CH 661 504 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(11) CH 661 504 A5

(51) Int. Cl.⁴: C 07 D 205/08

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(12) FASCICULE DU BREVET A5

(21) Numéro de la demande: 3263/85

(62) Demande scindé de: 6166/82

(22) Date de dépôt: 22.10.1982

(30) Priorité(s): 23.10.1981 FR 81 19946

(24) Brevet délivré le: 31.07.1987

(45) Fascicule du brevet publié le: 31.07.1987

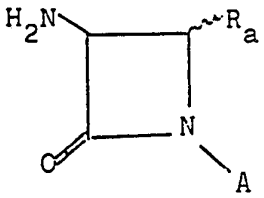
(73) Titulaire(s):
ROUSSEL-UCLAF, Paris 7e (FR)

(72) Inventeur(s):
Heymes, René, Vezoul (FR)
Bonnet, Alain, Livry-Gargan (FR)

(74) Mandataire:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

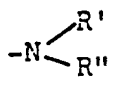
(54) Dérivés de la 3-amino 2-oxo azétidine et leur préparation.

(57) On décrit des composés de formule:



(II)

racémiques ou optiquement actif, formule dans laquelle R_a représente un radical $-(CH_2)_n-X$ dans lequel n représente un nombre entier de 1 à 4 et X représente un atome d'halogène, un radical cyano, un radical O-R'$_1$ dans lequel R'$_1$ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou X représente un radical S-R"$_1$ dans lequel R"$_1$ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un hétérocycle ou X représente un radical:

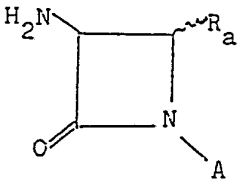


dans lequel R' et R" représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou R' et R" forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle ou X représente un radical azido, thiocyanato ou isothiocyanato, ou R_a représente l'un des radicaux mentionnés ci-dessus dans lequel les fonctions réactives sont protégées et A représente un atome d'hydrogène ou un radical sulfo, étant entendu que lorsque A représente un atome d'hydrogène, R_a ne peut pas représenter un radical méthylthio, hydroxyméthyle, azidométhyle, aminométhyle ou alkoxyméthyle.

Ces composés sont des produits de départ précieux pour la synthèse de nouveaux antibiotiques β-lactamiques comportant un groupement 2-amino thiazol-4-yle.

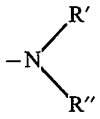
REVENDICATIONS

1. Composés de formule (II):



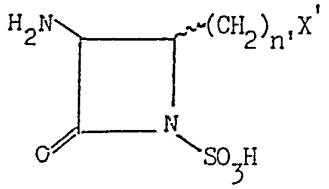
(II)

racémiques ou optiquement actifs, formule dans laquelle R_a représente un radical $-(CH_2)_n-X$ dans lequel n représente un nombre entier de 1 à 4 et X représente un atome d'halogène, un radical cyano, un radical $O-R'_1$ dans lequel R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou X représente un radical $S-R''_1$ dans lequel R''_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un hétérocycle, ou X représente un radical



dans lequel R′ et R″ représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou R′ et R″ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, ou X représente un radical azido, thiocyanato ou isothiocyanato, ou R_a représente l'un des radicaux mentionnés ci-dessus dans lequel les fonctions réactives sont protégées et A représente un atome d'hydrogène ou un radical sulfo, étant entendu que lorsque A représente un atome d'hydrogène, R_a ne peut pas représenter un radical méthylthio, hydroxyméthyle, azidométhyle, aminométhyle ou alcoxyméthyle.

2. Composés selon la revendication 1, de formule:

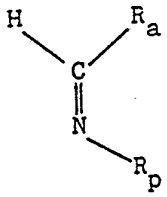


(II′)

dans laquelle n′ représente le nombre entier 1 ou 2 et X′ représente un atome de fluor, un radical 2-pyridinyl thio ou un radical thiocyanato.

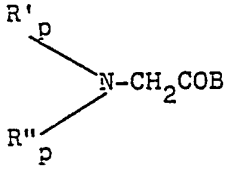
3. Composés selon la revendication 2, dans lesquels n′ représente le nombre 1 et X′ représente un atome de fluor.

4. Procédé de préparation des composés racémiques ou optiquement actifs de formule II, dans laquelle R_a a la signification indiquée à la revendication 1 et A représente un atome d'hydrogène, caractérisé en ce que l'on fait agir un composé de formule:



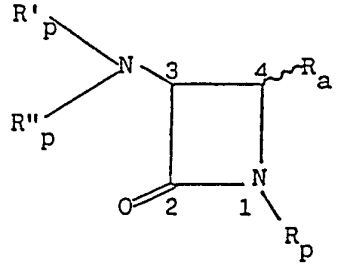
(V)

dans laquelle R_a a la signification indiquée ci-dessus et R_p représente un groupement protecteur du radical imino, avec un composé de formule:



(VI)

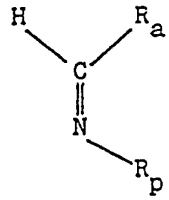
dans laquelle R'_p et R''_p représentent l'un un atome d'hydrogène et l'autre un groupement protecteur du radical amino, ou R'_p et R''_p représentent ensemble un groupement protecteur divalent et B représente un radical hydroxyle ou halogène, pour obtenir un composé de formule:



(VII)

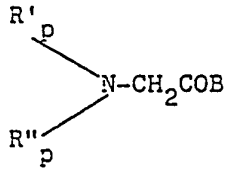
dans laquelle R_a, R_p, R'_p et R''_p ont la signification précédente, composé que l'on soumet à la coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou action de la thio-urée du radical R_p et à la coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou action de la thio-urée des radicaux R'_p et R''_p.

