(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 587 700**
(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

(21) N° d'enregistrement national : **86 13466**

(51) Int Cl⁴ : C 07 D 205/08; A 61 K 31/395.

(12) DEMANDE DE BREVET D'INVENTION A1

(22) **Date de dépôt :** 26 septembre 1986.

(30) **Priorité :** US, 26 septembre 1985, n° 780.479.

(43) **Date de la mise à disposition du public de la demande :** BOPI « Brevets » n° 13 du 27 mars 1987.

(60) **Références à d'autres documents nationaux apparentés :**

(71) **Demandeur(s) :** *E.R. SQUIBB & SONS, INC., société constituée sous les lois de l'Etat de Delaware.* — US.

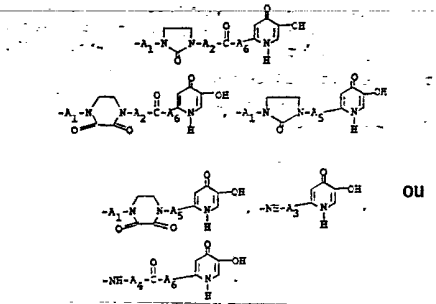
(72) **Inventeur(s) :** Hermann Breuer, Uwe D. Treuner, William H. Koster et Robert Zahler.

(73) **Titulaire(s) :**

(74) **Mandataire(s) :** Cabinet William J. Rezac.

(54) 2-Oxo-1-[[(sulfonyl substitué)amino]carbonyl]azétidines à action thérapeutique.

(57) Les composés de l'invention sont des 2-azétidinones ayant un substituant 3-acylamine et, en position 1, un groupement activateur de formule $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-SO_2-R$ dans laquelle R est



ou

Ces composés font preuve d'une action antibactérienne.

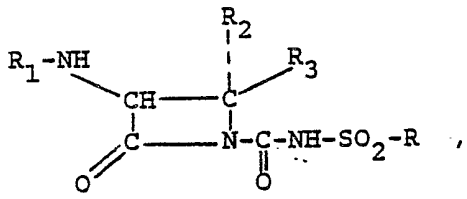
FR 2 587 700 - A1

Vente des fascicules à l'IMPRIMERIE NATIONALE, 27, rue de la Convention — 75732 PARIS CEDEX 15

2-Oxo-1-[[(sulfonyl substitué)amino]carbonyl]azétidines à action thérapeutique

Les composés de formule

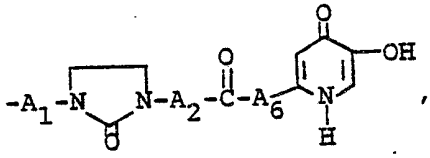
I

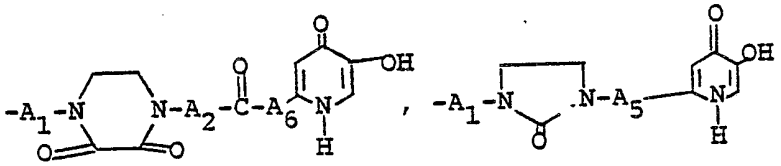


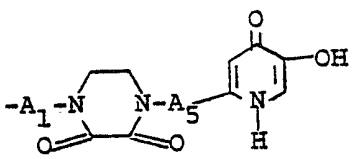
ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, font preuve d'une action antibactérienne.

Dans la formule I, et dans l'ensemble de la description, les symboles ont les définitions ci-dessous.

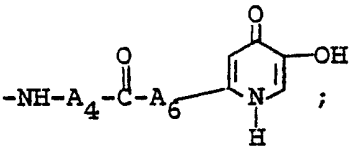
R est







ou



R_1 est un radical acyle dérivé d'un acide carboxylique ;

R_2 et R_3 sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, ou phényle éventuellement substitué, ou un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons (ci-après désigné

par R_x), ou bien l'un de R_2 et R_3 est un atome d'hydrogène et l'autre est un radical azide, halométhyle, dihalométhyle, trihalométhyle, alcoxycarbonyle, 2-phényléthényle, 2-phényléthynyle, carboxyle, $-CH_2X_1$ [où X_1 est un radical azide, amine (NH_2), hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle, alcanoylamine, phénylcarbonylamine, (phényl substitué)carbonylamine, alkylsulfonyloxy, phénylsulfonyloxy, (phényl substitué)sulfonyloxy, phényle, phényle substitué, cyano, $-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$, $-S-X_2$, ou $-O-X_2$ (où A, X_2, X_6 et X_7 sont tels que définis ci-après)], $-S-X_2$ ou $-O-X_2$ [où X_2 est un radical alkyle éventuellement substitué, phényle éventuellement substitué, phénylalkyle, (phényl substitué)alkyle, alcanoyle, phénylalcanoyle, (phényl substitué)alcanoyle, phénylcarbonyle, (phényl substitué)carbonyle, ou hétéroarylcarbonyle], $-O-\overset{X_3}{\underset{X_5}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-X_4$ ou $-S-\overset{X_3}{\underset{X_5}{\overset{|}{\underset{|}{C}}}}-X_4$ [où l'un de X_3 et X_4 est un atome d'hydrogène et l'autre est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien X_3 et X_4 forment, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un radical cycloalkyle ; et X_5 est un radical formyle, alcanoyle, phénylcarbonyle, (phényl substitué)carbonyle, phénylalkylcarbonyle, (phényl substitué)alkylcarbonyle, carboxyle, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle ($NH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$), (amino substitué)carbonyle, ou cyano ($-C\equiv N$)], ou $-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$ [où A est $-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-NH-$, ou $-CH_2-S-CH_2-$, m est égal à zéro, un ou deux, et X_6 et X_7 sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou phényle éventuellement substitué, ou bien X_6 est un atome d'hydrogène et X_7 est un groupement amine éventuellement substitué, alcanoylamine ou alcoxy, ou encore X_6 et X_7 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons] ;

A_1 est une liaison simple ou un groupement de formule $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $-NH-$ ou $-NH-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$;

A_2 est une liaison simple ou un groupement de formule $-NH-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, ou $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$;

A_3 est $-(CH_2)_p-$ où p est égal à 0 ou 1,

$-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-$, $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-$

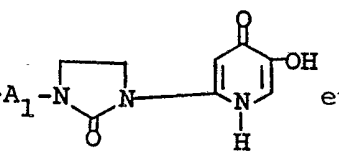
$-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-$, ou $-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_2-$;

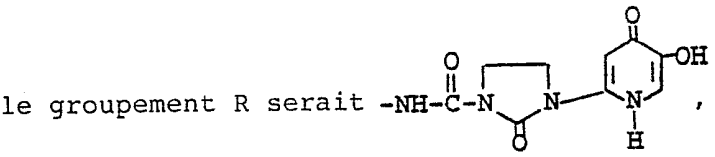
A_4 est $-NH-$, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_y-NH-$, $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$, ou $-\overset{CH_2X}{\overset{|}{N}}-$ où X est un atome d'hydrogène ou un groupement carboxyle ou carbamoyle et p est égal à 0 ou 1, et y est égal à 2, 3 ou 4 ;

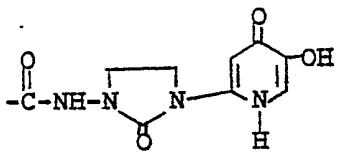
A_5 est une liaison simple ou un groupement de formule $-CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-N=CH-$, ou $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_q-$ où q est égal à 0 ou 1 ;

A_6 est une liaison simple ou un groupement de formule $-CH=CH-$ ou $(CH_2)_t-$ où t est égal à 1, 2, 3 ou 4.

Les symboles précédents (A_1, A_2, A_3, A_4, A_5 et A_6 par exemple) sont utilisés pour représenter des groupements d'atomes multiples. Ces groupements sont insérés dans les formules développées représentées ici, dans l'ordre dans lequel ils se présentent (c'est-à-dire de gauche à droite).

Par exemple, si R est $-A_1-$ et A_1 est $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$,

le groupement R serait  , et non

 .

On trouvera ci-dessous les définitions des différents termes utilisés pour décrire les β-lactames de cette invention. Ces définitions s'appliquent aux termes tels qu'ils sont utilisés dans l'ensemble de la description (à moins d'être plus limitées dans des cas précis), soit isolément soit en tant que parties de groupements plus importants.

Les termes "alkyle" et "alcoxy" désignent des radicaux à chaîne droite ou ramifiée. Les radicaux ayant de 1 à 10 atomes de carbone ont la préférence.

Les termes "cycloalkyle" et "cycloalcényle" désignent des radicaux cycloalkyle et cycloalcényle ayant 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone.

Le terme "alkyle substitué" désigne des radicaux alkyle substitués par un ou plusieurs (de préférence 1, 2 ou 3) atomes ou groupements azide, amine ($-NH_2$), halogène, hydroxy, carboxy, cyano, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, alcanoyloxy, alcoxy, phényloxy, (phényl substitué)oxy, mercapto, alkylthio, phénylthio, (phényl substitué)thio, alkylsulfinyle ou alkylsulfonyle.

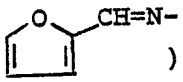
Les termes "alcanoyle", "alcényle" et "alcynyle" désignent des radicaux à chaîne droite ou ramifiée. On préfère les radicaux ayant de 2 à 10 atomes de carbone.

Les termes "halogène" et "halo" désignent les atomes de fluor, de chlore, de brome et d'iode.

Le terme "phényle substitué" désigne un radical phényle substitué par 1, 2 ou 3 atomes ou groupements amine

($-NH_2$), halogène, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle (de 1 à 4 atomes de carbone), alcoxy (de 1 à 4 atomes de carbone), alcanoyloxy, aminocarbonyle ou carboxy.

L'expression "hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons" (désigné par "R_x") désigne des radicaux aromatiques et non aromatiques, éventuellement substitués, qui contiennent un ou plusieurs, (de préférence 1, 2 ou 3) atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre. Des exemples de substituants sont les atomes et groupements oxo (=O), halogène, hydroxy, nitro, amine, cyano, trifluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfonyle, phényle, phényle substitué, 2-furfurylidèneamine



), benzylidèneamine et alkyle substitué (dans lesquels le radical alkyle a de 1 à 4 atomes de carbone). Un type de "hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons" est le radical "hétéroaryle". Le terme "hétéroaryle" désigne les hétérocycles à 4, 5, 6 ou 7 chaînons qui sont aromatiques. Des exemples de radicaux hétéroaryle sont les radicaux pyridinyle, furanyle, pyrrolyle, thiényle, 1,2,3-triazolyle, 1,2,4-triazolyle, imidazolyle, thiazolyle, thiadiazolyle, pyrimidinyle, oxazolyle, triazinyle et tétrazolyle, éventuellement substitués. Des exemples d'hétérocycles non aromatiques (c'est-à-dire de radicaux hétérocycliques totalement ou partiellement saturés) sont les radicaux azétidinyle, oxétanyle, thiétanyle, pipéridinyle, pipérazinyle, imidazolidinyle, oxazolidinyle, pyrrolidinyle, tétrahydropyrimidinyle, dihydrothiazolyle et hexahydroazépinyle, éventuellement substitués. Des exemples d'hétérocycles à 4, 5, 6 ou 7 chaînons substitués sont les radicaux 1-alkyl-3-azétidinyle, 2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-alkylsulfonyl-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-benzylidèneamino-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-alkyl-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-phényl(ou phényl substitué)-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-benzyl-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-(2-aminoéthyl)-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-amino-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-[alcoxycarbonyl)amino]-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-[2-[(alcoxy-

carbonyl)amino]éthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyle, 2-oxo-1-pyrrolidinyle, 2-oxo-3-oxazolidinyle, 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrimidinyle, 2-oxo-1-hexahydroazépinyle, 2-oxo-3-pyrrolidinyle, 2-oxo-3-tétrahydrofuranyle, 2,3-dioxo-1-pipérazinyle, 2,5-dioxo-1-pipérazinyle, 4-alkyl-2,3-dioxo-1-pipérazinyle, et 4-phényl-2,3-dioxo-1-pipérazinyle.

Le terme "amine substitué" désigne un groupement de formule $-NX_8X_9$ dans laquelle X_8 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle éventuellement substitué, phénylalkyle ou (phényl substitué)alkyle, et X_9 est un radical alkyle, phényle éventuellement substitué, phénylalkyle, (phényl substitué)alkyle, hydroxy, cyano, alcoxy, phénylalcoxy, ou amine ($-NH_2$).

Le terme "acyle" désigne tous les radicaux organiques dérivant d'un acide organique (c'est-à-dire d'un acide carboxylique) par élimination du groupement hydroxyle. Certains radicaux acyle sont, bien entendu, préférés, mais cette préférence ne doit pas être considérée comme une limitation du champ d'application de cette invention. Des exemples de radicaux acyle sont les radicaux acyle qui ont été utilisés dans le passé pour acyler les antibiotiques de la série des β-lactames, y compris l'acide 6-aminopénicillanique et ses dérivés et l'acide 7-aminocéphalosporanique et ses dérivés ; voir, par exemple, Cephalosporins and Penicillins, édité par Flynn, Academic Press (1972), la demande de brevet allemand N° 2.716.677 publiée le 10 octobre 1978, le brevet belge N° 867.994 publié le 11 décembre 1978, le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.152.432 délivré le 1er mai 1979, le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3.971.778 délivré le 27 juillet 1976, le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.172.199 délivré le 23 octobre 1979, et le brevet britannique N° 1.348.894 publié le 27 mars 1974. Les parties de ces références qui décrivent divers radicaux acyle sont incorporées ici à titre de référence. La liste suivante de radicaux acyle est présentée pour donner d'autres exemples du terme "acyle" ; elle ne doit pas être considérée comme limitant ce terme. Des exemples de radicaux acyle

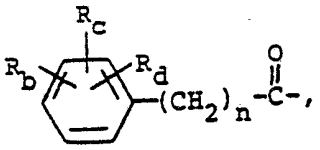
sont :

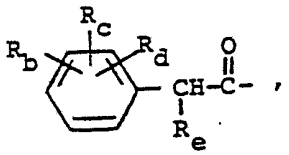
(a) les radicaux aliphatiques de formule

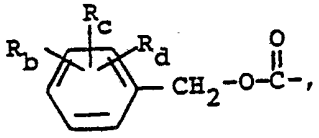


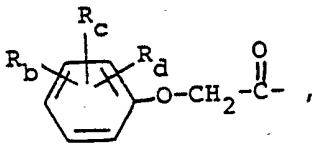
dans laquelle R_a est un radical alkyle ; cycloalkyle ; alcoxy ; alcényle ; cycloalcényle ; cyclohexadiényle ; ou alkyle ou alcényle substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements halogène, cyano, nitro, amine, mercapto, alkylthio ou cyanométhylthio.

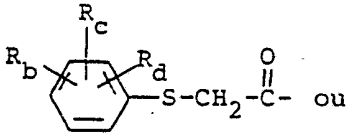
(b) les radicaux aromatiques carbocycliques de formule

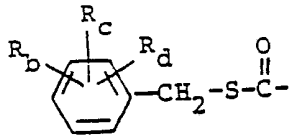






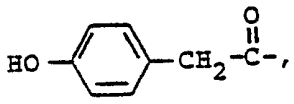


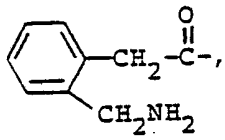


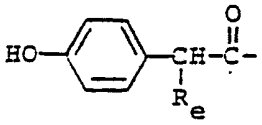


où n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ; R_b, R_c et R_d sont chacun, indépendamment, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement hydroxyle, nitro, amine ou cyano, ou un radical trifluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone ou aminométhyle ; et R_e est un groupement amine ou hydroxyle, un sel carboxylique, un groupement carboxyle protégé, un radical formyloxy, un sulfosel, un sel de sulfoamine, un groupement azide, un atome d'halogène, ou un radical hydrazine, alkylhydrazine, phénylhydrazine ou [(alkylthio)thioxométhyl]thio.

