournie par Merck & Co., Inc., gel de silice, dimension B) en éluant à l'aide d'un mélange à 25/1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle, obtenant ainsi, en des fractions séparées, le  
25 composé indiqué dans le titre et la substance de départ. On chauffe ensuite la substance de départ récupérée, comme décrit ci-dessus, obtenant ainsi une quantité supplémentaire du composé cherché. Le rendement total est de 82 mg (74,5%).

30 - Spectre d'absorption I.R. (film liquide)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
1790, 1690, 1605.

- Spectre de R.M.N. ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

- 0,90 (9H, singulet);  
1,35 (3H, doublet,  $J = 6,0$  Hz);  
35 3,32 (2H, doublet de triplets,  $J = 19,0$  et  $6,0$  Hz);  
3,80 (1H, doublet de doublets,  $J = 4,0$  et  $2,0$  Hz);  
4,00-4,60 (1H, multiplet);

4,70 (2H, doublet de triplets,  $J = 47,0$  et  $6,0$  Hz);  
 5,25, 5,50 (2H, quadruplet AB,  $J = 14,0$  Hz);  
 5,72 (1H, doublet,  $J = 2;0$  Hz);  
 7,68, 8,24 (4H,  $A_2B_2$ ,  $J = 9;0$  Hz).

5 (c) (5R, 6S)-2-(2-fluoroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl- $\bar{7}$ -pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle

On ajoute 86  $\mu$ l d'acide acétique et 0,604 ml d'une solution tétrahydrofurannique contenant 1 mole de fluorure de tétrabutylammonium à une solution de 82 mg de (5R, 6S)-  
 10 6- $\bar{1}$ -(R)-t-butyl diméthylsilyloxyéthyl- $\bar{7}$ -2-(2-fluoroéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 2 ml de tétrahydrofuranne, et on agite le mélange pendant une nuit à température ambiante, puis pendant 10 heures sur un bain  
 d'huile à 30°C. Au bout de ce temps, on dilue le mélange à  
 15 l'acétate d'éthyle et on le lave, tour à tour, à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, à l'aide d'une solution aqueuse à 5% pds/vol de bicarbonate de sodium et à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Puis on distille le solvant et on purifie  
 20 le résidu par chromatographie sur colonne Lobar (fournie par Merck & Co., Inc., gel de silice, dimension A), en éluant à l'aide d'un mélange à 65/35 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle, obtenant ainsi 40 mg du produit nommé dans le titre, fondant à 168-170°C.

25 - Spectre d'absorption U.V. (éthanol)  $\lambda_{\max}$  nm:  
 261, 339.

- Spectre de R.M.N. (diméthylsulfoxyde hexadeutérié)  $\delta$  ppm:  
 1,18 (3H, doublet,  $J = 6,0$  Hz);  
 2,90-3,70 (2H, multiplet);  
 30 3,86 (1H, doublet de doublets,  $J = 6,0$  et  $2,0$  Hz);  
 3,80, 4,15 (1H, multiplet);  
 4,66 (2H, doublet de triplets,  $J = 47,0$  et  $6,0$  Hz);  
 5,19 (1H, doublet,  $J = 4,0$  Hz);  
 5,30, 5,48 (2H, quadruplet AB,  $J = 14,0$  Hz);  
 35 5,77 (1H, doublet,  $J = 2,0$  Hz);  
 7,72, 8,25 (4H,  $A_2B_2$ ,  $J = 9,0$  Hz).

(d) (5R, 6S)-2-(2-Fluoroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl-pénème-3-carboxylate de sodium

On dissout 39 mg de (5R, 6S)-2-(2-fluoroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthylpénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle dans 3 ml de tétrahydrofuranne; à la solution résultante on ajoute 3 ml d'une solution tampon de phosphate à pH 7,1 contenant des ions sodium et 78 mg de charbon palladié à 10% pds/pds. On agite le mélange sous azote gazeux, à température ambiante, pendant 2,5 heures au bout desquelles on élimine le catalyseur par filtration et on lave le filtrat à l'acétate d'éthyle. On concentre la couche aqueuse résultante, à 2 ml environ, par évaporation sous pression réduite. On soumet le résidu à une chromatographie sur colonne de Diaion HP-20AG (produit par Mitsubishi Chemical Industries). La fraction éluée à l'aide d'une solution aqueuse d'acétone à 5% vol/vol est concentrée par évaporation sous pression réduite et lyophilisée, ce qui donne 17 mg du composé cherché, sous la forme d'une poudre blanche.