5. Procédé de préparation des composés racémiques ou optiquement actifs de formule II, dans laquelle R_a a la signification indiquée à la revendication 1 et A représente un radical sulfo, caractérisé en ce que l'on fait agir un composé de formule:



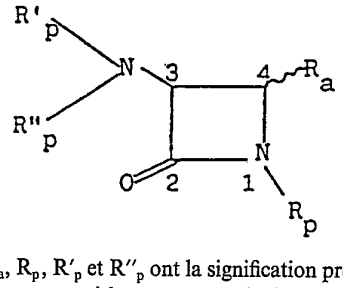
(V)

dans laquelle R_a a la signification indiquée ci-dessus et R_p représente un groupement protecteur du radical imino, avec un composé de formule:



(VI)

dans laquelle R'_p et R''_p représentent l'un un atome d'hydrogène et l'autre un groupement protecteur du radical amino, ou R'_p et R''_p représentent ensemble un groupement protecteur divalent et B représente un radical hydroxyle ou halogène, pour obtenir un composé de formule:



(VII)

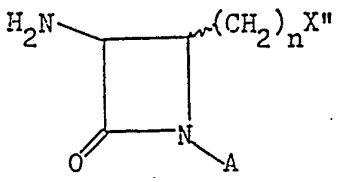
dans laquelle R_a, R_p, R'_p et R''_p ont la signification précédente, composé que l'on soumet à la coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou action de la thio-urée du radical R_p, on effectue la sulfonation du groupe amino en position 1 et l'on soumet le composé obtenu à la coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou action de la thio-urée des radicaux R'_p et R''_p.

6. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que l'on met en œuvre ledit procédé au départ d'un produit de formule V dans laquelle R_p représente un groupement protecteur du radical imino comportant un carbone asymétrique et isole le composé intermédiaire de formule VII sous forme optiquement active.

7. Procédé selon l'une des revendications 4 ou 5, caractérisé en ce que le radical R_a représente un radical fluorométhyle.

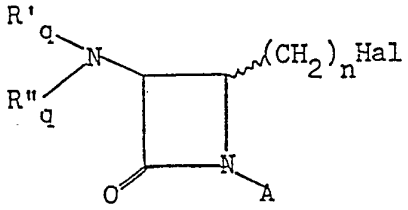
8. Procédé selon la revendication 4 ou 5, caractérisé en ce que l'on effectue le dédoublement de la molécule obtenue, pour obtenir un composé optiquement actif.

9. Procédé de préparation des composés de formule II_a:



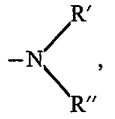
(II_a)

dans laquelle A a la signification indiquée ci-dessus, n représente un nombre entier de 1 à 4 et X″ représente X, X ayant la signification indiquée à la revendication 1, à l'exception d'un atome d'halogène, soit X″ représente X dans lequel une fonction réactive est protégée, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule:

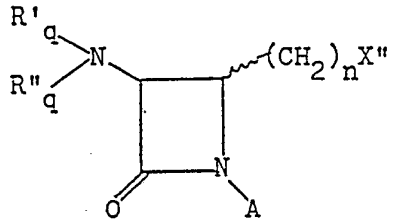


(VIII)

dans laquelle R'_q et R''_q représentent chacun un atome d'hydrogène ou ont la signification de R'_p et R''_p indiquée à la revendication 4, par un dérivé réactif du radical cyano, du radical $-OR'_1$, $-SR''_1$,



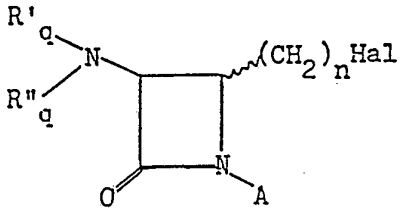
$-SCN$ ou $-NCS$ pour obtenir un composé de formule:



(IX)

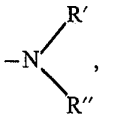
dans laquelle X″, A, R'_q, R''_q et n ont les significations indiquées ci-dessus, composé que l'on soumet à la coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou par action de la thio-urée des groupements représentés par R'_q et R''_q lorsque ceux-ci sont différents d'un atome d'hydrogène.

10. Procédé de préparation des composés de formule II_a, dans laquelle A représente un radical sulfo et X″ et n ont la signification indiquée à la revendication 9, caractérisé en ce que l'on traite un composé de formule:

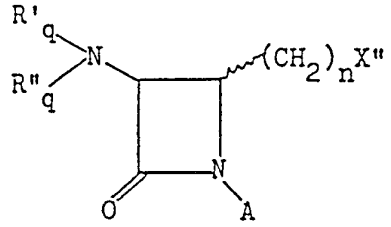


(VIII)

dans laquelle R'_q et R''_q représentent chacun un atome d'hydrogène ou ont la signification de R'_p et R''_p indiquée à la revendication 4, et A représente un atome d'hydrogène, par un dérivé réactif du radical cyano, du radical $-OR'_1$, $-SR''_1$,



$-SCN$ ou $-NCS$ pour obtenir un composé de formule:



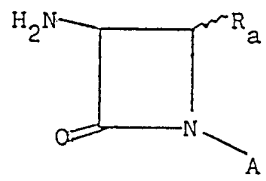
(IX)

dans laquelle X″, A, R'_q, R''_q et n ont les significations indiquées ci-dessus, on effectue la sulfonation du groupe amino en position 1 et l'on soumet le composé obtenu à la coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou action de la thio-urée des groupements représentés par R'_p et R''_q lorsque ceux-ci sont différents d'un atome d'hydrogène.