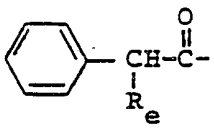
Les radicaux acyle aromatiques carbocycliques préférés comprennent ceux qui ont pour formule





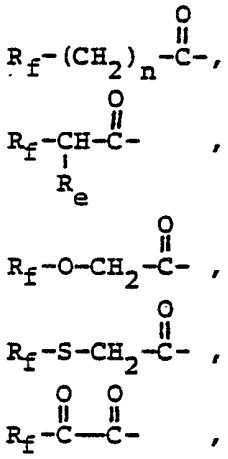


(R_e est de préférence un sel carboxylique ou un sulfosel) et

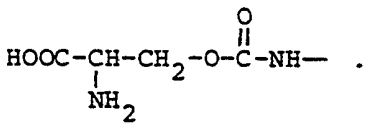


(R_e est de préférence un sel carboxylique ou un sulfosel).

(c) Les radicaux hétéroaromatiques de formule



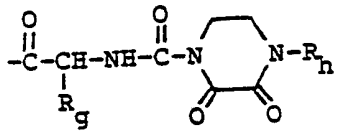
où n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ; R_e est tel que défini ci-dessus ; et R_f est un noyau hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons, éventuellement substitué, contenant 1, 2 , 3 ou 4 (de préférence 1 ou 2) atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre. Des exemples de noyaux hétérocycliques sont les noyaux thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridinyle, pyrazolyle, pyrazinyle, thiazolyle, pyrimidinyle, thiadiazolyle et tétrazolyle. Des exemples de substituants sont les atomes d'halogène, les groupement hydroxyle, nitro, amine, amine protégé, cyano, les radicaux trifluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, ou



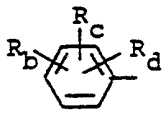
Les radicaux acyle hétéroaromatiques préférés comprennent les radicaux des formules précédentes dans

lesquels R_f est un radical 2-amino-4-thiazolyle, 2-amino-5-halo-4-thiazolyle, 4-aminopyrimidin-2-yle, 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yle, 2-thiényle, 2-furanyle, ou 6-aminopyridin-2-yle.

d) Les radicaux [[(4-substitué-2,3-dioxo-1-pipérazinyl)carbonyl]amino]arylacétyle de formule



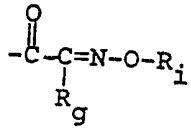
dans laquelle R_g est un groupement aromatique (y compris les groupements aromatiques carbocycliques tels que ceux qui ont pour formule

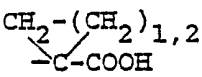


et les groupements hétéroaromatiques qui sont inclus dans la définition de R_f) ; et R_h est un radical alkyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements halogène, cyano, nitro, amine ou mercapto, ou un radical arylméthylèneamine (c'est-à-dire de formule $-N=CH-R_g$ dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus), arylcarbonylamine (c'est-à-dire de formule $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_g$ dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus) ou alkylcarbonylamine.

Les radicaux [[(4-substitué-2,3-dioxo-1-pipérazinyl)carbonyl]amino]arylacétyle préférés comprennent ceux dans lesquels R_h est un radical éthyle, phénylméthylèneamine ou 2-furylméthylèneamine.

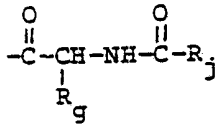
(e) Les radicaux (oxyimino substitué)arylacétyle de formule

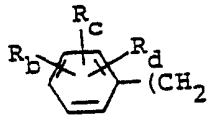


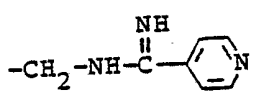
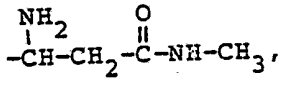
dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus et R_i est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, cycloalkyle, ,2-pyrrazolylméthyle, (2-oxo-3-pyrrolidinyl)méthyle, alkylaminocarbonyle, arylaminocarbonyle (c'est-à-dire de formule $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-R_g$ dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus) ou alkyle substitué (le radical alkyle étant substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements halogène, cyano, nitro, amine, mercapto, alkylthio, aromatiques (tels que définis par R_g), carboxyle (y compris les sels), amide, alcoxycarbonyle, phénylméthoxycarbonyle, diphénylméthoxycarbonyle, hydroxyalcoxyphosphinyle, dihydroxyphosphinyle, hydroxy(phénylméthoxy)phosphinyle, dialcoxyphosphinyle ou tétrazolyle).

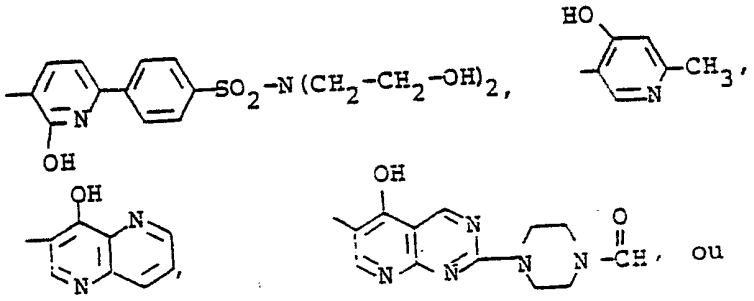
Les radicaux (oxyimino substitué)arylacétyle préférés comprennent ceux dans lesquels R_g est un radical 2-amino-4-thiazolyle. On préfère également les radicaux dans lesquels R_i est un radical méthyle, éthyle, carboxyméthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 2,2,2-trifluoréthyle ou 1-carboxy-cyclopropyle.

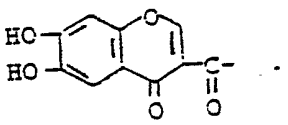
(f) Les radicaux (acylamino)arylacétyle de formule



dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus et R_j est un groupement , amine, alkylamine, (cyano alkyl)amine,amide, alkylamide, (cyanoalkyl)amide,

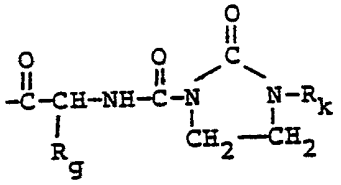
 , ,





Les radicaux (acylamino)arylacétyle préférés de la formule précédente comprennent les radicaux dans lesquels R_j est un groupement amine ou amide. On préfère également les radicaux dans lesquels R_g est un radical phényle ou 2-thiényle.

(g) Les radicaux [[[3-substitué-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]amino]arylacétyle de formule



dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus et R_k est un atome d'hydrogène ou un radical alkylsulfonyle, aryl-méthylèneamine (c'est-à-dire de formule $-N=CH-R_g$ dans laquelle R_g est tel que défini ci-dessus), $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R_m$ (où R_m est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle éventuellement substitué par halogène), un groupement aromatique (tel que défini par R_g ci-dessus), ou un radical alkyle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements halogène, cyano, nitro, amine ou mercapto.

Les radicaux [[3-substitué-2-oxo-1-imidazolidinyl]-carbonyl]amino]arylacétyle préférés de la formule précédente

comprennent ceux dans lesquels R_g est un radical phényle ou 2-thiényle. On préfère également les radicaux dans lesquels R_k est un atome d'hydrogène ou un radical méthylsulfonyle, phénylméthylèneamine ou 2-furylméthylèneamine.

Les composés de cette invention forment avec diverses bases minérales et organiques des sels basiques qui entrent également dans le champ d'application de cette invention. Ces sels comprennent les sels d'ammonium, les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux, les sels formés avec des bases organiques, par exemple la dicyclohexylamine, la benzathine, la N-méthyl-D-glucamine, l'hydrabamine, et les bases similaires. On préfère les sels pharmaceutiquement acceptables, encore que d'autres sels soient également utilisables, par exemple pour isoler ou purifier le produit.

On peut faire cristalliser ou recristalliser certains des composés de cette invention dans des solvants contenant de l'eau. Dans ces cas-là, il peut se former de l'eau d'hydratation. Cette invention englobe les hydrates stoechiométriques ainsi que les composés contenant des quantités variables d'eau qui peuvent être produits par des procédés tels que la lyophilisation.

Les β-lactames de formule I contiennent au moins un centre chiral - l'atome de carbone en position 3 du noyau β-lactame auquel le substituant acylamine ("R_1-NH-") est fixé. Cette invention a pour objet les β-lactames qui ont été décrits ci-dessus, dans lesquels la stéréochimie au centre chiral occupant la position 3 du noyau β-lactame est la même que la configuration sur l'atome de carbone occupant la position 6 des pénicillines naturelles (la pénicilline G par exemple) et que la configuration sur l'atome de carbone en position 7 des céphamycines naturelles (la céphamycine C par exemple). Sont également inclus dans le champ d'application de cette invention les mélanges racémiques qui contiennent les β-lactames décrits ci-dessus.

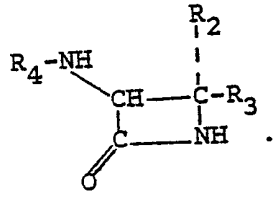
Les β-lactames de formule I, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, sont actifs contre les

organismes gram-positifs et gram-négatifs. Les composés de cette invention peuvent être utilisés comme agents pour combattre les infections bactériennes (y compris les infections de l'appareil urinaire et les infections respiratoires) chez les espèces de mammifères, tels que les animaux domestiques, par exemple le chien, le chat, la vache, le cheval, et les animaux similaires) et chez l'homme.

Pour combattre les infections bactériennes chez les mammifères, un composé de cette invention peut être administré à un mammifère malade dans une quantité d'environ 1,4 mg/kg/jour à environ 350 mg/kg/jour, de préférence d'environ 14 mg/kg/jour à environ 100 mg/kg/jour. Tous les modes d'administration qui ont été utilisés dans le passé pour faire parvenir les pénicillines et les céphalosporines au foyer de l'infection sont également envisagés avec les β-lactames de cette invention. Ces modes d'administration comprennent l'administration orale, intraveineuse et intramusculaire, et sous forme de suppositoires.

On peut préparer les β-lactames de formule I à partir d'une amino-2-azétidinone 3-protégée, de formule

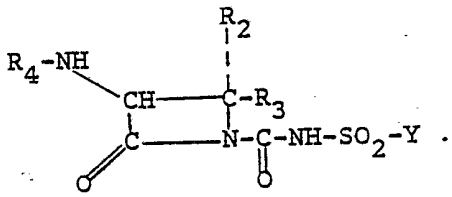
II



Dans la formule II, et dans l'ensemble de la description, le symbole "R_4" désigne un groupement protecteur de la fonction amine. Ces groupements sont bien connus dans le domaine de la chimie des β-lactames, et le groupement particulier choisi n'est pas crucial. Les radicaux benzyloxycarbonyle, trityle et t-butoxycarbonyle sont des exemples de groupements protecteurs. La réaction d'un β-lactame de formule II avec un isocyanate de formule

III $O=C=N-SO_2-Y$,

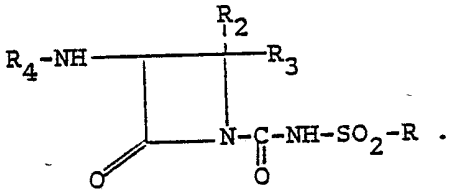
dans laquelle Y est un substituant labile tel qu'un atome de chlore, donne le composé correspondant, de formule

IV 

On mène de préférence la réaction dans un solvant organique inerte, par exemple l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofuranne, le diméthoxyéthane, le dichlorométhane, l'acétonitrile ou un mélange de ces solvants. On peut réaliser le déplacement du substituant labile "Y" par le groupement voulu "R" à l'aide du nucléophile approprié, de formule

V RH,

facultativement en présence d'une base (la triéthylamine par exemple), ce qui donne le composé correspondant de formule

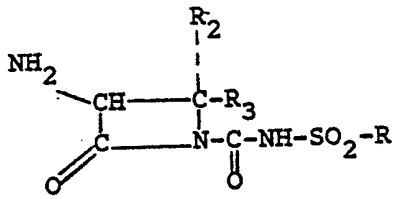
VI 

Ou bien, on peut réaliser le déplacement du substituant labile par réaction d'un composé de formule IV avec une forme protégée d'un composé de formule V. Après la réaction de déplacement, on peut éliminer les groupements protecteurs, à l'aide de techniques reconnues des spécialistes, pour obtenir un composé de formule VI.

Les formes protégées d'un composé de formule V, et de tous les produits réagissants qui sont décrits ici qui contiennent une partie 3-hydroxy-4-pyridone, comprennent les composés dans lesquels le groupement hydroxyle est protégé,

les composés dans lesquels le groupement hydroxyle et l'azote du cycle sont protégés, et les composés dans lesquels les deux oxygènes de la pyridone sont protégés. Des exemples de groupements protecteurs sont les radicaux silyle (triméthylsilyle par exemple), benzyle et acyle (acétyle par exemple). Si on utilise un radical silyle, on peut réaliser ensuite la suppression de la protection par hydrolyse ou par coupure au moyen d'un fluorure. Si l'on utilise un radical benzyle, on peut réaliser ensuite la suppression de la protection par hydrogénolyse. Si on utilise un radical acyle, on peut réaliser ensuite la suppression de la protection par hydrolyse.

En supprimant la protection d'un composé de formule VI à l'aide de techniques classiques, on obtient l'intermédiaire clé correspondant, de formule

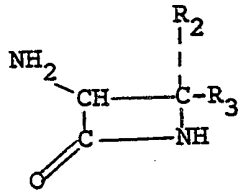
VII 

ou un sel de celui-ci. La réaction particulière de suppression de la protection utilisée dépendra, bien entendu, du groupement protecteur ("R_4") qui est présent. Si, par exemple, R_4 est un groupement protecteur t-butoxycarbonyle, on peut réaliser la suppression de la protection par traitement d'un composé de formule VI par un acide (l'acide formique ou l'acide trifluoracétique par exemple). Si, par exemple, R_4 est un groupement protecteur benzyloxycarbonyle, on peut réaliser la suppression de la protection par hydrogénation catalytique d'un composé de formule VI. Ou bien, on peut éliminer le groupement protecteur R_4 en même temps que les autres groupements protecteurs de la pyridine immédiatement après la réaction de déplacement décrite ci-dessus.

On peut utiliser des techniques d'acylation bien connues pour transformer un intermédiaire de formule VII en un produit correspondant de formule I. Des exemples de techniques comprennent la réaction d'un composé de formule VII avec un acide carboxylique (R_1-OH) ou avec un halogénure d'acide carboxylique ou un anhydride d'acide carboxylique correspondant. La réaction avec un acide carboxylique se fait le mieux en présence d'un carbodiimide tel que le dicyclohexylcarbodiimide et d'une substance capable de former un ester actif in situ, telle que le N-hydroxybenzotriazole. Dans les cas où le radical acyle (R_1) contient des groupements fonctionnels réactifs (tels que les groupements amine ou carboxyle), il peut être nécessaire de protéger d'abord ces groupements fonctionnels, puis de procéder à la réaction d'acylation, et enfin de supprimer la protection du produit résultant.

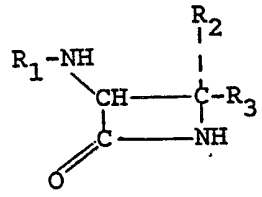
Un autre mode possible de préparation des composés de formule I consiste à acyler d'abord (des techniques d'acylation ont été décrites ci-dessus) une 3-amino-2-azétidinone de formule

VIII



pour obtenir un intermédiaire de formule

IX

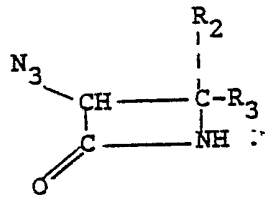


On peut introduire un groupement activateur de

formule $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-SO_2-R$ en position 1 d'un composé de formule IX (en utilisant les modes opératoires décrits ci-dessus) pour obtenir le produit correspondant de formule I. Dans les cas où la chaîne latérale acyle "R_1" contient des groupements fonctionnels réactifs (tels que les groupements amine), il peut être nécessaire de protéger d'abord ces groupements fonctionnels, puis de procéder à l'addition du groupement activateur en position 1, et enfin de supprimer la protection du produit résultant.