- 20 - Spectre d'absorption I.R. (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
3425, 1765, 1600.
- Spectre d'absorption U.V. ( $\text{H}_2\text{O}$ )  $\lambda_{\max}$  nm:  
252,5, 321,5.
- Spectre de R.M.N. ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm:  
25 1,30 (3H, doublet,  $J = 6,0$  Hz);  
2,90-3,50 (2H, multiplet);  
3,90 (1H, doublet de doublets,  $J = 6,0$  et 2,0 Hz);  
4,00-4,45 (1H, multiplet);  
4,70 (2H, doublet de triplets,  $J = 47,0$  et 6,0 Hz);  
30 5,69 (1H, doublet,  $J = 2,0$  Hz).

EXEMPLE 2

Acide (5R, 6S)-2-(2-fluoroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl-pénème-3-carboxylique

On acidifie un échantillon du sel de sodium, préparé comme décrit à l'exemple 1, par addition d'une solution aqueuse d'acide citrique à 5% pds/vol. On extrait la solution résultante par le chlorure de méthylène et on lave

l'extrait à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On distille le chlorure de méthylène, obtenant ainsi l'acide libre, avec un rendement quantitatif.

5 Spectre d'absorption U.V. (éthanol)  $\lambda_{\max}$  nm:  
256, 333.

EXEMPLE 3

(5R, 6S)-2-(2-Fluoroéthylthio)-6- $\beta$ -(R)-hydroxyéthylpénème  
3-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthyle

10 On refroidit sur de la glace une solution de 200 mg de  
(5R, 6S)-2-(fluoroéthylthio)-6- $\beta$ -(R)-hydroxyéthylpénème-  
3-carboxylate de sodium dans 4 ml de N,N-diméthylacétamide;  
on ajoute 135 mg de 4-bromométhyl-5-méthyl-1,3-dioxolène-  
2-one et on agite le mélange qu'on abandonne ensuite pen-  
15 dant une nuit. On dilue le mélange réactionnel à l'eau et  
on extrait à l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait à l'aide  
d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, puis  
on sèche sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi on  
élimine le solvant par distillation, ce qui fait précipiter  
20 des cristaux. On les lave à l'aide d'un mélange à 1/1 en  
volume de benzène et d'acétate d'éthyle, et on les recueille  
par filtration, obtenant ainsi 180 mg du composé cherché  
sous la forme de cristaux blancs fondant à 138-140°C.

- Spectre d'absorption I.R. (KBr)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
25 3450, 1825, 1770, 1685, 1485.

- Spectre d'absorption U.V. (éthanol)  $\lambda_{\max}$  nm ( $\epsilon$ ):  
258,6(6925), 338,9(9124).

- Spectre de R.M.N. (à 100 MHz dans le diméthylsulfoxyde  
hexadeutérié)  $\delta$  ppm:

30 1,20 (3H, doublet, J = 6,0 Hz);  
2,20 (3H, singulet);  
3,10-3,65 (2H, multiplet);  
3,82 (1H, doublet de doublets, J = 6,0 et 2,0 Hz);  
3,85-4,20 (1H, multiplet);  
35 4,68 (2H, doublet de triplets, J = 47,0 et 6,0 Hz);  
5,10 (2H, singulet);  
5,75 (1H, doublet, J = 2,0 Hz).

PREPARATION 1(3S, 4R)-3- $\bar{1}$ -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl $\bar{7}$ -4-(5-fluoro-2-thioxo-1,3-dithiapentyl)azétidine-2-one

On ajoute goutte à goutte, en 15 minutes, 4 ml d'une solution méthanolique de méthylate de sodium 0,5M à une solution de 268 mg de thioacétate de 2-fluoroéthyle et 132  $\mu$ l de disulfure de carbone dans 4 ml de méthanol anhydre, laquelle solution avait été refroidie à  $-15^{\circ}\text{C}$ . On agite le mélange pendant 30 minutes à  $-15^{\circ}\text{C}$ , après quoi on ajoute 604 mg de (3S, 4R)-3- $\bar{1}$ -(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl $\bar{7}$ -4-acétoxyazétidine-2-one et on agite le mélange pendant encore une heure à une température de  $-15$  à  $-10^{\circ}\text{C}$ . Au bout de ce temps, des cristaux du composé cherché commencent à précipiter. On laisse le mélange reposer pendant une nuit à  $-20^{\circ}\text{C}$ , puis on ajoute 0,21 ml d'acide acétique et on extrait le mélange à l'acétate d'éthyle. On lave l'extrait à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre. On élimine le solvant par distillation et on purifie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice, en éluant à l'aide d'un mélange à 10/1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle, obtenant ainsi 536 mg du composé cherché, fondant à  $106-107^{\circ}\text{C}$ .