11. Procédé selon la revendication 9 ou 10, caractérisé en ce que l'on effectue le dédoublement de la molécule obtenue, pour obtenir un composé optiquement actif.

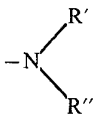
La présente invention concerne de nouveaux dérivés de la 3-amino 2-oxo azétidine et leur procédé de préparation.

Les nouveaux composés répondent à la formule générale II:



(II)

racémiques ou optiquement actifs, formule dans laquelle R_a représente un radical $-(CH_2)_n-X$ dans lequel n représente un nombre entier de 1 à 4 et X représente un atome d'halogène, un radical cyano, un radical $O-R'_1$ dans lequel R'_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou X représente un radical $S-R''_1$ dans lequel R''_1 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un hétérocycle, ou X représente un radical



dans lequel R′ et R″ représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, ou R′ et R″ forment avec l'atome d'azote auquel ils sont liés un hétérocycle, ou X représente un radical azido, thiocyanato ou isothiocyanato, ou R_a représente l'un des radicaux mentionnés ci-dessus dans lequel les fonctions réactives sont protégées et A représente un atome d'hydrogène ou un radical sulfo, étant entendu que, lorsque A représente un atome d'hydrogène, R_a ne peut pas représenter un radical méthylthio, hydroxyméthyle, azidométhyle, aminométhyle ou alcoxyméthyle.

Parmi les significations de R_a, on peut citer plus particulièrement les radicaux chlorométhyle, chloroéthyle, chloropropyle, 1-chloro-1-méthyle éthyle, chlorobutyle.

On peut également citer les radicaux bromés, iodés ou fluorés correspondants, en particulier le bromoéthyle et le fluorométhyle. On peut citer également le cyanométhyle, le cyanoéthyle et les radicaux alkyle correspondants.

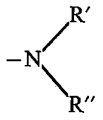
Parmi les valeurs de R'_1, on peut citer les radicaux alkyle, de préférence ayant de 1 à 4 atomes de carbone, notamment les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, sec.-butyle et tert.-butyle, en particulier le radical méthyle.

Parmi les valeurs de R''_1, on peut également citer les radicaux alkyle, de préférence ayant de 1 à 4 atomes de carbone, en particulier méthyle.

Parmi les hétérocycles que peut représenter R''_1, on peut citer les radicaux pyridyle, 1,2,3-, 1,2,5-, 1,2,4- ou 1,3,4-thiadiazolyle; 1H tétrazolyle, 1,3-thiazolyle, 1,2,3-, 1,2,4- ou 1,3,4-triazolyle; 1,2,3-, 1,2,4- ou 1,2,5- ou 1,3,4-oxadiazolyle, ces radicaux étant non substitués ou substitués par un ou plusieurs radicaux choisis dans le groupe formé par exemple par les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, méthoxy, éthoxy, propyloxy, isopropyloxy, amino, hydroxycarbonylméthyle, diméthylaminoéthyle et diéthylaminoéthyle.

On peut citer plus particulièrement les radicaux 1-méthyl tétrazolyle, 2-méthyl 1,3,4-thiadiazolyle, 3-méthyl 1,2,4-thiadiazolyle, 3-méthoxy 1,2,4-thiadiazolyle, 1,3,4-thiadiazol-5-yle et plus spécialement le radical 1-méthyl tétrazolyle.

Le radical



peut représenter notamment un radical amino, diméthylamino, méthylamino, éthylamino, diéthylamino, pipéridino, morpholino.

Le groupement sulfo en position 1 peut être salifié.

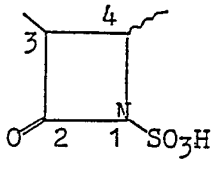
Parmi les sels qui peuvent être préparés, on peut citer les sels de sodium, potassium, lithium, calcium, magnésium, ammonium. On peut également citer les sels de bases organiques telle que la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la méthylamine, la propylamine, la N,N-diméthyl-éthanolamine, le tris-(hydroxyméthyl) aminométhane, l'éthanol-amine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la N',N'-dibenzyléthylènediamine, la morpholine, la benzylamine, la procaïne, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthyl glucamine.

Les produits de formule II peuvent se présenter sous forme de sels d'acides organiques ou minéraux puisque ces produits contiennent au moins un radical amino salifiable.

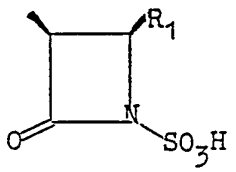
Parmi les acides avec lesquels on peut salifier les groupements amino des produits de formule II, on peut citer entre autres les acides acétique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, p-toluènesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique. Les produits de formule I peuvent également se présenter sous forme de sels internes.

Les produits préférés sont les produits cis.