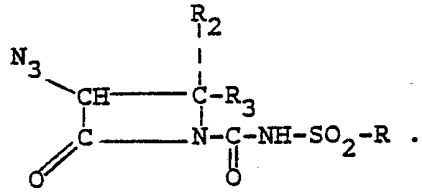
Encore un autre mode de synthèse permettant de préparer les composés de formule I consiste à utiliser une 3-azido-2-azétidinone de formule

X



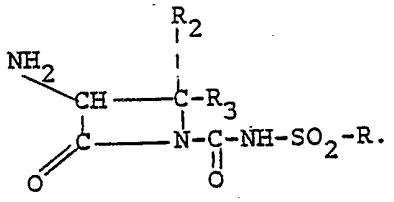
On peut introduire un groupement activateur de formule $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-SO_2-R$ en position 1 d'un composé de formule X (en utilisant les modes opératoires décrits ci-dessus) pour obtenir le composé correspondant de formule

XI



La réduction d'un intermédiaire de formule XI donne l'intermédiaire correspondant de formule

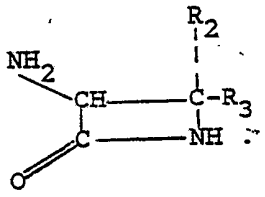
VII



On peut réaliser la réduction par hydrogénation catalytique (palladium sur charbon ou oxyde de platine par exemple) ou à l'aide d'agents réducteurs tels que le zinc ou la triphénylphosphine. Comme décrit ci-dessus, à partir de ces intermédiaires clés (les composés de formule VII), en utilisant des techniques d'acylation classiques, il est possible de préparer les produits de formule I.

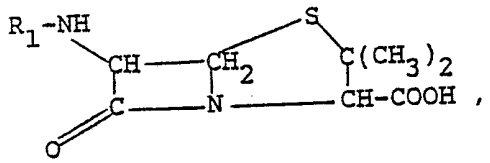
Ou bien, on peut réduire une 3-azido-2-azétidinone de formule X en la 3-amino-2-azétidinone correspondante, de formule

VIII



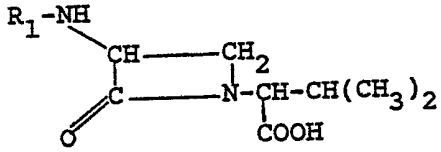
On peut réaliser la réduction par hydrogénation catalytique (palladium sur charbon ou oxyde de platine par exemple) ou à l'aide d'agents réducteurs tels que le zinc ou la triphénylphosphine. On peut faire réagir une 3-amino-2-azétidinone de formule VIII de la façon décrite ci-dessus (c'est-à-dire, l'acyler d'abord puis la traiter comme décrit ci-dessus pour introduire un groupement activateur de formule $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-SO_2-R$ en position 1) pour obtenir les produits de formule I.

Encore un autre mode de synthèse permettant de préparer les composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 sont tous deux l'hydrogène consiste à utiliser un acide 6-acylaminopénicillanique de formule

XII 

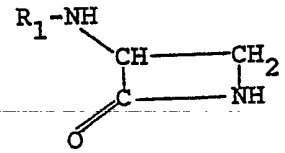
ou un sel de celui-ci, comme produit de départ. En adaptant des modes opératoires qui sont décrits dans la littérature, on peut obtenir la 3-acylamino-2-azétidinone à partir de l'acide 6-acylaminopénicillanique correspondant de formule XII : voir, par exemple, Chem. Soc. Special Publication N° 28, page 288 (1977), The Chemistry of Penicillins, Princeton University Press, page 257, et Synthesis, 494 (1977).

Comme décrit dans la littérature, on peut désulfurer l'acide 6-acylamino pénicillanique, ou un sel de cet acide, pour obtenir un composé de formule

XIII 

par réduction à l'aide de nickel Raney. On peut mener la réaction dans de l'eau au reflux.

Par remplacement du groupement carboxyle d'un composé de formule XIII par un groupement acétate, puis hydrolyse, on obtient la 3-acylamino-2-azétidinone correspondante, de formule

XIV 

Le traitement d'un composé de formule XIII par de l'acétate cuivrique et du tétraacétate de plomb dans un solvant organique (l'acétonitrile par exemple) permet de remplacer le

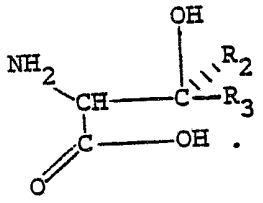
groupement carboxyle par un groupement acétate. On peut réaliser l'hydrolyse du composé résultant en utilisant du carbonate de potassium en présence de borohydrure de sodium.

On peut introduire un groupement activateur de formule $-C(=O)-NH-SO_2-R$ en position 1 d'un composé de formule XIV (ce qui donne les produits de formule I dans laquelle R_2 et R_3 sont tous deux l'hydrogène) en utilisant les modes opératoires qui sont décrits ci-dessus.

Encore une autre variante des voies de synthèse décrites ci-dessus pour préparer un composé de formule I dans laquelle R_2 et R_3 sont tous deux l'hydrogène consiste à désulfurer d'abord l'acide 6-aminopénicillanique, à acyler le composé résultant pour obtenir un composé de formule XIII, puis à procéder comme décrit ci-dessus pour obtenir d'abord une 3-acylamino-2-azétidinone de formule XIV, puis un produit de formule I.

On peut également préparer les azétidinones de formule I à partir d'amino acides de formule

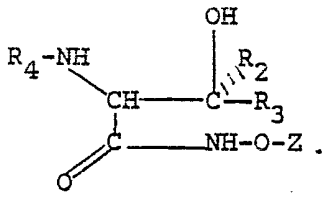
XV



On commence par protéger le groupement amine (avec un groupement protecteur "R_4", le radical t-butoxycarbonyle par exemple). On fait ensuite réagir le groupement carboxyle de l'amino acide protégé avec une amine de formule

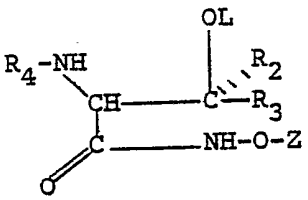
XVI $\quad Z-O-NH_2$

dans laquelle Z est un radical alkyle, benzyle ou triphénylméthyle, en présence d'un carbodiimide, pour obtenir un composé de formule

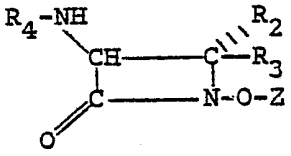
XVII 

On transforme le groupement hydroxyle d'un composé de formule XVII en un substituant labile ("OL") à l'aide d'un réactif tel que le chlorure de méthanesulfonyle ou un complexe pyridine-SO_3.

On cyclise le composé totalement protégé, de formule

XVIII 

en le traitant par une base, le carbonate de potassium par exemple. On mène de préférence la réaction dans un solvant organique ou dans un mélange de solvant organique et d'eau, au reflux, et on obtient un composé de formule

XIX 

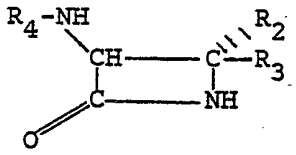
Ou bien, on peut réaliser la cyclisation d'un composé de formule XVII sans transformer au préalable le groupement hydroxyle en un substituant labile. Par traitement d'un composé de formule XVII avec de la triphénylphosphine et du diéthylazodicarboxylate, on obtient un composé de formule XIX.

Des exemples de modes opératoires permettant la transformation d'un composé de formule XVIII en un composé de formule XIX sont décrits dans J. Amer. Chem. Soc., 102, 7026

(1980) et J. Org. Chem., 47, 5160 (1982).

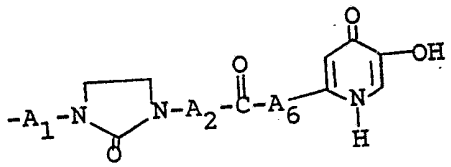
Chacun des deux procédés décrits ci-dessus pour la cyclisation d'un composé de formule XVII aboutit à l'inversion de la stéréochimie sur l'atome de carbone portant les substituants R_2 et R_3, quand ces deux derniers ne sont pas identiques.

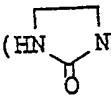
On peut réaliser l'élimination du groupement protecteur de la position 1 d'une azétidinone de formule XIX par réduction avec du sodium quand Z est un radical alkyle, ce qui donne un intermédiaire de formule

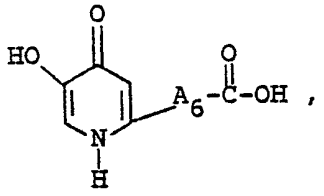
II 

(au moins un de R_2 et R_3 est un atome d'hydrogène). Si Z est un radical benzyle, une hydrogénation catalytique (palladium sur charbon par exemple) donne initialement le composé N-hydroxylé correspondant, qui, par traitement avec du trichlorure de titane, donne un intermédiaire de formule II. Si Z est un radical triphénylméthyle, le traitement par de l'acide formique ou par de l'acide acétique à 70 % dans de l'eau donne initialement le composé N-hydroxylé correspondant.

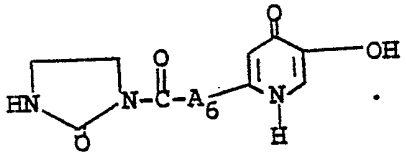
On peut introduire un groupement activateur de formule $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-SO_2-R$ en position 1 d'un composé de formule II en utilisant les modes opératoires qui sont décrits ci-dessus, et on peut supprimer la protection du composé résultant et l'acyler.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est 

et A_1 et A_2 sont chacun une liaison simple, en faisant réagir un dérivé silylé de 2-imidazolidinone (), ou l'anion de 2-imidazolidinone formé avec une base non nucléophile forte, avec un dérivé activé, convenablement protégé, d'un acide de formule

XX 

pour obtenir, après suppression de la protection, le composé correspondant de formule

XXI 

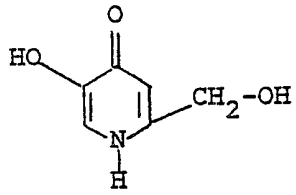
On peut mener la réaction dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le dichlorométhane ou le tétrahydrofuranne. On peut activer l'acide de formule XX avec du dicyclohexylcarbodiimide, ou une combinaison de dicyclohexylcarbodiimide et d'hydroxybenzotriazole. Un dérivé activé et convenablement protégé d'un composé de formule XX peut également être le chlorure d'acide correspondant (préparé avec des réactifs tels que le pentachlorure de phosphore, le chlorure de thionyle, le chlorure d'oxalyle ou la combinaison triphénylphosphine-tétrachlorure de carbone) ou un anhydride mixte (préparé avec des réactifs tels que le chlorure de diphénylphosphoryle, le chlorure de pivaloyle ou le chloroformiate d'isobutyle).

On peut préparer le composé de formule XX dans

laquelle A_6 est une liaison simple, de la façon décrite dans la littérature ; voir Helv. Chem. Acta 43, 469 (1960) et J. Med. Chem., 17, 1 (1974).

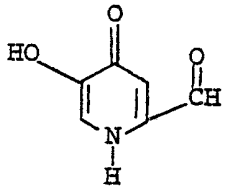
On peut former le composé de formule XX dans laquelle A_6 est -CH=CH- en oxydant

XXII



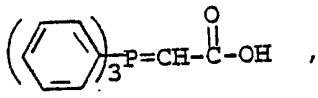
(convenablement protégé) en l'aldéhyde correspondant de formule

XXIII



(convenablement protégé), en faisant réagir cet aldéhyde avec un dérivé à fonction carboxyle protégée, de formule

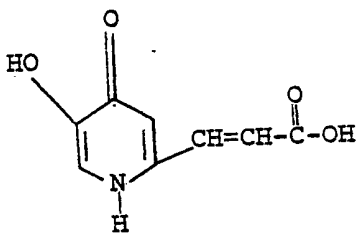
XXIV



,

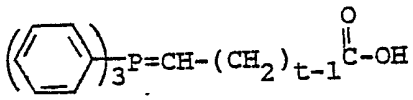
et en supprimant la protection pour obtenir

XXV

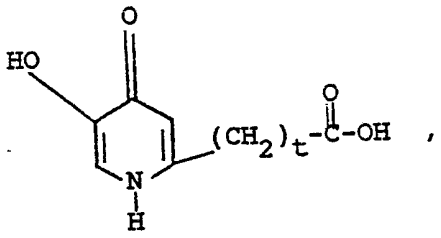


.

On peut former les composés de formule XX dans laquelle A_6 est $-(CH_2)_t-$ et t est égal à 2, 3 ou 4 par conjugaison d'un composé de formule XXIII (convenablement protégé) avec un réactif de Wittig ayant pour formule

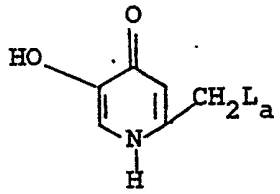
XXVI 

(convenablement protégé sur la fonction carboxyle), puis hydrogénation de la double liaison exocyclique résultante, et suppression de la protection pour obtenir

XXVII 

où t est égal à 2, 3 ou 4.

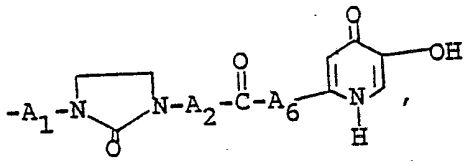
On peut former les composés de formule XX dans laquelle A_6 est $-(CH_2)_t$ et t est égal à 1 par réaction d'un composé convenablement protégé, ayant pour formule

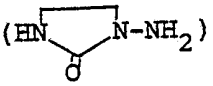
XXVIII 

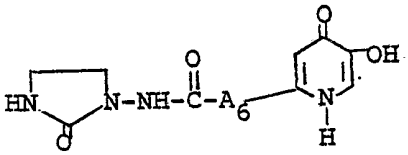
(dans laquelle L_a est un substituant labile tel qu'un atome de chlore ou de brome ou un radical méthanesulfonyloxy ou toluènesulfonyloxy) avec un cyanure, puis hydrolyse et suppression de la protection, pour obtenir le composé de formule XXVII dans laquelle t est égal à 1. On peut préparer un composé de formule XXVIII à partir d'un composé de formule XXII (convenablement protégé) par des méthodes courantes dans la technique (par exemple à l'aide de chlorure de thionyle ou

d'une combinaison chlorure de méthanesulfonyle-triéthylamine).

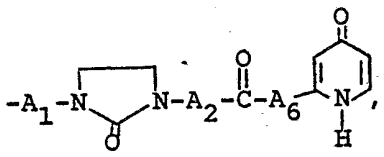
On peut préparer le nucléophile de formule V dans laquelle R est

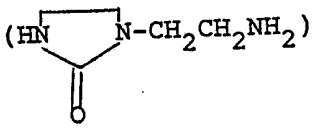


A_1 est une liaison simple et A_2 est -NH-, en faisant réagir un dérivé activé et facultativement protégé d'un composé de formule XX avec la 1-amino-2-imidazolidinone () pour obtenir, après suppression de la protection,

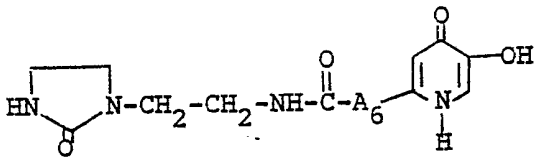
XXIX 

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

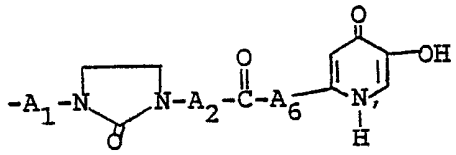


A_1 est une liaison simple et A_2 est $-CH_2-CH_2-NH-$ en faisant réagir un dérivé activé et facultativement protégé d'un composé de formule XX avec la 1-(2-aminoéthyl)-2-imidazolidinone () pour obtenir, après suppression de la protection,

XXX

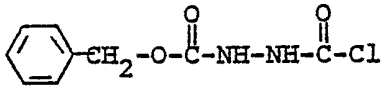


On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



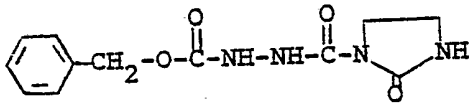
A_1 est une liaison simple et A_2 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$, en faisant réagir

XXXI



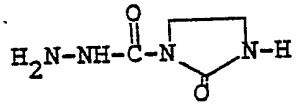
avec une forme silylée de la 2-imidazolidinone, l'anion de 2-imidazolidinone formé avec une base non nucléophile forte ou avec de la 2-imidazolidinone en présence d'une base organique, pour obtenir

XXXII



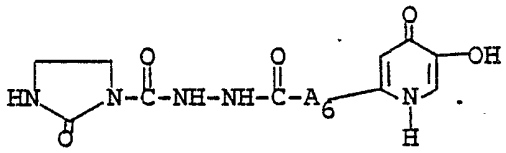
Par hydrogénation catalytique du composé de formule XXXII, on obtient le composé de formule

XXXIII

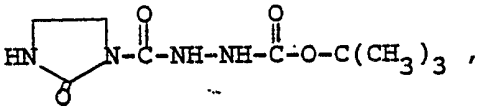


que l'on peut combiner avec un dérivé activé et facultative-

ment protégé d'un composé de formule XX pour obtenir, après suppression de la protection,

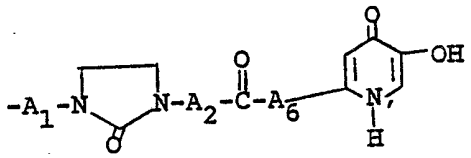
XXXIV 

Ou bien, on peut préparer le composé de formule XXXIII en faisant réagir d'abord la 1-chlorocarbonyl-2-imidazolidinone avec de l'hydrazine protégée par le radical t-butoxycarbonyle, pour obtenir

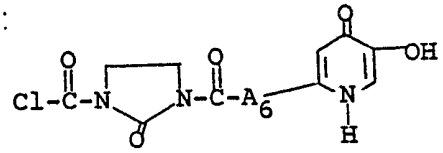
XXXV 

et en supprimant la protection du composé de formule XXXV.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

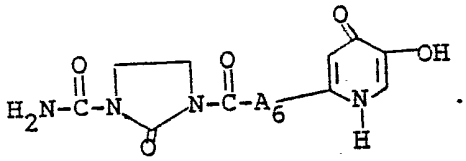


A_1 est $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ et A_2 est une liaison simple, en faisant réagir un composé de formule

XXXVI 

(convenablement protégé) avec de l'hexaméthyldisilazane pour obtenir, après hydrolyse et suppression de la protection, un composé de formule

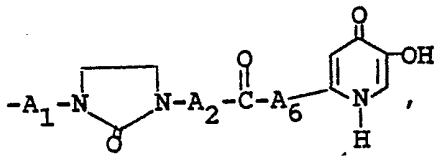
XXXVII



On peut préparer les composés de formule XXXVI (convenablement protégés) en faisant réagir une forme silylée d'un composé de formule XXI (facultativement protégé) avec du phosgène.