- Spectre d'absorption I.R. (KBr)  $\bar{\nu}_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
3050, 1765, 1725.

- Spectre de R.M.N. (à 60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
0,89 (9H, singulet);  
1,21 (3H, doublet,  $J = 6,0$  Hz);  
3,20 (1H, triplet,  $J = 2,0$  Hz);  
3,68 (2H, doublet de triplets,  $J = 21,0$  et  $6,0$  Hz);  
4,00-4,50 (1H, multiplet);  
4,59 (2H, doublet de triplets,  $J = 47,0$  et  $6,0$  Hz);  
5,65 (1H, doublet,  $J = 2,0$  Hz);  
6,65 (1H, large singulet).

35 PREPARATION 2

$\bar{\nu}$ -{(3S, 4R)-3- $\bar{1}$ -(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl $\bar{7}$ -4-(5-fluoro-2-thioxo-1,3-dithiapentyl)azétidine-2-one-1-yl} -

glycolate de p-nitrobenzyle

On dissout 29,85 g du produit obtenu à la Préparation 1 et 35,33 g d'hydrate de glyoxylate de p-nitrobenzyle dans 1,4 litre de benzène sec; puis on élimine le benzène par  
 5 distillation en chauffant le mélange sur un bain d'huile à 110°C. On agite le résidu pendant 4 heures à environ la même température du bain, après quoi on purifie par chromatographie sur colonne de gel de silice, en éluant à l'aide d'un mélange 10/1 en volume de benzène et d'acétate d'éthy-  
 10 le, obtenant ainsi 38,15 g du composé cherché, sous la forme d'une huile.

Spectre d'absorption I.R. (film liquide)  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
 3550, 1770, 1605, 1520.

Spectre de R.M.N. (à 60 MHz;  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:  
 15 0,86 (9H, singulet);  
 1,20, 1,23 (3H, doublet,  $J = 6,0$  Hz);  
 3,21-4,45 (6H, multiplet);  
 4,59 (2H, doublet de triplets;  $J = 47,0$  et  $6,0$  Hz);  
 5,20, 5,33 (2H, quadruplet AB,  $J = 14,0$  Hz);  
 20 6,17, 6,21 (1H, doublet,  $J = 2,0$  Hz);  
 7,49, 8,20 (4H,  $A_2B_2$ ,  $J = 9,0$  Hz).

PREPARATION 3

$\alpha$ -{ (3S, 4R)-3-[1-(R)-t-Butyldiméthylsilyloxyéthyl]-4-(5-fluoro-2-thioxo-1,3-dithiapentyl)azétidine-2-one-1-yl}- $\alpha$ -  
 25 triphénylphosphoranylacétate de p-nitrobenzyle

On dissout 38,15 g du produit obtenu à la Préparation 2 dans 350 ml de tétrahydrofurane, et on refroidit la solution à une température de -20 à -15°C. On additionne la solution de 8,95 ml de 2,6-lutidine, puis on ajoute lentement  
 30 5,14 ml de chlorure de thionyle, tout en maintenant la température au-dessous de -15°C. On agite le mélange résultant pendant 30 minutes à une température de -20 à -15°C. On verse le mélange réactionnel sur une solution aqueuse glacée de chlorure de sodium et on extrait à l'acétate d'éthy-  
 35 le. On lave l'extrait à l'aide d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium et on sèche sur sulfate de magnésium anhydre, après quoi on élimine le solvant par distilla-

tion, ce qui laisse un échantillon brut de  $\alpha$ -{(3S, 4R)-3-  
1-(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl}-4-(5-fluoro-2-thioxo-  
 1,3-dithiapentyl)azétidine-2-one-1-yl}- $\alpha$ -chloroacétate de  
 p-nitrobenzyle. On dissout la totalité de ce produit dans  
 5 500 ml de tétrahydrofuranne et on additionne la solution  
 de 11,93 ml de 2,6-lutidine et 27,02 g de triphénylphos-  
 phine. On agite le mélange pendant 42 heures sur un bain  
 d'huile, à une température du bain de 75-80°C, puis on  
 verse sur une solution aqueuse glacée de chlorure de sodium.  
 10 On extrait le mélange résultant par l'acétate d'éthyle, on  
 lave l'extrait à l'aide d'une solution aqueuse saturée de  
 chlorure de sodium et on sèche sur sulfate de magnésium  
 anhydre. On élimine le solvant par distillation et on puri-  
 fie le résidu par chromatographie sur colonne de gel de  
 15 silice, en éluant à l'aide d'un mélange 8/1 en volume de  
 benzène et d'acétate d'éthyle, obtenant ainsi 26,82 g du  
 produit nommé dans le titre, sous la forme d'une poudre  
 jaune.