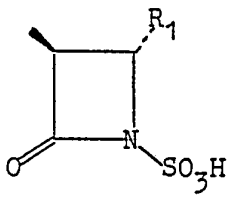
Le noyau lactame est numéroté comme suit:



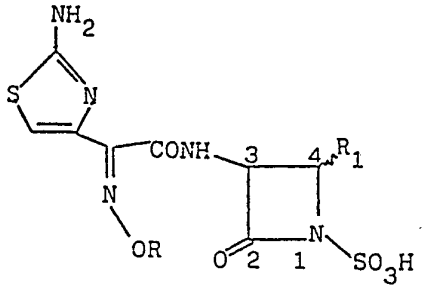
Les produits dénommés cis sont les produits de formule:



Les produits trans sont les produits de formule:



Les composés de formule II ci-dessus sont des produits de départ précieux pour la synthèse de composés de formule générale I:



(I)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, alkényle ou alkynyle, linéaire ou ramifié, ayant au plus 12 atomes de carbone éventuellement substitué, et R_1 a la signification donnée ci-dessus en premier lieu pour R_a (c'est-à-dire sans les radicaux dans lesquels les fonctions réactives sont protégées).

Lesdits composés de formule I possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram (−), notamment sur les bactéries coliformes, les klebsiella, les salmonella et les proteus.

Ces produits peuvent notamment être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (−).

La présente invention a également pour objet des procédés de préparation des composés de formule II, procédés qui sont définis aux revendications 4 et 5.

Si désiré, on peut effectuer le dédoublement des composés obtenus en leurs isomères optiquement actifs.

Les groupements protecteurs du radical amino R_p peuvent être par exemple les radicaux alkyles, de préférence tert.-butyle ou tert.-amyle; ils peuvent également être compris parmi les groupements acyles, aliphatiques, aromatiques ou hétérocycliques et le groupe carbamoyle.

On peut également citer les groupements alcanoyles inférieurs tels que par exemple formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle, pivaloyle. R_p peut également représenter un groupe alcoxy ou cycloalcoxycarbonyle inférieur tel que, par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, isopropyloxycarbonyle, butylcarbonyle, tert.-butyloxycarbonyle, pentyloxycarbonyle, hexyloxycarbonyle, un groupe benzoyle, toluolyle, naphtoyle, phtaloyle, mésyle, phénylacétyle, phénylpropionyle, un groupe aralcoxycarbonyle, tel que benzyloxycarbonyle.

Les groupements acyles peuvent être substitués par exemple par un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor. On peut citer les radicaux chloroacétyle, dichloroacétyle, trichloroacétyle, bromoacétyle ou trifluoroacétyle.

On peut également utiliser un groupement aralkyle inférieur tel que benzyle, 4-méthoxybenzyle ou phényléthyle, trityle, 3,4-diméthoxybenzyle ou diphénylméthyle.

On peut également utiliser un groupement chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert.-butylbenzoyle, phénoxyacétyle, caprylyle, n-décanoyle, acryloyle, trichloroéthoxycarbonyle.

On peut également utiliser un groupement méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle, ainsi que les thiocarbamoyles correspondants.

La liste ci-dessus n'est pas limitative, il est évident que d'autres groupements protecteurs des amines, groupements connus en particulier dans la chimie des peptides, peuvent également être utilisés.

Pour des raisons expliquées ci-dessous, on préfère néanmoins utiliser un radical benzyle ou 2,4-diméthoxy benzyle ou équivalent.

En outre, le groupement protecteur R_p peut contenir un atome de carbone asymétrique et l'invention a ainsi notamment pour objet un procédé tel que défini précédemment, caractérisé en ce que l'on met en œuvre au départ un produit de formule V dans laquelle R_p représente un groupement protecteur du radical imino comportant un groupement asymétrique et isole un produit de formule VII sous forme optiquement active.

Comme groupement protecteur, on peut citer notamment le groupement 1-phényl éthyle.

Un exemple de préparation d'un pròduit de formule VII optiquement actif est fourni ci-après dans la partie expérimentale.

Les radicaux R'_p et R''_p peuvent être choisis dans la même liste de radicaux protecteurs énoncés ci-dessus. On préfère utiliser le radical phtaloyle.

Le groupement B peut représenter un atome d'halogène. On préfère le chlorure d'acide.

Lorsque B représente un atome d'halogène, l'action du produit V sur le produit VI est effectuée en présence d'une base telle que la triéthylamine ou d'un métal tel que le zinc.

Lorsque B représente un radical hydroxyle, on opère en présence d'un agent de déshydratation tel qu'un anhydride, de préférence l'anhydride trifluoroacétique.

L'action des produits de formule V avec les produits de formule VI donne de préférence les produits cis. On obtient les produits trans par isomérisation en milieu basique.

La première réaction de déprotection a pour but, lorsque l'on veut effectuer la sulfonation des produits résultants, le déblocage sélectif du radical R_p.

On utilise donc de préférence, comme indiqué ci-dessus, un radical benzyle ou diméthoxy benzyle que l'on débloque à l'aide, de préférence, d'un oxydant tel que le peroxodisulfate de potassium.

On opère, de préférence, dans un solvant tel que le mélange eau-acide acétique ou l'acétonitrile.

La sulfonation éventuelle des produits dont l'amine secondaire en position 1 est libre est effectuée à l'aide d'anhydride sulfurique ou d'un dérivé réactif de cet anhydride.

On utilise de préférence le complexe pyridine-anhydride sulfurique, mais on peut également utiliser d'autres complexes d'anhydride sulfurique avec le dioxanne ou la triméthylamine.