Ou bien, on peut préparer un composé de formule XXXVII en faisant réagir une forme protégée d'un composé de formule XXI avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle, puis en hydrolysant l'intermédiaire résultant et en coupant les groupements protecteurs.

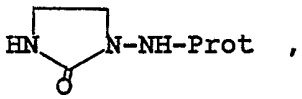
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



A_1 est $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ et

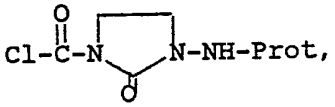
A_2 est -NH-, en faisant réagir une forme silylée du composé

XXXVIII



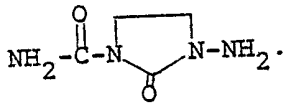
où le symbole Prot peut désigner un groupement protecteur de la fonction amine, tel que le radical t-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle, avec du phosgène pour obtenir

XXXIX

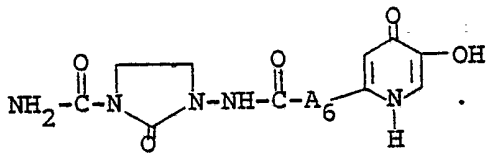


que l'on peut faire réagir avec de l'hexaméthylsilazane pour

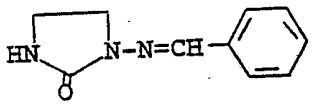
obtenir, après suppression de la protection,

XL .

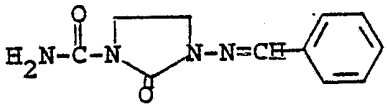
La réaction du composé de formule XL avec une forme activée et facultativement protégée d'un composé de formule XX donne, après suppression de la protection,

XLI .

Ou bien, on peut préparer un composé de formule XL en faisant réagir le composé de formule

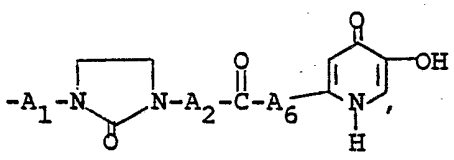
XLII 

avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle pour obtenir, après hydrolyse,

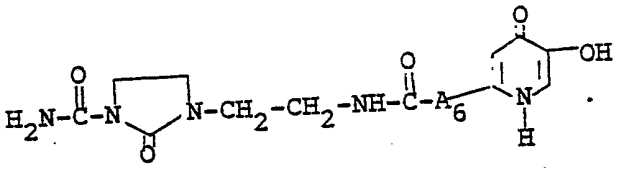
XLIII .

Le traitement de ce composé par un acide aqueux donne un sel du composé de formule XL.

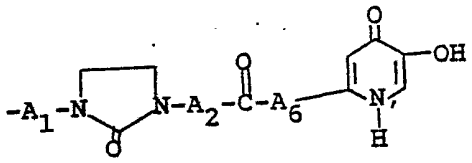
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



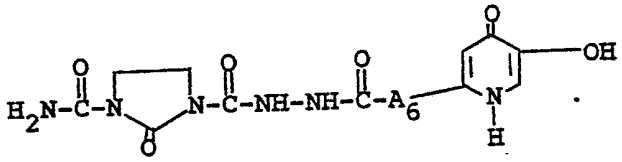
A_1 est $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ et A_2 est $-CH_2-CH_2-NH-$ en supprimant d'abord la protection de la 1-(aminocarbonyl)-3-[2-[[(t-butoxy)-carbonyl]amino]éthyl]-2-imidazolidinone et en combinant le composé résultant avec une forme activée d'un composé de formule XX (facultativement protégé) pour obtenir, après suppression de la protection,

XLIV 

On peut préparer les nucléophiles de formuyle V dans laquelle R est

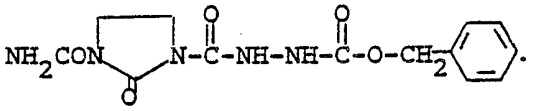


A_1 est $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ et A_2 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$ en faisant réagir une forme silylée d'un composé de formule XXXIV (facultativement protégé) avec du phosgène, puis avec de l'hexaméthyldisilazane, pour obtenir, après hydrolyse et suppression de la protection,

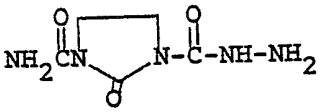
XLV 

Ou bien, on peut préparer un composé de formule XLV en faisant réagir une forme protégée d'un composé de formule XXXIV avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle, puis en hydrolysant l'intermédiaire résultant et en coupant les

groupements protecteurs. Ou bien, on peut faire réagir le composé XXXII avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle, puis hydrolyser l'intermédiaire résultant, pour obtenir

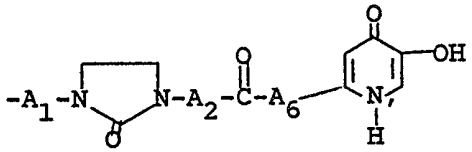
XLVI 

La suppression de la protection de XLVI par hydrogénolyse donne

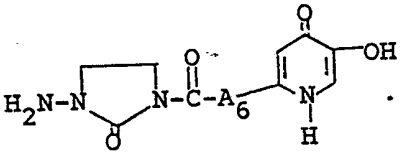
XLVII 

que l'on peut combiner avec un dérivé activé et facultativement protégé d'un composé de formule XX pour obtenir, après suppression de la protection, un composé de formule XLV.

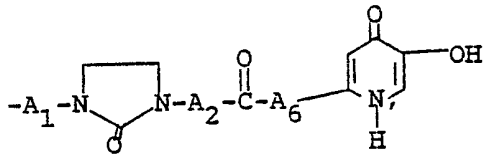
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



A_1 est -NH- et A_2 est une liaison simple en combinant le composé de formule XXXVIII à une forme activée d'un composé de formule XX (facultativement protégé) et en coupant le groupement protecteur pour obtenir

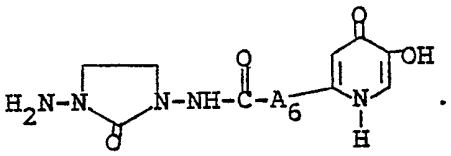
XLVIII 

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



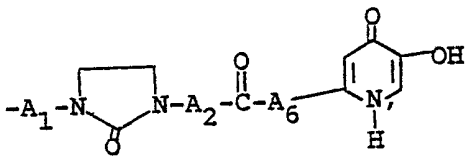
A_1 est -NH- et A_2 est -NH- en combinant un dérivé monoprotégé (de préférence par un radical t-butoxycarbonyle ou benzyloxycarbonyle) de la 1,3-diamino-2-imidazolidinone avec une forme activée d'un composé de formule XX (facultativement protégé), et en supprimant la protection du composé résultant pour obtenir

XLIX



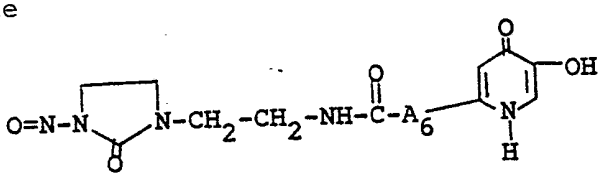
Ou bien, on peut former un composé de formule XLIX en nitrosant une forme protégée d'un composé de formule XXIX, puis en réduisant le groupement nitroso et en coupant les groupements protecteurs.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

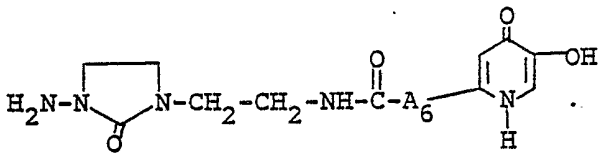


A_1 est -NH et A_2 est $-CH_2-CH_2-NH-$ en nitrosant un composé de formule XXX (convenablement protégé) pour obtenir un composé de formule

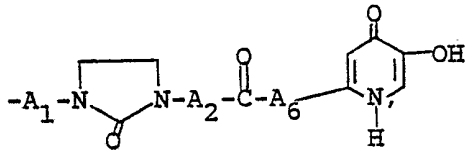
L



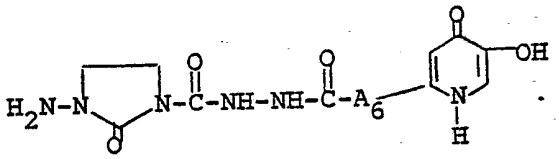
(convenablement protégé) et en réduisant et supprimant la protection de ce composé pour obtenir

LI 

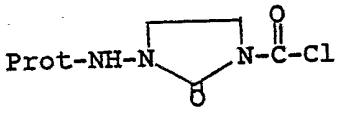
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



A_1 est -NH- et A_2 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$ en nitrosant, réduisant et supprimant la protection d'un dérivé protégé d'un composé de formule XXXIV. Le composé résultant a pour formule

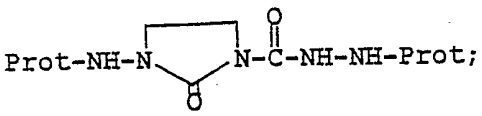
LII 

Ou bien, on peut préparer un composé de formule LII en faisant réagir un composé de formule XXXVIII avec du phosgène pour obtenir

LIII 

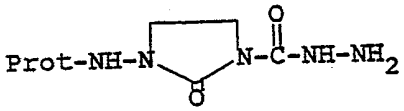
qui, par réaction avec une hydrazine monoprotégée en présence d'une base, donne

LIV



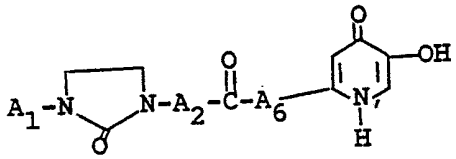
(les deux groupements protecteurs doivent être différents). Par élimination sélective du groupement protecteur de l'hydrazide, on obtient

LV



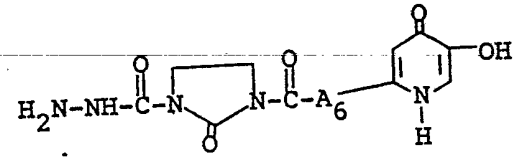
Par combinaison d'un composé de formule LV avec une forme activée et facultativement protégée d'un composé de formule XX, suivie d'une suppression de la protection, on obtient un composé de formule LII.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



A_1 est $-NH-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ et A_2 est une liaison simple, en faisant réagir un composé de formule XXXVI (de préférence un dérivé protégé de celui-ci) avec de l'hydrazine (de préférence sous forme monoprotégée), en présence d'une base, ou bien avec une forme silylée de l'hydrazine ou de l'hydrazine monoprotégée, pour obtenir un dérivé protégé de

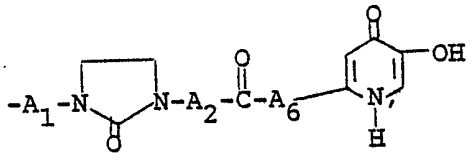
LVI



dont on peut supprimer la protection à l'aide de techniques classiques.

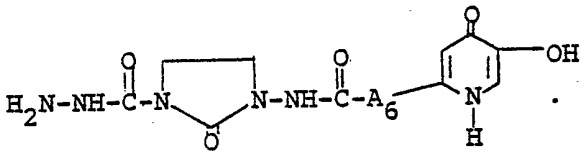
Ou bien, on peut faire réagir un composé de formule XXXV (soit sous la forme d'un dérivé silylé soit sous la forme d'un anion formé par réaction avec une base forte) avec une forme activée de formule XX (convenablement protégé), puis supprimer la protection pour obtenir un composé de formule LVI.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

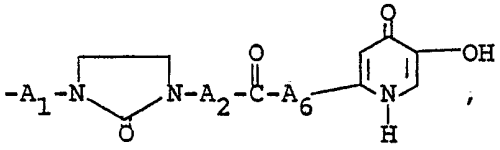


A_1 est $-NH-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ et A_2 est $-NH-$ par élimination sélective du groupement protecteur, ne protégeant pas la fonction hydrazide, d'un composé de formule LIV, suivie d'une combinaison avec un composé protégé et facultativement activé de formule XX, puis suppression de la protection, pour obtenir un composé de formule

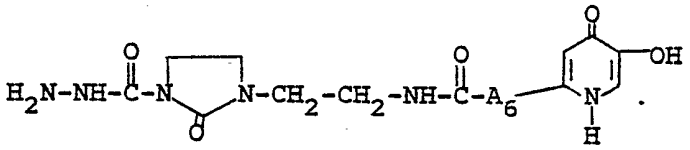
LVII



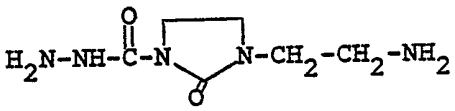
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



A_1 est $-NH-NH-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-$ et A_2 est $-CH_2-CH_2-NH-$ en faisant réagir successivement un composé de formule XXX (ou un dérivé protégé de ce composé) avec du phosgène, puis avec de l'hydrazine (ou avec un dérivé monoprotégé de celle-ci), en présence d'un agent silylant tel que le N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide, pour obtenir, après suppression de la protection,

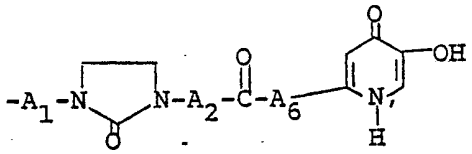
LVIII 

Ou bien, on peut faire réagir un dérivé à fonction amine protégée de la 1-(2-aminoéthyl)-2-imidazolidinone (facultativement silylée) avec du phosgène, puis avec un dérivé monoprotégé de l'hydrazine, en présence d'une base ou d'un agent silylant (le N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide ou le bis(triméthylsilyl)acétamide par exemple), pour obtenir un dérivé protégé du composé de formule

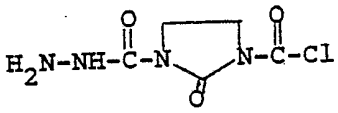
LIX 

Les groupements utilisés pour protéger les groupements amine terminaux dans un composé de formule LIX doivent avoir été choisis de telle sorte que le groupement protecteur porté par le radical aminoéthyle puisse être éliminé sélectivement. On peut combiner le composé résultant, dont l'une des deux protections a été supprimée, avec une forme activée d'un acide de formule XX (ou avec un dérivé protégé de celui-ci) pour obtenir (après suppression de la protection) un composé de formule LVIII.