Spectre d'absorption I.R. (KBr)  $\rightarrow$   $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ :  
 20 1750, 1620, 1600, 1510.

#### PREPARATION 4

(5R, 6S)-6-1-(R)-t-butyldiméthylsilyloxyéthyl-2-(2-  
 fluoroéthylthio)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle

On dissout 3,35 g du produit obtenu comme décrit à la  
 25 Préparation 3 dans 220 ml de xylène anhydre, et on ajoute  
 65 mg d'hydroquinone. On agite le mélange pendant 12 heures  
 sur un bain d'huile à une température du bain de 120-125°C.  
 On distille le solvant et on purifie le résidu par chroma-  
 tographie sur colonne de gel de silice, en éluant à l'aide  
 30 d'un mélange 10/1 en volume de benzène et d'acétate d'éthyle.  
 On concentre le produit d'éluion par évaporation sous  
 pression réduite et on purifie encore le résidu par chro-  
 matographie sur colonne Lobar (fournie par Merck & Co.Inc.,  
 gel de silice, deux colonnes de dimension B montées en  
 35 série) en éluant à l'aide d'un mélange 25/1 en volume de  
 benzène et d'acétate d'éthyle, obtenant ainsi 810 mg du

composé nommé dans le titre, fondant à 118-120°C, et 318 mg de (5S, 6S)-6-1-(R)-t-butyl diméthylsilyloxyéthyl-7-2-(2-fluoroéthyl)pénème-3-carboxylate de p-nitrobenzyle, les composés étant révélés par C.C.M., spectroscopie U.V., I.R. et de R.M.N. être identiques aux composés obtenus respectivement aux exemples 1(b) et 1(a).

REVENDEICATIONS

1. L'acide 2-(2-fluoroéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)-pénème-3-carboxylique ainsi que ses sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

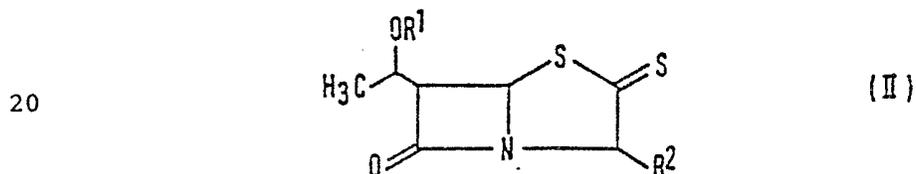
5 2. L'acide (5R, 6S)-(2-fluoroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl $\bar{7}$ pénème-3-carboxylique ainsi que ses sels et esters pharmaceutiquement acceptables.

3. Le 2-(2-fluoroéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)-méthyle.

10 4. Le (5R, 6S)-2-(2-fluoroéthylthio)-6- $\bar{1}$ -(R)-hydroxyéthyl $\bar{7}$ pénème-3-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthyle.

5. Procédé de préparation de l'acide 2-(2-fluoroéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique, ou un de ses sels ou esters, caractérisé en ce que:

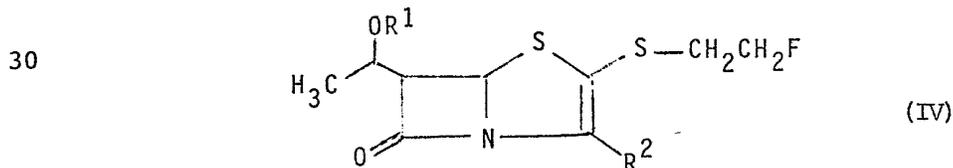
(a) on fait réagir un composé de formule (II):



dans laquelle  $R^1$  représente un groupe protecteur de l'hydroxy et  $R^2$  représente un groupe carboxy protégé, avec un composé de formule (III):



dans laquelle X représente un groupe labile, afin d'obtenir un composé de formule (IV):