La réaction est effectuée dans un solvant usuel tel que l'acétate d'éthyle, le chloroforme ou le diméthylformamide. On peut opérer à température ambiante. Lorsqu'on utilise le complexe pyridine-anhydride sulfurique, on peut isoler les produits sous forme de sels de pyridinium.

L'éventuelle seconde opération de déblocage a pour but de libérer l'amine en position 3 par élimination des radicaux R'_p et R''_p. Lorsque, comme indiqué ci-dessus, on opère avec un radical phtalimido, l'élimination est effectuée par l'hydrazine, de préférence un hydrate d'hydrazine dans un solvant tel que le diméthylformamide.

Bien entendu, en particulier dans le cas où l'on n'effectue pas la sulfonation des produits de formule II, les radicaux R_p, R'_p et R''_p peuvent être éliminés simultanément.

Le dédoublement éventuel des molécules racémiques de formule II peut être effectué selon les méthodes usuelles.

On peut utiliser un acide organique carboxylique ou sulfonique optiquement actif comme les acides tartrique, dibenzoyl tartrique, camphosulfonique ou glutamique, la décomposition du sel ainsi obtenu étant effectuée au moyen d'une base minérale telle que le carbonate acide de sodium ou d'une base organique telle qu'une amine tertiaire, par exemple la triéthylamine.

De manière générale, l'élimination de groupes protecteurs peut être effectuée par hydrolyse, celle-ci étant acide, basique ou utilisant l'hydrazine.

On utilise de préférence l'hydrolyse acide pour éliminer les groupements alcoxy et cycloalcoxycarbonyle, éventuellement substitués, tels que tert.-pentyloxycarbonyle ou tert.-butyloxycarbonyle, les groupements aralcoxycarbonyle éventuellement substitués tels que benzyloxycarbonyle, les groupements trityle, diphénylméthyle, tert.-butyle ou 4-méthoxybenzyle.

L'acide que l'on utilise de préférence peut être choisi dans le groupe constitué par les acides chlorhydrique, benzènesulfonique ou paratoluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On peut cependant utiliser d'autres acides minéraux ou organiques.

L'hydrolyse basique est utilisée préférentiellement pour éliminer les groupements acyles tels que trifluoroacétyle.

La base que l'on utilise de préférence est une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. On peut également utiliser la magnésie, la baryte ou un carbonate ou carbonate acide de métal alcalin tel que les carbonates et carbonates acides de sodium ou de potassium ou d'autres bases.

On peut également utiliser l'acétate de sodium ou de potassium.

L'hydrolyse utilisant l'hydrazine est utilisée de préférence pour éliminer des groupes tels que phtaloyle.

Le groupement trichloroéthyle peut être éliminé par le système zinc-acide acétique, les groupements diphénylméthyle et benzyloxycarbonyle sont éliminés de préférence par l'hydrogène en présence d'un catalyseur.

Le groupement chloroacétyle est éliminé par action de la thiourée en milieu neutre ou acide selon le type de réaction décrit par Masaki, J.A.C.S., *90*, 4508 (1968).

On peut également utiliser d'autres méthodes de déprotection connues dans la littérature, par exemple la coupure oxydante, notamment pour le groupement benzyle.

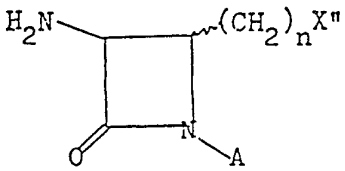
Parmi les groupes préférés, on peut citer les groupements formyle, acétyle, éthoxycarbonyle, mésyle, trifluoroacétyle, chloroacétyle, trityle. On préfère particulièrement les radicaux trityle et chloroacétyle.

L'acide que l'on utilise de préférence est l'acide trifluoroacétique ou l'acide formique.

On peut utiliser, entre autres, l'hydrolyse acide pour éliminer les radicaux alkyle ou aralkyle éventuellement substitués.

On utilise de préférence un acide choisi dans le groupe formé par les acides chlorhydrique, formique, trifluoroacétique et paratoluène sulfonique.

Selon la présente invention, on peut également préparer des produits de formule II_a:



(II_a)

dans laquelle A a la signification indiquée ci-dessus, n représente un nombre entier de 1 à 4 et X″ représente X, X ayant la signification indiquée ci-dessus, à l'exception d'un atome d'halogène, soit X″ représente X dans lequel une fonction réactive est protégée, par des procédés définis aux revendications 9 et 10.

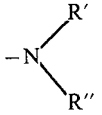
Si désiré, on peut effectuer le dédoublement de la molécule pour obtenir un produit optiquement actif.

L'action, sur le produit de formule VIII, des dérivés réactifs des radicaux que l'on souhaite substituer à l'atome d'halogène est effectuée dans les conditions habituelles.

L'échange entre l'atome d'halogène et un mercaptan par exemple est effectué de préférence à l'aide d'un sel de métal alcalin de ce mercaptan, tel que le sel de sodium.

L'échange entre l'atome d'halogène et un acétate de métal alcalin tel que l'acétate de sodium ou de potassium permet d'introduire un radical hydroxyle protégé que l'on peut libérer et ensuite éthérifier si désiré.

L'action d'une amine, éventuellement protégée par l'un des radicaux indiqués ci-dessus, permet d'introduire un radical



éventuellement protégé.

On peut faire agir un azide de métal alcalin, de préférence l'azide de sodium, pour introduire le radical azido. On peut également faire agir un cyanure ou un thiocyanate de métal alcalin pour obtenir les produits dans lesquels X représente ces radicaux ou un isothiocyanate.