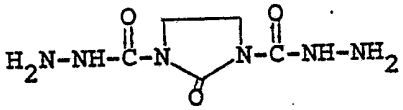
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



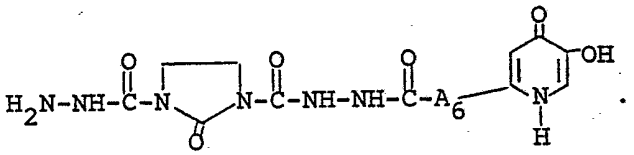
A_1 est $-NH-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ et A_2 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$ en faisant réagir le composé de formule XXXII (facultativement sous la forme d'un dérivé silylé) avec du phosgène pour obtenir un dérivé protégé du composé de formule

LX 

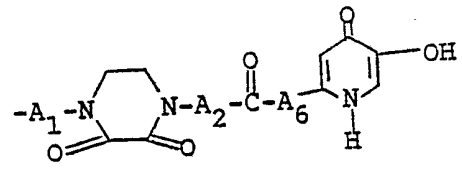
que l'on peut combiner avec un dérivé protégé de l'hydrazine pour obtenir un dérivé protégé de

LXI 

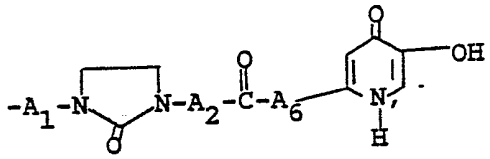
Les groupements utilisés pour protéger les groupements amine terminaux dans un composé de formule LXI doivent avoir été choisis de telle sorte que l'un des groupements protecteurs puisse être éliminé sélectivement. On peut combiner le composé résultant, dont l'un des groupements protecteurs a été supprimé, avec une forme activée et facultativement protégée d'un acide de formule XX pour obtenir (après suppression de la protection) un composé de formule

LXII 

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

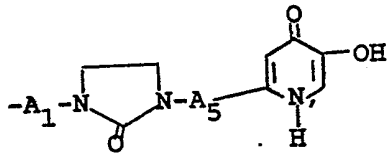


en utilisant la méthodologie décrite ci-dessus pour la préparation des nucléophiles de formule V dans laquelle R est



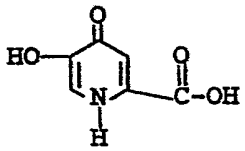
mais en faisant réagir, à la place des 2-imidazolidinones, les 2,3-pipérazinediones appropriées.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



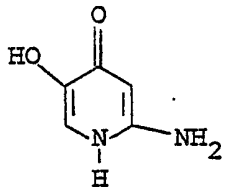
A_1 est une liaison simple et A_5 est une liaison simple en utilisant un dérivé convenablement protégé du composé

LXIII



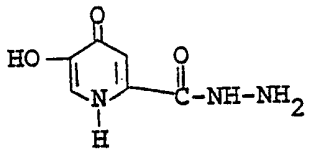
On peut préparer un composé de formule

LXIV



en transformant une forme protégée du composé de formule

LXV

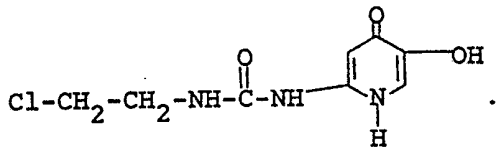


en une forme protégée du composé de formule LXIV par le mode opératoire de K. Heyns et al., Chem. Ber., 87, 1440 (1954), puis en supprimant la protection, pour obtenir le composé de formule LXIV, per se.

On peut préparer un composé de formule LXV à partir d'une forme convenablement protégée d'un composé de formule LXIII, par transformation en un ester (tel que l'ester éthylique ou méthylique), réaction avec l'hydrazine et suppression de la protection. Ou bien, on peut faire réagir une forme activée et convenablement protégée d'un composé de formule LXIII avec une hydrazine monoprotégée pour obtenir, après suppression de la protection, un composé de formule LXV.

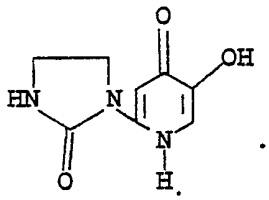
La réaction du composé de formule LXIV (ou d'un dérivé convenablement protégé de celui-ci) avec du 2-(chloréthyl)isocyanate, facultativement en présence d'une base, (telle que la triéthylamine) ou un agent silylant, donne, après suppression de la protection, le composé de formule

LXVI

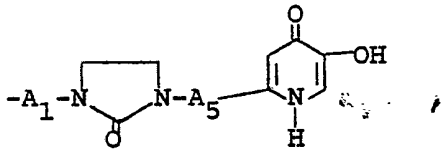


Le traitement de LXVI (ou d'un dérivé convenablement protégé de celui-ci) par une base donne, après suppression de la protection, le composé de formule

LXVII

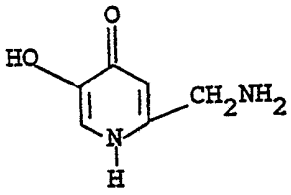


On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



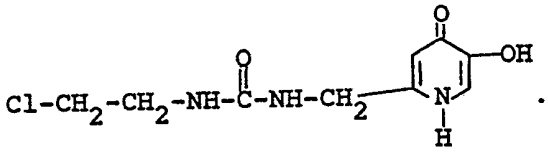
A_1 est une liaison simple et A_5 est $-CH_2-$ en faisant réagir le composé de formule

LXVIII



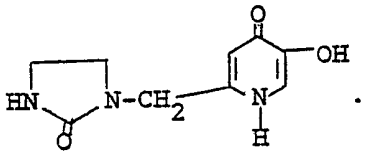
(ou un dérivé dans lequel la pyridone est convenablement protégée et l'amine primaire n'est pas protégée) avec du 2-(chloréthyl)isocyanate pour obtenir le composé ayant, après la suppression de la protection, la formule

LXIX



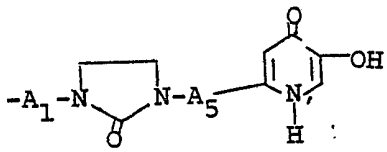
Le traitement de LXIX (ou d'un dérivé convenablement protégé de celui-ci) par une base donne le composé ayant pour formule

LXX



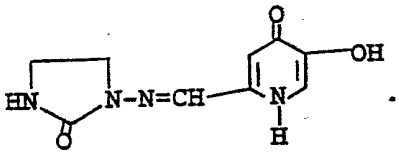
On peut préparer un composé de formule LXVIII à partir d'un composé de formule XXVIII (convenablement protégé) par traitement avec un azide, réduction de l'azide, et suppression de la protection.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



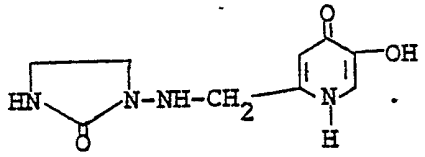
A_1 est une liaison simple et A_5 est -N=CH- ou $-NH-CH_2$ en condensant la 1-amino-2-imidazolidinone avec l'aldéhyde de formule XXIII (facultativement protégé) pour obtenir (après suppression de la protection) le composé de formule

LXXI

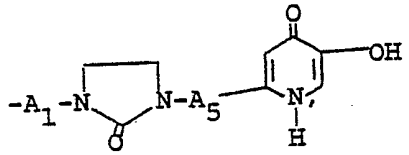


La réduction du composé de formule LXXI (facultativement protégé), par hydrogénation catalytique ou à l'aide de cyanoborohydrure de sodium, donne le composé de formule

LXXII

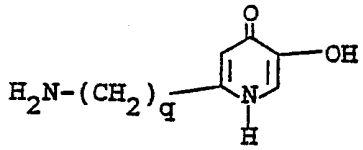


On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



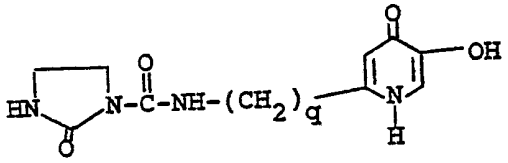
A_1 est une liaison simple et A_5 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_q-$ en faisant réagir la 1-chlorocarbonyl-2-imidazolidinone avec un composé de formule

LXXIII



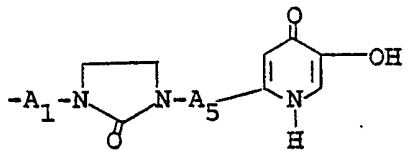
(ou avec un dérivé convenablement protégé de celui-ci) en présence d'une base, ou bien avec un dérivé silylé d'un composé de formule LXXIII, pour obtenir, après suppression de la protection, le composé de formule

LXXIV

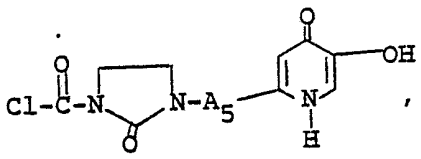


On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

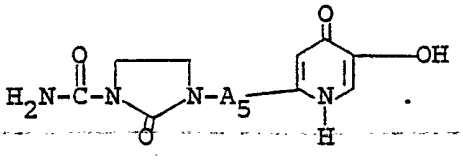
45



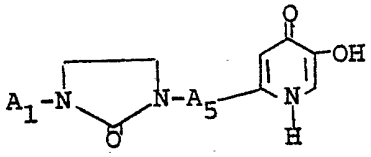
et A_1 est $-NHC(=O)-$ en faisant réagir avec du phosgène un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule LXVII, LXX, LXXI, LXXII ou LXXIV, pour obtenir un dérivé protégé de

LXXV 

que l'on peut faire réagir avec de l'hexaméthylsilazane pour obtenir, après suppression de la protection et hydrolyse,

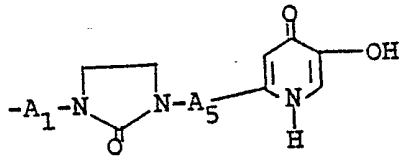
LXXVI 

Ou bien, on peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



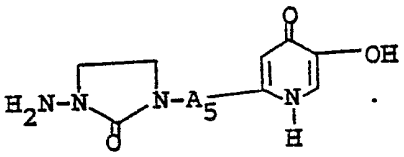
et A_1 est $-NHC(=O)-$ en faisant réagir un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule LXVII, LXX, LXXI, LXXII ou LXXIV avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle pour obtenir, après hydrolyse et suppression de la protection, un composé de formule LXXVI.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



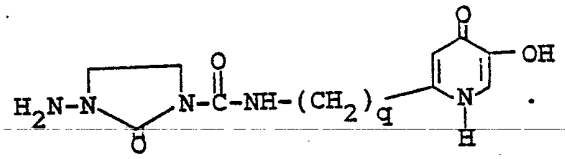
et A_1 est -NH- en nitrosant un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule LXVII, LXX, LXXI, LXXII ou LXXIV (à l'aide d'acide nitreux par exemple), en réduisant le composé résultant (par exemple à l'aide de zinc en milieu acide) et en supprimant la protection, pour obtenir

LXXVII



Ou bien, on peut préparer les composés de formule LXXVII dans laquelle A_5 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_q$ en faisant réagir un composé de formule XXXIX avec une forme facultativement protégée d'un composé de formule LXIV ou LXVIII, en présence d'une base ou d'un agent silylant, pour obtenir, après suppression de la protection,

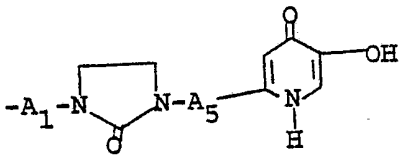
LXXVIII



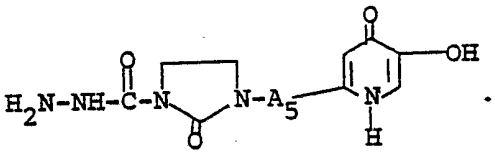
Ou bien, on peut préparer les composés de formule LXXVII dans laquelle A_5 est -N=CH- ou $-NH-CH_2-$ en faisant réagir la 1,3-diamino-2-imidazolidinone monoprotégée avec un composé de formule XXIII (ou un dérivé protégé de celui-ci) et en supprimant la protection du produit résultant pour obtenir le dérivé de formule LXXVII dans laquelle A_5 est -N=CH. La réduction de ce dérivé donne le composé de formule

LXXVII dans laquelle A_5 est $-NH-CH_2-$.

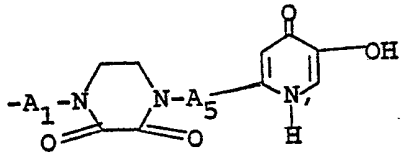
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



et A_1 est $-NH-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ en faisant réagir un composé de formule LXXV (convenablement protégé) avec une hydrazine mono-protégée, en présence d'une base ou d'un agent silylant. Les produits, après suppression de la protection, ont pour formule

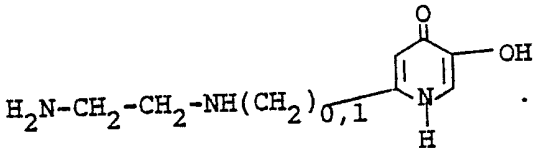
LXXIX 

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



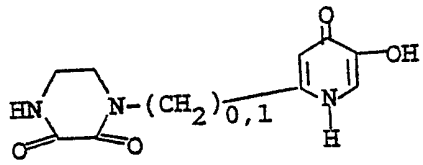
A_1 est une liaison simple et A_5 est une liaison simple ou $-CH_2-$, en faisant réagir un composé de formule LXIV ou LXVIII (ou un dérivé convenablement protégé de celui-ci) avec de l'aziridine ou une aziridine activée (activée par des groupements tels que les groupements acyle ou sulfonyle) pour obtenir, après suppression de la protection,

LXXX



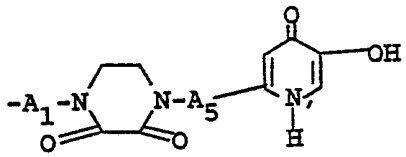
On peut transformer un composé de formule LXXX (ou un dérivé convenablement protégé de celui-ci) en la pipérazidinedione voulue ayant pour formule

LXXXI

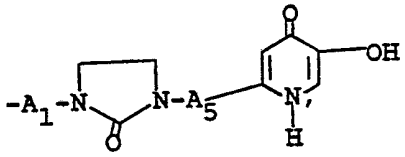


par réaction avec un oxalate de dialkyle (puis, éventuellement, suppression de la protection).