35 dans laquelle  $R^1$  et  $R^2$  ont les significations précitées, la réaction étant effectuée soit, lorsque X représente un groupe autre qu'un groupe hydroxy, en présence d'une base,

soit, lorsque X représente un groupe hydroxy, en présence d'une triphénylphosphine et d'un ester dialcoylique d'acide azodicarboxylique;

(b) on élimine le groupe protecteur de l'hydroxy représenté par  $R^1$  et, si nécessaire, on convertit le groupe carboxy protégé représenté par  $R^2$  en un groupe carboxy libre;

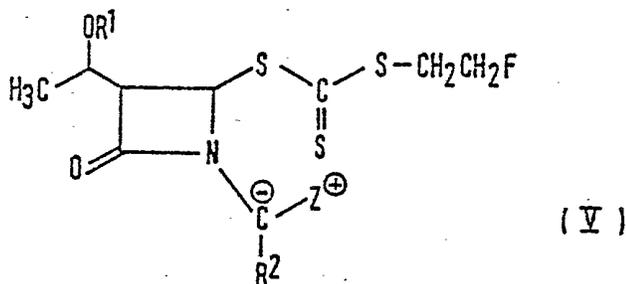
(c) on salifie éventuellement le produit du stade (b); et

(d) on estérifie éventuellement le produit du stade (b) ou (c).

6. Procédé suivant la revendication 5, caractérisé en ce que X représente un atome d'halogène, un groupe alcane sulfonyloxy, un groupe haloalcanesulfonyloxy ou un groupe arènesulfonyloxy.

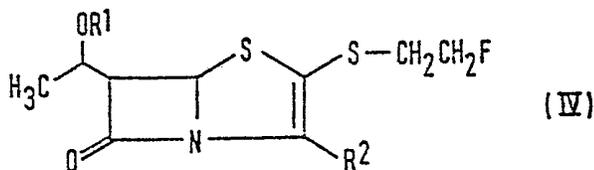
7. Procédé de préparation de l'acide 2-(2-fluoroéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique ou un de ses sels ou esters, caractérisé en ce que:

(a) on chauffe un composé de formule (V):



25

dans laquelle  $R^1$  représente un groupe protecteur de l'hydroxy,  $R^2$  représente un groupe carboxy protégé et  $Z^+$  représente un groupe trialkoylphosphonio, un groupe triarylp  
 30 phosphonio ou un groupe phosphono diestérifié accompagné par un cation, afin d'obtenir un composé de formule (IV):



dans laquelle R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup> ont les significations précitées;

(b) on élimine le groupe protecteur de l'hydroxy représenté par R<sup>1</sup> et, si nécessaire, on convertit le groupe carboxy protégé représenté par R<sup>2</sup> en un groupe carboxy libre;

(c) on salifie éventuellement le produit du stade (b); et

(d) on estérifie éventuellement le produit du stade (b) ou (c).

8. Procédé suivant l'une quelconque des revendications 5, 6 et 7, caractérisé en ce qu'au stade (d) on fait réagir le produit du stade (b) ou (c) avec une 4-halométhyl-5-méthyl-1,3-dioxolène-2-one afin d'obtenir le 2-(2-fluoroéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthyle.

9. Composition pharmaceutique comprenant un antibiotique en mélange avec un véhicule ou diluant pharmaceutiquement acceptable, caractérisé en ce que l'antibiotique est l'acide 2-(2-fluoroéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylique ou un de ses sels ou esters.

10. Composition suivant la revendication 9, caractérisée en ce que l'antibiotique est le 2-(2-fluoroéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de sodium.

11. Composition suivant la revendication 10, caractérisée en ce que l'antibiotique est le (5R, 6S)-2-(2-fluoroéthylthio)-6- $\overline{1}$ -(R)-hydroxyéthyl $\overline{7}$ pénème-3-carboxylate de sodium.

12. Composition suivant la revendication 9, caractérisée en ce que l'antibiotique est le 2-(2-fluoroéthylthio)-6-(1-hydroxyéthyl)pénème-3-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthyle.

13. Composition suivant la revendication 12, caractérisée en ce que l'antibiotique est le (5R, 6S)-2-(2-fluoroéthylthio)-6- $\overline{1}$ -(R)-hydroxyéthyl $\overline{7}$ pénème-3-carboxylate de (5-méthyl-2-oxo-1,3-dioxolène-4-yl)méthyle.

14. Composition suivant la revendication 10 ou 11, présentée pour l'administration parentérale.

15. Composition suivant la revendication 12 ou 13, présentée pour l'administration orale.