Les opérations subséquentes de déprotection éventuelle, de sulfonation et de dédoublement également éventuel sont réalisées de la manière indiquée ci-dessus.

L'invention a notamment pour objet un procédé de préparation des produits de formule II tel que défini précédemment, caractérisé en ce que R_a représente un radical fluorométhyle.

Les produits de formule V, qui ne sont pas connus, peuvent être préparés par action d'un aldéhyde de formule R_aCHO éventuellement sous forme d'hydrate $R_a-CH(OH)_2$ sur une amine protégée de formule R_pNH_2.

Des exemples de telles préparations sont donnés dans la partie expérimentale.

Exemple 1:

4-Chlorométhyl 3-amino 2-oxo azétidine, sous forme de chlorhydrate

a) *2-Chloro N-phénylméthyl éthanimine*

On refroidit une solution de 4 cm³ de chloroacétaldéhyde dans 20 cm³ d'eau déminéralisée et introduit sous agitation une solution de 2,14 g de benzylamine dans 10 cm³ d'eau. On agite 5 minutes à 10/15°C et obtient une gomme et une solution trouble. On extrait par 30 cm³ puis 20 cm³ de benzène. On sèche la solution, filtre, rince et distille à sec sous vide. On obtient 3,34 g de produit utilisé tel quel.

b) *N-benzyl 3-phtalimido 4-chlorométhyl 2-azétidinone cis*

On refroidit à −50°C la solution de 3,34 g de produit obtenu ci-dessus dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, puis ajoute en une fois 2,8 cm³ de triéthylamine. On maintient l'agitation et la température et introduit en 20 minutes une solution de 4 g de chlorure d'acide phtalimido acétique dans 20 cm³ de chlorure de méthylène. On agite ensuite une heure à 0, +5°C, verse dans une ampoule à décanter et lave par 50 cm³ d'eau déminéralisée et 5 cm³ de solution aqueuse molaire de carbonate acide de sodium, puis à l'eau déminéralisée (2 fois 30 cm³). On réextrait les lavages au chlorure de méthylène (20 cm³), sèche, essore, rince et concentre à sec sous vide. On obtient une résine brute (6 g) que l'on chromatographie sur silice à l'aide de chlorure de méthylène à 5% d'éther sulfurique. On isole la fraction de Rf = 0,45, amène à sec, empâte par 10 cm³ d'éther sulfurique, essore, rince par 3 fois 2 cm³ d'éther sulfurique. On sèche sous vide et obtient 1,25 g de produit. F = 149°C.

c) *3-Phtalimido 3-chlorométhyl 2-azétidinone cis*

On porte à chaud pendant 25 minutes sous bonne agitation dans un bain d'huile à 120°C un mélange de 17,75 g de produit obtenu précédemment, 31 g de peroxodisulfate de potassium, 110 cm³ d'eau et 160 cm³ d'acide acétique. On refroidit à température ambiante, ajoute 50 g de phosphate dipotassique pour neutraliser l'acidité formée, chasse les solvants sous pression réduite, ajoute 250 cm³ d'eau et 150 cm³ d'acétate d'éthyle, agite puis ajoute par petites portions du carbonate acide de sodium jusqu'à cessation de dégagement gazeux, filtre, rince à l'acétate d'éthyle, décante en ampoule, réextrait avec 50 cm³ d'acétate d'éthyle, sèche la phase organique, filtre, rince et concentre à sec sous pression réduite. On chromatographie le résidu sur 200 g de silice (éluant: chlorure de méthylène à 25% d'acétate d'éthyle). On recueille les fractions riches, concentre à sec, reprend à l'éther, résout, essore, rince, sèche et obtient 5,4 g de produit recherché.

Analyse pour $C_{12}H_9N_2Cl$ = 264,67:

Calculé:	C 54,46	H 3,43%
Trouvé:	C 54,7	H 3,5 %

d) *Chlorhydrate de 4-chlorométhyl 3-amino 2-oxo azétidine*

A une suspension de 5,3 g de produit obtenu ci-dessus dans 5,4 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte 12 cm³ d'une solution d'hydrate d'hydrazine dans le diméthylformamide (2 cm³ d'hydrate d'hydrazine et q.s.p. 20 cm³ de diméthylformamide). On abandonne 20 minutes au repos après prise en masse, puis ajoute pour dissoudre totalement de l'acide chlorhydrique normal (environ 30 cm³) de façon à amener le pH à 3. On agite 18 heures à température ambiante, filtre le phtalhydrazide formé, rince à l'eau puis à l'éthanol, enfin à l'éther. On sèche et obtient 2,844 g de produit. On chasse le diméthylformamide et l'eau sous pression réduite, reprend 2 fois le résidu à l'éthanol, le chasse et obtient un produit auquel on ajoute 20 cm³ d'éthanol. On agite 45 minutes, essore les cristaux formés, rince à l'éthanol et à l'éther. On obtient finalement 3,466 g de produit attendu.