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



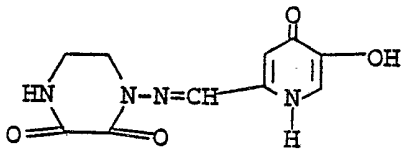
A_1 est une liaison simple et A_5 est -N=CH- ou $-NHCH_2-$ en utilisant la méthodologie décrite ci-dessus pour la préparation des nucléophiles de formule V dans laquelle R est



A_1 est une liaison simple et A_5 est -N=CH- ou $-NHCH_2-$, mais en remplaçant la 1-amino-2-imidazolidinone par la 1-amino-2,3-pipérazinedione. Les composés résultants auraient pour

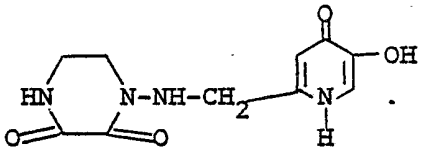
formules

LXXXII

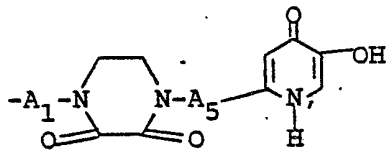


et

LXXXIII

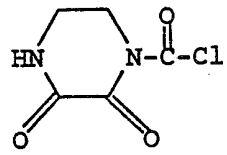


On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



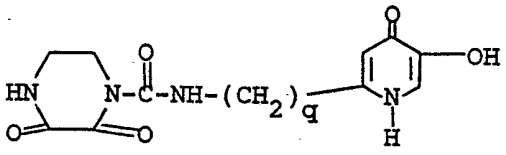
A_1 est une liaison simple et A_5 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_q$ en faisant réagir un dérivé facultativement protégé de

LXXXIV



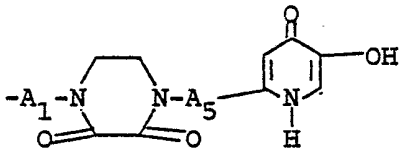
avec un composé de formule LXXIII (ou un dérivé convenablement protégé de celui-ci) en présence d'une base ou d'un agent silylant. On peut supprimer la protection de l'intermédiaire résultant pour obtenir

LXXXV



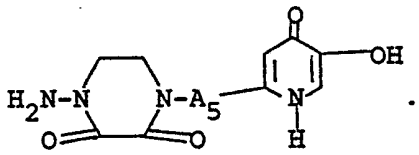
50

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



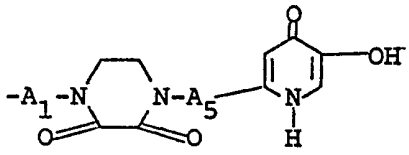
et A_1 est -NH- par nitrosation d'un dérivé protégé d'un composé de formule LXXXI, LXXXII, LXXXIII ou LXXXV (à l'aide d'acide nitreux par exemple), en réduisant le composé résultant (à l'aide de zinc en milieu acide par exemple) et en supprimant la protection, pour obtenir

LXXXVI



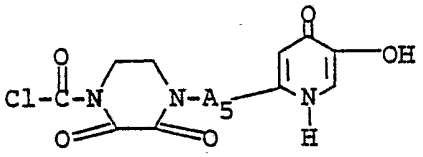
Ou bien, on peut préparer les composés de formule LXXXVI dans laquelle A_5 est -N=CH- ou $-NH-CH_2$ en faisant réagir la 1,4-diamino-2,3-pipérazinedione monoprotégée avec un composé de formule XXIII (ou un dérivé protégé de celui-ci) et en supprimant la protection du produit résultant pour obtenir un composé de formule LXXXVI, dans laquelle A_5 est -N=CH-, que l'on peut ensuite réduire en un composé de formule LXXXVI dans laquelle A_5 est $-NH-CH_2-$. En variante, la réduction de -N=CH- peut précéder la suppression de la protection.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



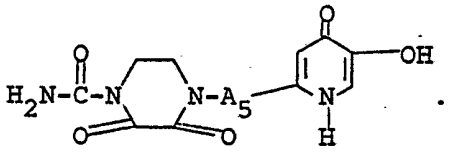
et A_1 est $-NH-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$ en faisant réagir avec du phosgène un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule LXXXI, LXXXII, LXXXIII, ou LXXXV, pour obtenir

LXXXVII

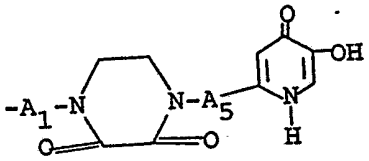


que l'on peut faire réagir avec de l'hexaméthyldisilazane pour obtenir, après suppression de la protection et hydrolyse,

LXXXVIII

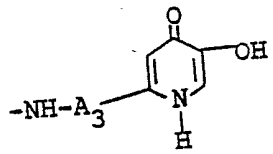


Ou bien, on peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



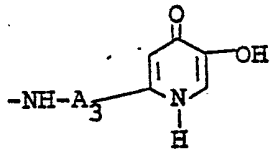
et A_1 est $-NHC(=O)-$ en faisant réagir un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule LXXXI, LXXXII, LXXXIII ou LXXXV avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle pour obtenir un composé de formule LXXXVIII, après hydrolyse et suppression de la protection.

Les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



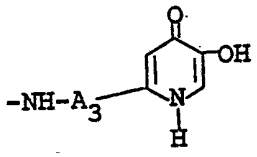
et A_3 est $-(CH_2)_p-$ ont été décrits ; voir les formules LXIV et LXVIII.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



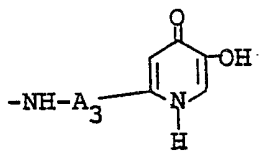
et A_3 est $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-$ ou $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_2-$ en faisant réagir un composé de formule XXXI avec un composé de formule LXIV ou LXVIII (facultativement protégé) en présence d'une base ou d'un agent silylant, puis en éliminant les groupements protecteurs éventuels.

Ou bien, on peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



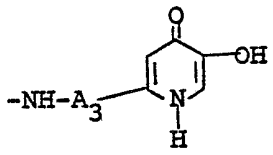
et A_3 est $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-$ ou $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_2$ à partir d'une forme convenablement protégée d'un composé de formule LXIV ou LXVIII, par réaction avec du phosgène, suivie d'un traitement par un dérivé monoprotégé de l'hydrazine, en présence d'une base ou d'un agent silylant, puis suppression de la protection.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



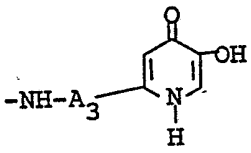
et A_3 est $-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-$ ou $-CH_2-CO-NH-CH_2-$ en combinant un dérivé N-protégé et activé de la glycine avec un composé de formule LXIV ou LXVIII (facultativement protégé), puis en supprimant la protection.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



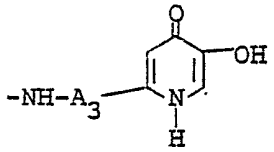
et A_3 est $-NH-CH_2-$ en faisant réagir un dérivé facultativement protégé de l'aldéhyde de formule XXIII avec de l'hydrazine ou de l'hydrazine monoprotégée, puis en réduisant la double liaison carbone-azote, puis en supprimant la protection.

Ou bien, on peut faire subir à une hydrazine monoprotégée une monoalkylation sur le groupement amine libre à l'aide d'un composé de formule XXVIII (convenablement protégé), puis supprimer la protection, pour obtenir un nucléophile de formule V dans laquelle R est



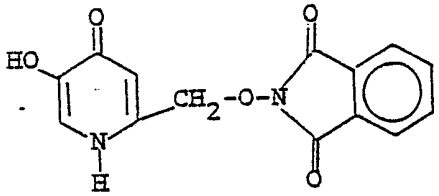
et A_3 est $-NH-CH_2$.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



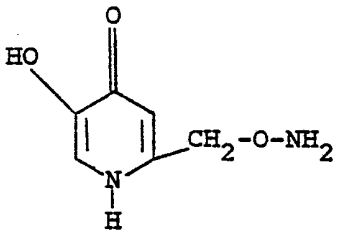
et A_3 est $-O-CH_2-$ en faisant réagir un dérivé convenablement protégé du composé de formule XXII avec du N-hydroxyphtalimide, dans les conditions de Mitsunobu (en présence de triphénylphosphine et de diéthylazodicarboxylate) pour obtenir un dérivé protégé du composé

LXXXIX



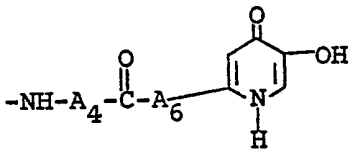
dont on peut supprimer la protection pour obtenir le composé

XC

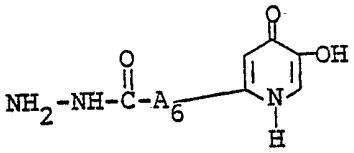


Ou bien, on peut préparer le composé de formule XC en faisant réagir un composé de formule XXVIII (convenablement protégé) avec du N-hydroxyphtalimide en présence d'une base.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

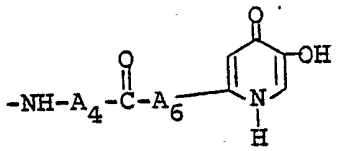


et A_4 est -NH- en faisant réagir une hydrazine monoprotégée avec un dérivé activé et facultativement protégé d'un acide de formule XX pour obtenir, après suppression de la protection, un composé de formule

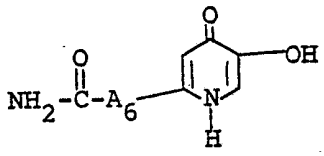
XCI 

Ou bien, on peut préparer les composés de formule XCI en faisant réagir un ester d'acide carboxylique d'un dérivé convenablement protégé d'un composé de formule XX avec de l'hydrazine, puis en supprimant la protection.

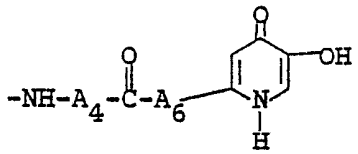
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



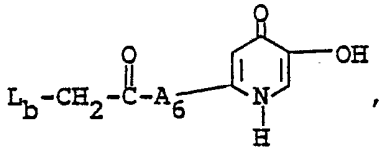
et A_4 est $-(CH_2)_p-$ et p est égal à 0 en faisant réagir de l'ammoniac ou de l'hexaméthyldisilazane avec un dérivé activé et facultativement protégé d'un acide de formule XX pour obtenir, après suppression de la protection, un composé de formule

XCII 

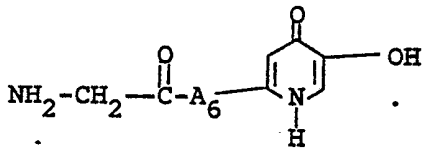
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



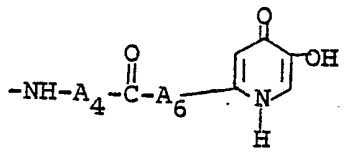
et A_4 est $-(CH_2)_p-$ et p est égal à 1 par traitement d'un dérivé activé et convenablement protégé d'un composé de formule XX par du diazométhane, puis par de l'acide chlorhydrique, pour obtenir un dérivé protégé d'un composé de formule

XCIII 

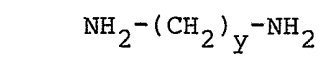
dans laquelle "L_b" est un atome de chlore. On peut ensuite traiter un composé de formule XCIII dans laquelle L_b est un atome de chlore, par un iodure ou un bromure (tel que l'iodure de sodium ou le bromure de lithium) pour obtenir un dérivé protégé d'un composé de formule XCIII dans laquelle L_b est le brome ou l'iode. Par déplacement du substituant labile "L_b" (où L_b est le chlore, le brome ou l'iode) par un groupement azide, puis par réduction et suppression de la protection, on obtient

XCIV 

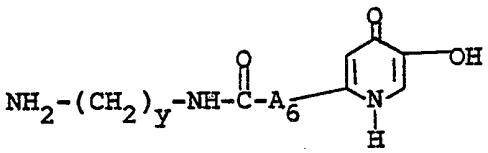
On peut préparer le nucléophile de formule V dans laquelle R est



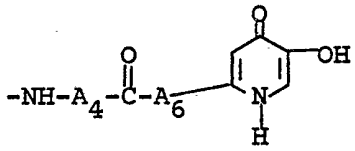
et A_4 est $-(CH_2)_y-NH$ en faisant réagir un composé (facultativement monoprotégé) de formule

XCV 

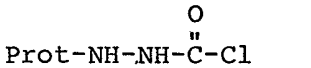
avec un dérivé activé et facultativement protégé d'un acide de formule XX pour obtenir, après suppression de la protection, un composé de formule

XCVI 

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est

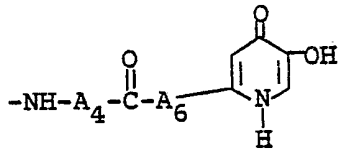


et A_4 est $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$ en faisant réagir un composé de formule XCI (convenablement protégé) avec un composé de formule

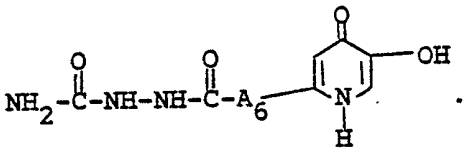
XCVII 

en présence d'un agent silylant, puis en éliminant les groupements protecteurs.

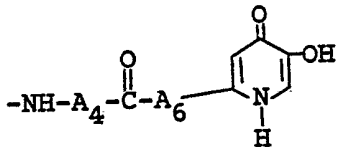
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R est



et A_4 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$ en faisant réagir $NH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH_2$ (en présence d'une base ou d'un agent silylant) avec un dérivé activé et facultativement protégé de formule XX pour obtenir, après suppression de la protection, un composé de formule

XCVIII 

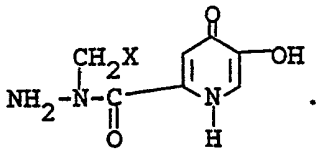
On peut préparer le nucléophile de formule V dans laquelle R est



et A_4 est $-\overset{CH_2X}{\overset{|}{N}}-$ en faisant réagir un dérivé d'hydrazine facultativement protégé, de formule

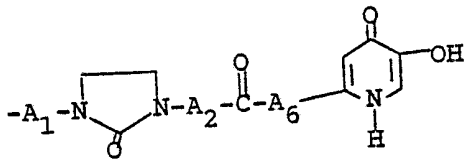
XCIX $NH_2-NH-CH_2-X$

avec un dérivé activé et facultativement protégé d'un acide de formule XX pour obtenir, après suppression de la protection, un composé de formule

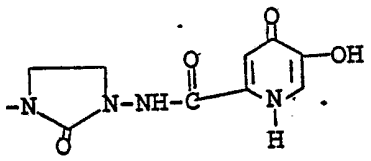
C 

Ou bien, on peut préparer les composés de formule C dans laquelle X est un atome d'hydrogène en faisant réagir de la méthylhydrazine avec un dérivé d'ester carboxylique de l'acide de formule XX (ou d'un dérivé convenablement protégé de celui-ci).

Les composés de formule I dans laquelle R est



ont la préférence. On préfère tout particulièrement les composés de formule I dans laquelle R est



On préfère également les composés de formule I dans laquelle R_1 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{R_g}{\overset{|}{C}}=N-O-R_i$ et R_g est le radical 2-amino-4-thiazolyle et R_i est le radical méthyle, éthyle, carboxyméthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 1-carboxy-1-éthyle ou $-\overset{CH_2-(CH_2)_s}{\overset{/}{C}}-COOH$, dans lequel s est égal à 1, 2 ou 3. L'utilisation de ces radicaux acyle R_1 préférés donne un produit qui existe sous la forme de l'isomère syn ou anti ou sous la forme d'un mélange d'isomères. L'isomère syn fait preuve d'une plus grande activité que l'isomère anti.

Les exemples suivants sont des formes de réalisation spécifiques de cette invention.

Exemple 1

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 2-(Hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one

On a dissous 69 g (3 moles) de sodium dans 5 l de méthanol. On a ensuite ajouté 425,3 g (3 moles) de 5-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-4H-pyran-4-one, et on a agité à 30°C jusqu'à obtenir une solution limpide. On a ensuite ajouté 595 g (3,5 moles) de bromure de benzyle et on a agité pendant une heure au reflux. On a versé la solution tiède et de couleur très foncée dans 15 l d'eau glacée. Le produit a immédiatement cristallisé. On a recueilli les cristaux et on les a lavés d'abord avec 8 l d'eau, puis deux fois avec 2,5 l d'éther. On a laissé reposer le produit pendant une nuit et on l'a finalement séché à 50°C pendant 16 heures. Rendement : 646 g = 92,6 %.

B) Acide 4-oxo-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-2-carboxylique

On a placé 232 g (1 mole) de 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one dans un ballon d'agitation de 10 l contenant 6,6 l d'acétone et 400 ml d'eau. On a refroidi la solution limpide à + 5°C au moyen d'un bain de glace. Tout en maintenant la température entre + 5° et 10°C, on a ajouté goutte à goutte 640 ml de réactif de Jones (202 g de CrO_3, 600 ml d'eau et 174 ml de H_2SO_4) goutte à goutte en une heure. On a continué l'agitation pendant 2 heures sans refroidir. On a filtré le mélange réactionnel sur du verre fritté et on a lavé le résidu vert foncé avec 500 ml d'acétone. On a ensuite fait évaporer le filtrat jusqu'à ce que la totalité de l'acétone ait été éliminée. Au produit aqueux et partiellement cristallin on a ajouté 1,2 l de méthanol, puis on a chauffé ce mélange à son point d'ébullition. On a placé la solution vert foncé limpide résultante dans un bain de glace et on a laissé cristalliser le produit. On a filtré le produit cristallin et on l'a lavé

avec 500 ml d'un mélange de solvants froid se composant de 250 ml de méthanol et de 250 ml d'eau, et on a séché. Rendement : 195 g = 79 %. On a pu isoler de la liqueur mère 5 % de produit supplémentaire.

C) Acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique

On a placé 300 g (1,22 mole) d'acide 4-oxo-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-2-carboxylique dans un ballon et on a ajouté avec précaution 5 l d'ammoniaque à 33 %, en agitant. On a ensuite agité le mélange réactionnel au reflux. Au bout de 3 heures, on a encore ajouté, lentement, 1 l d'ammoniaque à 33 %. On a continué l'agitation pendant encore 2 heures au reflux. On a ensuite fait évaporer la solution réactionnelle jusqu'à ce que le produit cristallise. On a retransféré le produit dans le ballon de réaction et on a ajouté de l'eau jusqu'à obtenir une solution limpide (5 l environ, pH 6,38). On a agité énergiquement cette solution en même temps que l'on ajoutait goutte à goutte de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à obtenir un pH égal à 3. On a séparé par filtration le produit blanc qui avait précipité, on l'a lavé soigneusement avec de l'eau et on l'a séché. Rendement : 273 g (1,12 mole) = 91,8 %.

D) 1,4-Dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-5-(phényl-méthoxy)-2-pyridinecarboxamide

On a mis en suspension dans 120 ml de diméthylformamide de l'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique (12,26 g, 0,05 mole) et de la 1-amino-2-imidazolidinone (5,56 g, 0,055 mole). A la suspension on a ajouté 0,3 g de diméthylaminopyridine et 0,4 g de N-hydroxybenzotriazole. Après avoir agité pendant 30 minutes à la température ambiante, on a ajouté goutte à goutte une solution de 11,35 g (0,055 mole) de dicyclohexylcarbodiimide dans 50 ml de diméthylformamide, et on a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante. On a séparé le précipité (dicyclohexylurée) par filtration et on a fait évaporer le filtrat sous vide. Le sirop restant cristallisait par traitement avec du bicarbonate de sodium aqueux, en

donnant 11,7 g du composé du titre, point de fusion 158-160°C. Une récolte supplémentaire de 0,8 g de produit, point de fusion 162-164°C, cristallisait du filtrat aqueux.

E) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-pyridinecarboxamide

A une suspension de 12 g (0,0365 mole) de 1,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxamide dans 150 ml d'acétonitrile, on a ajouté 36,1 ml (0,146 mole) de bis(triméthylsilyl)acétamide de façon à former une solution légèrement trouble. Après filtration, on a ajouté 6 g de palladium à 10 % sur charbon et on a fait passer de l'hydrogène dans le mélange réactionnel agité. Après 60 minutes d'hydrogénation, on a séparé le catalyseur par filtration et on a ajouté 15 ml de méthanol et 2 ml d'acide acétique. On a continué l'agitation pendant une nuit ; le composé du titre s'est séparé par cristallisation, rendement 6,6 g, point de fusion 270-275°C.

F) Ester phénylméthylique de l'acide (3S)-[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

A une suspension de 13,8 g de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 500 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 5,63 ml (0,0626 mole) d'isocyanate de chlorosulfonyle. On a agité le mélange pendant 1 heure à la température ambiante pour former une solution de (S)-1-[[(chlorosulfonyl)amino]carbonyl]-3-[[(phénylméthoxy)-carbonyl]amino]-2-azétidinone. On a refroidi la solution à 0°C, température à laquelle on a ajouté lentement une solution de 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-pyridinecarboxamide silylé (préparé à partir d'une suspension de 14,9 g (0,0626 mole) de 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-pyridinecarboxamide dans 500 ml d'acétate d'éthyle, par addition de 46,4 ml de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluor-acétamide (0,25 mole) et agitation pendant 30 minutes). On a ensuite ajouté 150 ml de dichlorométhane, et on a agité le

mélange à la température ambiante pendant une nuit. A la solution limpide on a ajouté 26,2 ml de triéthylamine (0,188 mole), puis 300 g de glace et 200 ml d'eau. Le pH était égal à 6,5. Après avoir agité pendant 1 heure et demie, on a séparé les deux phases et on a lavé la phase aqueuse avec trois fractions de 200 ml d'acétate d'éthyle. Après élimination de l'acétate d'éthyle résiduel sous vide, on a ajusté le pH de la phase aqueuse à 2 en lui ajoutant lentement 47 ml d'acide chlorhydrique 2 N, en refroidissant. On a séparé les cristaux par filtration, on les a mis en suspension dans 200 ml d'acétate d'éthyle et on a agité pendant une heure. On a ensuite séparé les cristaux par filtration, on les a lavés deux fois avec 30 ml d'acétate d'éthyle et deux fois avec 50 ml d'éther de pétrole et on a séché sous vide, pour obtenir 28,6 g du composé du titre, point de fusion 190-200°C, décomposition.

G) Trifluoracétate (1:2) du (3S)-3-amino-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide

A la température ambiante, on a ajouté 4 g (0,00713 mole) d'ester phénylméthylique d'acide (3S)-[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-carbamique à un mélange de 15 ml d'acide trifluoracétique et de 3,5 ml de thioanisole à 10°C. On a agité la solution limpide pendant une nuit à 10°C. Après évaporation sous vide à la température ambiante, on a traité le sirop restant avec de l'éther pour obtenir le composé du titre sous la forme d'un solide jaunâtre. Le rendement était presque quantitatif.

H) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque

A une solution de 3,08 g (0,007 mole) d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]-

imino]-4-thiazoleacétique dans 70 ml de diméthylformamide, on a ajouté 2,9 ml (0,021 mole) de triéthylamine, puis, après refroidissement à - 30°C sous azote, 1,55 ml (0,007 mole) de chlorophosphate de diphényle. On a agité le mélange pendant une heure à - 30°C. On a ensuite ajouté 1,95 ml (0,014 mole) de triéthylamine, puis 0,007 mole de trifluoracétate (1:2) de (3S)-3-amino-N-[[3-[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide. On a agité le mélange réactionnel à - 10°C pendant 2 heures et à 0°C pendant 1 heure. On a ensuite chassé le solvant sous vide. Par traitement du résidu avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on a obtenu un produit insoluble qui se solidifiait par traitement avec de l'éther en donnant 8,0 g de composé brut.

I) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a mis en suspension dans 15 ml d'anisole 8 g d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinylamino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque brut. Après avoir refroidi à - 10°C, on a ajouté goutte à goutte 80 ml d'acide trifluoracétique et on a agité le mélange à - 10°C pendant 1 heure. L'addition d'éther à 0°C a fait précipiter le trifluoracétate de l'acide libre du produit (4,1 g de substance brute). On a mis cette substance brute en suspension dans de l'eau ; on a ajusté le pH à 5,5 par addition d'une solution de bicarbonate de sodium, et on a lyophilisé la solution formée. On a ensuite purifié le sel de sodium brut par chromatographie sur HP-20*. On a élué le produit avec de

* HP-20 : résine macroréticulaire de copolymère de styrène et de divinylbenzène vendue par Mitsubishi Chemical Industries Ltd.

l'eau, ce qui a donné 0,52 g de produit.

RMN ($DMSOd_6$) : δ = 1,35 (s, 3H) ; 1,40 (s, 3H), 3,37 (dd, 1H) ; 3,47 (t, 2H) ; 3,81 (t, 2H + dd, 1H) ; 5,05 (m, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 7,27 (s, 1H) ; 7,72 (s, 1H) ; 11,52 (large s, 1H).

Exemple 2

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque

A) 2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]hydrazide de l'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique

On a mis en suspension de l'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique (61,3 g, 0,25 mole) dans 500 ml de diméthylformamide à la température ambiante, puis on a ajouté 39,65 g (0,3 mole) de N-(t-butoxy-carbonyl)hydrazine, 1,5 g de diméthylaminopyridine et 2,0 g de N-hydroxybenzotriazole, et on agité le mélange pendant 30 minutes à la température ambiante. On a ensuite ajouté goutte à goutte, en agitant, en 30 minutes, 57,7 g (0,28 mole) de dicyclohexylcarbodiimide dissous dans 100 ml de diméthyl-formamide, et on a agité le mélange à la température ambiante pendant une nuit. On a séparé le précipité (dicyclohexylurée) par filtration et on a fait évaporer le filtrat sous vide. Le sirop restant cristallisait par traitement avec une solution diluée de bicarbonate de sodium. On a recristallisé le produit brut séché dans 2 l d'acétate d'éthyle pour obtenir 69,5 g du composé du titre, point de fusion 173-175°C. On a obtenu une seconde récolte après évaporation de la liqueur mère ; 3,2 g, point de fusion 160-165°C.

B) Hydrazide de l'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxylique

On a ajouté du 2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique (69 g, 0,191 mole), à 0°C, à 370 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange pendant une

heure à la température ambiante, puis on l'a fait évaporer. On a traité le sirop restant par de l'éther pour obtenir 68,2 g de trifluoracétate (1:2) d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique brut sous la forme d'un solide.

On a dissous le trifluoracétate (1:2) d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique brut dans 250 ml d'acétonitrile, et on a agité en refroidissant pendant 1 heure. On a ensuite séparé les cristaux par filtration et on les a remis en suspension dans 600 ml d'acétonitrile. On a ajouté 135 ml de bis(triméthylsilyl)acétamide, puis 28 g de palladium à 10 % sur charbon. On a ensuite fait passer de l'hydrogène dans la solution agitée. L'hydrogénation était terminée au bout de 90 minutes. Après filtration, on a ajouté 70 ml de méthanol et 2 ml d'acide acétique. Après avoir agité pendant une nuit, on a séparé par filtration les cristaux qui s'étaient formés, ce qui a donné 19,4 g du composé du titre, point de fusion 290-340°C, décomposition.

C) Ester phénylméthylique de l'acide (3S)-[1-[[[[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-carbamique

A une suspension de 5,19 g (0,0236 mole) de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 160 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté, en agitant, à la température ambiante, 2,05 g (0,0236 mole) d'isocyanate de chlorosulfonyle. On a agité le mélange pendant 1 heure à la température ambiante pour former une solution de (S)-1-[[(chlorosulfonyl)amino]carbonyl]-3-[[(phénylméthoxy)-carbonyl]amino]-2-azétidinone. On a refroidi la solution à 0°C, on a ajouté 80 ml de dichlorométhane, puis 9,9 ml (0,0707 mole) de triéthylamine et une solution d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxylique silylé (obtenu à partir d'une suspension de 3,99 g (0,0236 mole) d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxylique dans 50 ml d'acétate d'éthyle et de 8,75 ml de

N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide (8,75 ml = 0,0472 mole)). On a agité le mélange à la température ambiante pendant une nuit, puis on a ajouté de l'eau glacée et on a continué l'agitation pendant encore 30 minutes. On a extrait la phase aqueuse avec de l'acétate d'éthyle et on l'a acidifiée à pH 2,5. Le précipité cristallisait après une heure d'agitation, en donnant 6,6 g du composé du titre.

Par évaporation de la phase acétate d'éthyle et traitement avec de l'éther de pétrole, on a obtenu une seconde récolte de 1,4 g du composé du titre.

D) Trifluoracétate (1:2) du (3S)-3-amino-N-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide

On a ajouté de l'ester phénylméthylique d'acide (3S)-[1-[[[[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique (6,6 g, 0,0133 mole) à un mélange agité de 22 ml d'acide trifluoracétique et de 5,3 ml de thioanisole à la température ambiante, et on a agité pendant une nuit à la température ambiante. On a chassé l'acide trifluoracétique sous vide et on a traité le sirop restant par de l'éther pour obtenir le composé du titre avec un rendement quantitatif.

E) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une solution de 5,84 g (0,0133 mole) d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]-imino]-4-thiazoleacétique dans 135 ml de diméthylformamide, on a ajouté 5,6 ml de triéthylamine et (après avoir refroidi à - 30°C) 3,57 g (0,0133 mole) de chlorophosphate de diphényle. On a agité le mélange pendant 1 heures à - 30°C, puis on a ajouté 3,72 ml de triéthylamine, suivi de 0,0133 mole de trifluoracétate (1:2) de (3S)-3-amino-N-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]-

sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide.

On a agité le mélange à - 10°C pendant 2 heures et à 0°C pendant 1 heure, on a chassé le solvant sous vide et on a traité le sirop restant par 150 ml d'acétate d'éthyle et 70 ml d'eau glacée, que l'on a ajusté à pH 1,5-2 par addition d'acide chlorhydrique 2 N. On a séparé la substance insoluble et on l'a triturée avec de l'éther pour obtenir 5,3 g de produit brut.

F) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a mis en suspension dans 10,6 ml d'anisole de l'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque (5,3 g, 0,0069 mole). On a refroidi la suspension à - 10°C et on a ajouté 53 ml d'acide trifluoracétique, en agitant. On a agité le mélange à cette température pendant une heure, puis on a ajouté 200 ml d'éther à - 10°C pour faire précipiter le sel d'acide trifluoracétique de l'acide libre du composé du titre ; le rendement était de 7,3 g.

On a dissous la substance brute dans un mélange de 100 ml d'eau et de 50 ml d'acétone. On a ajusté le pH à 5-5,5 et on a chassé l'acétone sous vide. On a lyophilisé la solution aqueuse restante pour obtenir 8,1 g de produit brut, que l'on a purifié par chromatographie sur HP-20, en éluant avec de l'eau. La chromatographie a donné 1,05 g de produit. RMN ($DMSOd_6$) : δ = 1,40 (s, 3H) ; 1,42 (s, 3H) ; 3,25 (dd, 1H) ; 3,70 (dd, 1H) ; 5,10 (m, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 11,32 (large s, 1H).

Exemple 3

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidizolidinyl]sulfonyl]-

amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-acétique

A) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidizolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-acétique

A une solution de 2,06 g (0,005 mole) d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazole-acétique dans 100 ml de diméthylformamide, on a ajouté 2,1 ml (0,015 mole) de triéthylamine. On a refroidi le mélange à - 30°C et on a ajouté 1,1 ml (0,005 mole) de chlorophosphate de diphényle, en agitant. Après avoir agité pendant 1 heure à - 30°C, on a ajouté encore 1,4 ml (0,1 mole) de triéthylamine à - 30°C, puis 2,7 g de trifluoracétate (1:2) de (3S)-3-amino-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide.

On a agité le mélange réactionnel à - 10°C pendant 2 heures et à 0°C pendant 1 heure. On a fait évaporer le solvant sous vide, on a mis le résidu huileux en suspension dans de l'eau et on a ajusté le pH de la suspension à 2 en lui ajoutant de l'acide chlorhydrique 2 N. On a agité la suspension pendant 30 minutes à la température ambiante, on l'a filtrée, on a remis le solide en suspension dans de l'eau et on l'a à nouveau filtré. Après séchage sous vide sur du pentoxyde de phosphore, on a obtenu 5,0 g de produit brut. On a utilisé cette substance dans l'étape suivante sans autre purification.

B) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidizolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-acétique

On a mis en suspension 5,0 g d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-

carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidizolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-acétique, à - 10°C, dans un mélange de 10 ml d'anisole et de 50 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange réactionnel à - 10°C pendant 1 heure, puis on lui a ajouté avec précaution 100 ml d'éther pour faire précipiter le trifluoracétate brut du composé du titre. Rendement 3,7 g. On a dissous la substance brute dans un mélange de 30 ml d'eau et de 60 ml d'acétone, et on a ajusté le pH du mélange à 5-5,5 en lui ajoutant de la soude 0,1 N. On a fait évaporer l'acétone et on a lyophilisé la phase aqueuse pour obtenir 3,9 g de produit brut. On a purifié la substance brute par chromatographie sur HP-20. On a élué le produit avec de l'eau (fractions de 10 ml chacune). On a lyophilisé les fractions contenant le produit pour obtenir 0,6 g d'une substance que l'on a rechromatographiée sur HP-20 pour obtenir 0,25 g de produit pur.

Exemple 4

Acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 2-(Hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4-(1H)pyridinone

On a chauffé au reflux pendant une nuit un mélange de 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one (9,65 g, 41,59 moles), de 15 ml d'ammoniaque concentrée et de 20 ml d'éthanol. On a ajouté encore 75 ml d'ammoniaque, on a mis le mélange au reflux pendant 2 heures et on l'a refroidi. On a filtré le solide brun résultant et on l'a lavé avec de l'eau jusqu'à ce que les eaux de lavage soient neutres. On a mis le produit brut en suspension dans de l'éthanol, on a filtré, on a lavé avec de l'éthanol et de l'hexane et on a séché sous vide. Le rendement du composé du titre était de 7,61 g.