Exemple 2:

4-(1-Méthyl 5-mercapto 1,2,3,4-tétrazol) méthyl 3-amino 2-oxo azétidine, sous forme de chlorhydrate

a) *4-(1-Méthyl 5-mercapto 1,2,3,4-tétrazol) méthyl 3-phtalimido 2-oxo azétidine cis*

On porte à 100°C une suspension de 7,6 g de 4-chlorométhyl 3-phtalimido 2-oxo azétidine cis obtenu à la préparation de l'exemple 1 c), 5,48 g de sel de sodium de 1-méthyl 5-mercapto 1,2,3,4-tétrazole (dihydraté), 4,3 g d'iodure de sodium et 57 cm³ de diméthylformamide et abandonne sous agitation pendant 3 heures à cette température. On refroidit, verse dans 0,75 l d'eau et 150 cm³ d'acétate d'éthyle. On rince, agite vigoureusement, décante, réextrait avec 75 cm³ puis 45 cm³ d'acétate d'éthyle, filtre l'insoluble qui est le produit attendu. On lave avec 150 cm³ d'eau, réextrait et sèche. Après filtrage, on concentre à petit volume sous pression réduite et filtre un deuxième jet et le rince à l'acétate d'éthyle. On réunit les produits insolubles, sèche et isole finalement 5,1 g de produit attendu.

Analyse pour $C_{14}H_{12}O_3N_6S$, ¼ AcOEt = 366,37:

Calculé:	C 49,17	H 3,85	N 22,94%
Trouvé:	C 49,2	H 3,7	N 23,0 %

b) *Chlorhydrate de 4-(1-méthyl 5-mercapto 1,2,3,4-tétrazol) méthyl 3-amino 2-oxo azétidine*

On ajoute goutte à goutte 1 cm³ d'hydrate d'hydrazine à une suspension de 5,845 g de produit obtenu ci-dessus dans 18,5 cm³ de diméthylformamide sec et agite 20 minutes à température ambiante, puis ajoute 19 cm³ d'eau et 24 cm³ d'acide chlorhydrique normal. On obtient un pH final de 3, bouche, abandonne sous agitation une nuit à température ambiante, filtre alors le phtalhydrazide formé, rince à l'eau, concentre à sec sous pression réduite, ajoute de l'éthanol, délite, concentre à sec, ajoute du méthanol pour dissoudre à chaud et concentre à sec. Le produit cristallise. On ajoute 20 cm³ de méthanol, délite, glace, essore, rince au méthanol glacé, finit à l'éther et obtient 2,49 g de produit attendu en 2 jets.

Exemple 3:

4-Fluorométhyl 3-amino 2-oxo azétidine cis, sous forme de chlorhydrate

1) *N-méthyl N-méthoxy fluoroacétamide*

On mélange 27,2 g de chlorure de fluoroacétyle et 120 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit à +5°C sous gaz inerte et introduit lentement 50 cm³ de méthoxyméthylamine en maintenant la température inférieure à 20°C, puis agite pendant 2 heures à 20°C. On filtre, chasse le solvant sous pression réduite, rectifie le résidu sous pression réduite et obtient 30,9 g de produit attendu. $Eb._{23}$ = 93°C.

2) *Hydrate de fluoroacétaldéhyde*

On dissout 7,8 g de produit obtenu au stade précédent dans 133 cm³ de tétrahydrofuranne, refroidit à 0, +2°C et introduit lentement 74 cm³ d'une solution 1M dans l'hexane d'hydrure de diisobutylaluminium. On laisse la température revenir lentement à la température ambiante, verse dans un mélange de 28 cm³ d'acide chlorhydrique concentré et 56 cm³ d'eau en refroidissant, agite puis distille à pression atmosphérique. On obtient 38 cm³ de produit attendu dilué dans l'eau (Eb: 75 à 100,5°C).

3) *4-Fluorométhyl 3-phtalimido 2-oxo 1-(1-phényl éthyl) azétidine cis*

On dilue 69 cm³ de solution telle qu'obtenue au stade précédent dans 100 cm³ d'eau. On refroidit au bain de glace pendant 15 minutes puis ajoute 8,8 cm³ d'α-phényl éthylamine DL, agite pendant 10 minutes, filtre, rince à l'eau et ajoute au filtrat 130 cm³ de chlorure de méthylène. On chauffe au reflux jusqu'à dissolution totale, refroidit, décante, sèche la phase organique puis la refroidit sous gaz inerte à −50°C. On y ajoute lentement 15,4 g de chlorure de phtalimidoacétyle dans 60 cm³ de chlorure de méthylène et 10,4 cm³ de triéthylamine dans le chlorure de méthylène. On laisse la température revenir à 20°C et agite pendant une heure. On ajoute 25 cm³ de bicarbonate de sodium à 10% et 60 cm³ d'eau, agite, décante, extrait au chlorure de méthylène, sèche les phases organiques réunies, les concentre à sec, chromatographie le résidu sur silice en éluant au chlorure de méthylène à 10% d'éther éthylique et obtient 13,7 g de produit attendu.

Analyse pour $C_{20}H_{17}O_3N_2F$ = 352,37:

Calculé:	C 68,17	H 4,86	N 7,95	F 5,39%
Trouvé:	C 68,2	H 4,9	N 7,8	F 5,6 %

e) *4-Fluorométhyl 3-phtalimido 2-oxo azétidine cis, racémique*

On dissout les 13,7 g du produit obtenu au stade précédent dans 200 cm³ d'acétonitrile et ajoute 130 cm³ d'eau. On porte au reflux, introduit en 15 minutes une solution de 22,2 g de persulfate d'ammonium dans 52 cm³ d'eau et maintient le reflux pendant une heure vingt-cinq minutes. On refroidit, sature au chlorure de sodium, décante, lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, réextrait à l'acétate d'éthyle, sèche les phases organiques réunies et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (75-25), rince les cristaux obtenus à l'éther éthylique et obtient 3,756 g de produit attendu.

Spectre IR ($CHCl_3$)

Absorptions à 3430 cm^{-1} (−NH) et 1790, 1770 et 1725 cm^{-1} (C = O β-lactame et phtalimido).

5) *Chlorhydrate de 4-fluorométhyl 3-amino 2-oxo azétidine cis*

On met en suspension 1,24 g de produit obtenu au stade précédent dans 1,2 cm³ de dioxanne puis ajoute 14 cm³ d'une solution de 1 cm³ d'hydrate d'hydrazine dans 50 cm³ de dioxanne. On maintient pendant 45 minutes à température ambiante, puis ajoute 5 cm³ d'acide chlorhydrique N et maintient sous agitation pendant 15 heures. On concentre à sec, ajoute de l'eau et 2,3 cm³ d'acide chlorhydrique N, agite et filtre. On ajoute de l'éthanol au filtrat et concentre à sec. On ajoute du méthanol au résidu, puis de l'éthanol et concentre de nouveau à sec. On recristallise les cristaux dans le méthanol.

On obtient 0,391 g de produit attendu. F (déc.) ≃ 220°C.

Exemple 4:

4-Thiocyanatométhyl 3-amino 2-oxo azétidine cis, sous forme de chlorhydrate

1) *4-Iodométhyl 3-phtalimido 2-oxo azétidine cis, racémique*

On mélange 26,5 g de 4-chlorométhyl 3-phtalimido 2-oxo azétidine cis, 30 g d'iodure de sodium et 80 cm³ de diméthylformamide. On porte à 120°C pendant deux heures, refroidit, verse dans un mélange de 800 cm³ d'eau et 100 cm³ d'acétate d'éthyle sous agitation, filtre les cristaux formés, les rince à l'eau puis à l'acétate d'éthyle jusqu'à décoloration, et enfin à l'éther éthylique. On reprend les eaux mères, décante, sèche la phase organique, concentre à sec, reprend à l'acétate d'éthyle, filtre, rince à l'acétate d'éthyle et sèche. On obtient ainsi en 2 jets 28,4 g de produit attendu.

2) *4-Thiocyanato méthyl 3-phtalimido 2-oxo azétidine cis, racémique*

On porte à 75°C sous agitation un mélange de 1,78 g de produit obtenu ci-dessus dans 5 cm³ de diméthylformamide, puis ajoute 1,5 g de thiocyanate de potassium et agite pendant trois heures trente minutes. On verse dans l'eau, essore le précipité, le lave à l'eau et le sèche. On l'empâte à chaud dans l'éther isopropylique, essore et sèche. On obtient 1,25 g de produit attendu.

3) *Chlorhydrate de 4-thiocyanato méthyl 3-amino 2-oxo azétidine cis*

On mélange 1,45 g de produit obtenu au stade précédent dans 15 cm³ de dioxanne à chaud, refroidit puis ajoute lentement 0,3 cm³ d'hydrate d'hydrazine et agite à 20°C pendant 50 minutes. On ajoute ensuite 7,5 cm³ d'acide chlorhydrique N, maintient 15 heures sous agitation, esore le précipité, le rince à l'eau, reprend le filtrat et l'évapore à sec. On obtient 0,914 g de produit attendu.

Exemple 5:

3-Phtalimido 4-chlorométhyl 2-oxo azétidine cis, optiquement active

Stade A: N-(1-phényl)éthyl 3-phtalimido 4-chlorométhyl 2-oxo azétidine cis, optiquement active

On dissout 2,5 cm³ d'hydrate de chloroacétaldéhyde à 50% dans l'eau, dans 50 cm³ d'eau. On agite et ajoute à 0, −5°C 2,55 cm³ de (+)-(1-phényl)éthylamine. On agite pendant 6 minutes puis essore le précipité et le rince à l'eau. On reprend le précipité par un mélange chlorure de méthylène-chloroforme et sèche. On refroidit la solution sous gaz inerte à −50°C, ajoute lentement et simultanément 4,5 g de chlorure d'acide phtalimido acétique dans 25 cm³ de chlorure de méthylène et 2,74 cm³ de triéthylamine dans 20 cm³ de chlorure de méthylène. On laisse la température remonter et maintient sous agitation pendant deux heures trente minutes. On verse dans un mélange eau-bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, sèche, évapore le solvant et reprend le résidu à l'éthanol. On filtre l'insoluble et le lave avec un mélange éthanol-chlorure de méthylène. On reprend le filtrat, le traite au charbon actif, concentre et laisse cristalliser. On obtient, en 2 jets, 1,364 g de cristaux. On reprend les liqueurs mères et chromatographie sur silice en éluant au mélange chloroforme-acétate d'éthyle (8-2). On obtient 1,58 g de cristaux, soit au total 2,944 g de produit attendu constitué par un seul diastéréo-isomère.

Stade B: 3-Phtalimido 3-chlorométhyl 2-oxo azétidine cis optiquement active

On mélange 0,3 g de produit obtenu au stade A dans 2 cm³ d'acétonitrile et porte à 90-95°C sous agitation. On ajoute lentement une solution de 0,502 g de persulfate d'ammonium dans 2 cm³ d'eau, agite une heure quarante-cinq minutes, puis verse dans l'eau, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse de thiosulfate de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 0,058 g de produit attendu. α_D = + 10,5° ± 1° ($CHCl_3$). F = 172°C.