B) Monochlorhydrate de la 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4-(1H)pyridinone

On a refroidi à 0° sous argon une suspension de 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone (3 g, 12,99 mmoles) dans 15 ml de chloroforme, et on a traité par du chlorure de thionyle (6,1 ml, 83,62 mmoles). On a obtenu une solution homogène en quelques minutes. Après encore 5 minutes d'agitation, un solide de couleur crème a précipité. On a retiré le bain de refroidissement et on a chauffé le mélange au reflux pendant 45 minutes. On a refroidi le mélange à 0° et on a filtré le précipité blanc, on l'a lavé avec du chloroforme et de l'hexane et on l'a séché sous vide. Le rendement du composé du titre était de 3,65 g.

C) 2-(Azidométhyl)-5-(phénylméthoxu)-4-(1H)pyridinone

On a agité à la température ambiante sous argon pendant 3,5 jours un mélange de monochlorhydrate de 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4-(1H)-pyridinone (3,59 g, 12,54 mmoles), d'azoture de sodium (4,08 g, 62,7 mmoles) et de diisopropyléthylamine (2,19 ml, 12,54 mmoles) dans 70 ml de diméthylformamide. On a ajouté encore 4,08 g d'azoture de sodium et on a chauffé le mélange à 45-50°C pendant 2 heures. Après avoir refroidi, on a versé le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau, ce qui a produit un solide blanc insoluble. On a abaissé de 8,5 à 7,5 le pH du liquide surnageant, à l'aide d'acide chlorhydrique dilué, et on a filtré le solide blanc. Après avoir lavé avec de l'eau, de l'acétone et de l'hexane, on a séché le solide sous vide. Le rendement du composé du titre était de 2,81 g.

D) 2-(Aminométhyl)-4-(phénylméthoxy)-4-(1H)pyridinone

On a agité pendant 6 heures à la température ambiante, sous une atmosphère d'hydrogène, un mélange de 2-(azidométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone (2,03 g, 7,93 mmoles) et de 200 mg d'oxyde de platine dans 100 ml de diméthylformamide. On a séparé le catalyseur par filtration et on a concentré la solution sous vide pour obtenir 1,5 g (rendement 82 %) du composé du titre sous la forme d'une poudre grise.

E) Ester phénylméthylique de l'acide (3S)-[1-[[[[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]méthyl]amino]-

sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

A une suspension agitée de 2-(aminométhyl)-5-phénylméthoxy)-4(1H)pyridinone (2,330 g, 10,13 mmoles) dans 60 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté du N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide (3,76 ml, 20,26 mmoles). On a agité la solution résultante pendant 30 minutes à la température ambiante, puis on a refroidi à 0°C. Dans le même temps, à une suspension agitée de (S)-3-[[(phénylméthoxy)-carbonyl]amino]-2-azétidinone (2,228 g, 10,13 mmoles) dans 60 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté de l'isocyanate de chlorosulfonyle (882 µl, 10,13 mmoles). On a agité la solution résultante pendant 30 minutes à la température ambiante, on l'a refroidie à 0°C, et enfin on l'a traitée par de la triéthylamine (4,23 ml, 30,39 mmoles), puis par la solution de 2-(aminométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)pyridinone silylée décrite ci-dessus. On a agité le mélange pendant deux jours à la température ambiante.

On a concentré le mélange sous vide, on a dissous le résidu dans un mélange 40:60 d'acétonitrile et d'eau, et on a abaissé le pH à 2,9, et une huile épaisse s'est alors séparée. Par refroidissement à 5°C, cette huile s'est solidifiée. On a séparé le solide, on l'a lavé quatre fois avec de l'eau, et on l'a séché sous vide pour obtenir 3,4 g de produit brut. On a dissous ce produit brut dans un volume minimal de diméthylformamide et on a chargé la solution dans une colonne de 1 l de résine HP-20. On a élué la colonne avec un gradient progressif d'acétone et d'eau. Le produit voulu a été élué avec un mélange à 65 % d'acétone environ. On a rassemblé les fractions intéressantes et on les a lyophilisées pour obtenir 2,69 g du composé du titre.

F) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque (sous la forme d'un mélange des sels de monopotassium et de monotriéthylammonium)

On a agité sous une atmosphère d'hydrogène un

mélange d'ester phénylméthylique d'acide (3S)-[1-[[[[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]méthyl]amino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique (912 mg, 1,64 mmole), d'acide p-toluènesulfonique monohydraté (625 mg, 3,28 mmoles) et de palladium à 10 % sur charbon (190 mg) dans 16 ml de diméthylformamide, jusqu'à ce que 3,28 mmoles (73 ml) d'hydrogène aient été consommées (3 heures environ).

A une solution agitée d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazoleacétique (846 mg, 1,804 mmole) dans 16 ml de diméthylformamide à - 20°C, on a ajouté du chlorophosphate de diphényle (374 µl, 1,804 mmole), puis de la triéthylamine (450 µl, 3,28 mmoles). On a agité la solution pendant 1 heure à - 20°C, après quoi on a ajouté le mélange décrit ci-dessus d'ester phénylméthylique d'acide (3S)-[1-[[[[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]méthyl]amino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique hydrogénolysé. On a agité le mélange résultant à - 20°C pendant 1 heure, puis à 5°C pendant une nuit. On a séparé le catalyseur par filtration, on a chassé les matières volatiles sous vide et on a dissous l'huile résultante dans un volume minimal d'acétone et d'eau (75-25, pH 5,2), et on a ajouté la solution goutte à goutte à une suspension agitée de 20 ml de Dowex 50x2-400* (K^+) dans un mélange 35-65 d'acétone et d'eau. Au bout de 40 minutes, on a filtré le mélange et on a lyophilisé le filtrat pour obtenir 2,1 g de solide. On a dissous ce solide dans une quantité minimale d'acétonitrile et d'eau (40-60, pH 5,6), et on a chargé la solution dans une colonne de 800 ml de résine HP-20, en éluant avec un gradient progressif d'acétonitrile et d'eau. Le produit voulu était élué avec un mélange à 30 % d'acétonitrile

---

* Dowex 50x2-400 : gel de copolymère de styrène et de divinylbenzène auquel sont fixés des groupements $-SO_3^-$, vendu par Dow Chemical Co.

environ. On a rassemblé les fractions intéressantes et on les a lyophilisées pour obtenir le composé du titre à l'état impur (254 mg).

G) Acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a ajouté goutte à goutte 4,7 ml d'acide trifluoracétique à une suspension agitée de l'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque impur ci-dessus (mélange des sels de monopotassium et de monotriéthylammonium) (131 mg) dans 3 ml de dichlorométhane et 0,3 ml d'anisole à 0°C. Après avoir agité pendant 45 minutes à 5°C, on a ajouté 2 ml de toluène et on a chassé les matières volatiles sous vide. On a lavé l'huile résultante avec trois fois 4 ml d'hexane et on l'a triturée avec 10 ml d'éther jusqu'à obtenir un solide. On a lavé ce solide une fois avec 10 ml d'éther et on l'a séché sous vide. On a répété la réaction et l'élaboration précédentes sur 166 mg d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque (mélange de sels de monopotassium et de monotriéthylammonium). On a rassemblé les produits bruts, on les a dissous dans 2 ml d'un mélange 40-60 d'acétonitrile et d'eau (pH 2,5) et on a chromatographié la solution dans une colonne de 200 ml de résine HP-20, en utilisant un gradient d'acétonitrile et d'eau. Le produit voulu était élué par un mélange 20-80 d'acétonitrile et d'eau. On a rassemblé les fractions intéressantes et on les a lyophilisées pour obtenir 103 mg d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-

amino]oxy]-2-méthylpropanoïque sous la forme d'un solide blanc.

Exemple 5

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 2-[[(4-Méthoxyphényl)méthoxy]carbonyl]hydrazide de 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique

On a ajouté une solution de 4,54 g (0,022 mole) de dicyclohexylcarbodiimide dans 25 ml de diméthylformamide sec à une suspension agitée de 4,90 g (0,020 mole) d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique, de 4,50 g (0,022 mole) de carbazate de 4-méthoxybenzyle, de 0,12 g (1,0 mmole) de 4-diméthylaminopyridine et de 0,155 g (1,0 mmole) d'hydrate de 1-hydroxy benzotriazole dans 25 ml de diméthylformamide sec, à la température ambiante, et on a continué l'agitation pendant une nuit. On a séparé le précipité par filtration et on a fait évaporer le filtrat sous vide. Le résidu se solidifiait par agitation avec de l'éther et du bicarbonate de sodium aqueux, et on a recueilli le solide, on l'a lavé avec de l'eau et enfin on l'a séché sous vide. On a extrait la substance brute (8,14 g) dans un soxhlet avec 800 ml de chloroforme (7 heures). 5,70 g (67 %) de 2-[[(4-méthoxyphényl)méthoxy]carbonyl]hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique pur cristallisaient directement de l'extrait chloroformique froid, et on a pu obtenir un supplément de produit impur (1,5 g, 18 %) du composé du titre par évaporation de la solution chloroformique sous vide ; point de fusion 174,5-178°C.

B) Trifluoracétate (1:2) de l'hydrazide de l'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique

On a ajouté une solution à - 10°C de 3,81 ml (35,04 mmoles) d'anisole dans 38 ml d'acide trifluoracétique, à une suspension, refroidie dans la glace, de 3,71 g (8,76 mmoles)

de 2-[[(4-méthoxyphényl)méthoxy]carbonyl]hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-pyridinecarboxylique dans 15 ml de dichlorométhane sec. Après avoir agité à 0°C pendant 20 minutes, on a fait évaporer la solution sous vide pour laisser le composé du titre sous la forme d'un solide que l'on a agité avec quelques millilitres d'éther sec, que l'on a recueilli par aspiration et que l'on a séché sous vide. Rendement : 3,25 g (99 %) ; point de fusion 173-175°C, décomposition.

C) Hydrazide de l'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique

On a ajouté 3,84 ml (19,64 mmoles) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide à une suspension de 3,19 g (8,55 mmoles) de trifluoracétate (1:2) d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)2-pyridinecarboxylique dans 35 ml d'acétonitrile sec, et on a continué l'agitation pendant 30 minutes à la température ambiante. Après évaporation sous vide, on a repris le résidu dans de l'éther, puis on lui a ajouté goutte à goutte 1 ml de méthanol. On a recueilli le précipité par aspiration, on l'a lavé avec de l'éther et de l'éther de pétrole et on l'a séché sous vide pour obtenir 2,05 g (92 %) du composé du titre (point de fusion 204-208°C, décomposition).

D) 2-[[2-(Phénylméthoxy)carbonyl]hydrazino]carbonyl]-hydrazide de l'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique

En refroidissant, on a ajouté 11,69 ml (0,060 mole) de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoracétamide à une suspension de 5,19 g (0,020 mole) d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique dans 20 ml d'acétonitrile sec, et on a continué l'agitation pendant 30 minutes à la température ambiante. On a fait évaporer sous vide la solution limpide, et on a redissous le résidu dans 30 ml de dichlorométhane sec. On a ensuite ajouté cette solution goutte à goutte à une solution agitée de

4,57 g (0,020 mole) de $PhCH_2OCNHNHCOCl$ (J. Gante, Chem. Ber. 97, 2551 (1964) dans 60 ml de dichlorométhane à 0-5°C. Après l'avoir agitée à cette température pendant 2,5 heures, on a fait évaporer la solution sous vide et on a redissous la mousse solide dans 20 ml de méthanol. Par évaporation sous vide, on a obtenu le composé du titre sous la forme d'une mousse solide qui devenait cristalline par agitation avec de l'éther sec. Rendement : 8,87 g (98 %) ; point de fusion > 120°C, décomposition.

E) Dichlorhydrate du 2-(hydrazinocarbonyl)hydrazide de l'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxylique

On a hydrogéné une solution de 4,02 g (8,9 mmoles) de 2-[[2-(phénylméthoxy)carbonyl]hydrazino]carbonyl]-hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique dans 50 ml de méthanol contenant 2,94 ml (35,6 mmoles) d'acide chlorhydrique concentré, en présence de 0,4 g de palladium (10 %) sur charbon, pendant 10 minutes. On a séparé le catalyseur par filtration et on a chassé le solvant par distillation sous vide pour laisser le composé du titre sous la forme d'un solide (2,58 g) que l'on a agité avec quelques millilitres d'éther sec, que l'on a recueilli par aspiration et que l'on a séché sous vide. Rendement : 2,47 g (92 %) ; point de fusion 235-236°C, décomposition.

F) Ester phénylméthylique de l'acide (3S)-[1-[[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-hydrazino]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

On a ajouté 4,86 ml (25,0 mmoles) de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoracétamide à une suspension de 1,5 g (5,0 mmoles) de dichlorhydrate de 2-(hydrazinocarbonyl)hydrazide d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxylique dans 20 ml d'acétonitrile sec. Après avoir agité pendant 45 minutes à la température ambiante, on a fait évaporer sous vide la solution limpide, et on a dissous le résidu dans 20 ml d'acétate d'éthyle sec (solution A).

A une suspension de 1,10 g (5,0 mmoles) de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 40 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 0,45 ml (5,0 mmoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle, en agitant, et on a agité le mélange pendant 1 heure à la température ambiante, puis on l'a refroidi à 0°C. Après avoir ajouté 10 ml de dichlorométhane sec et 2,09 ml (15,0 mmoles) de triéthylamine, on a ajouté goutte à goutte à la solution A, en agitant, à 0°C. Après avoir agité pendant une nuit à 0°C, on a versé le mélange réactionnel dans de l'eau glacée et on a séparé la couche organique. Par acidification de la phase aqueuse à pH 2 par addition d'acide chlorhydrique 1 N, on a obtenu le composé du titre sous la forme d'un précipité collant que l'on a recueilli par aspiration, que l'on a lavé avec de l'eau et que l'on a séché sous vide. Rendement : 1,76 g (64 %).

G) Trifluoracétate (1:2) du (3S)-3-amino-N-[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]carbonyl]hydrazino]-carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide

A 0°C, on a ajouté 1,73 g (3,1 mmoles) d'ester phénylméthylique d'acide (3S)-[1-[[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-carbamique à un mélange de 5,13 ml d'acide trifluoracétique et de 1,21 ml de thioanisole. Après avoir agité pendant une nuit à la température ambiante, on a fait évaporer la solution sous vide et on a agité le résidu avec du dichlorométhane sec. On a recueilli le précipité par aspiration, on l'a lavé avec du dichlorométhane et on l'a séché sous vide pour obtenir 1,78 g (88 %) du composé du titre.

H) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une solution à - 30°C de 1,10 g (2,5 mmoles) d'acide (Z)-2-amino-α-[(2-diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-

oxoéthoxy]imino]-4-thiazoleacétique dans 22 ml de diméthylformamide sec, on a ajouté 1,05 ml (7,5 mmoles) de triéthylamine, puis 0,53 ml (2,5 mmoles) de chlorophosphate de diphényle. Après avoir agité à - 30°C pendant 1 heure, on a ajouté goutte à goutte 1,05 ml (7,5 mmoles) de triéthylamine, puis on a ajouté 1,62 g (2,5 mmoles) de trifluoracétate (1:2) de (3S)-3-amino-N-[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]carbonyl]hydrazino]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide. On a agité le mélange pendant 2 heures à - 10°C et pendant encore 1 heure à 0°C. On a chassé le solvant sous vide et on a repris le résidu dans quelques millilitres d'acétate d'éthyle et d'eau glacée. On a ajusté le pH du mélange à 2 en lui ajoutant de l'acide chlorhydrique dilué. On a recueilli la substance insoluble par aspiration et on l'a agitée avec quelques millilitres d'acétate d'éthyle jusqu'à ce qu'elle devienne cristalline pour obtenir, après séchage sous vide, 1,72 g (82 %) du composé du titre.

I) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une suspension de 1,68 g (2,0 mmoles) d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque brut dans 3 ml de dichlorométhane sec, on a ajouté 2,0 ml d'anisole, puis 20 ml d'acide trifluoracétique à - 10°. Après avoir agité à 0°C pendant 10 minutes, on a chassé le solvant sous vide à 0-5°C. On a repris le résidu dans de l'eau glacée et de l'éther et on a ajusté le pH à 6,0 par addition de soude diluée (1 %). On a séparé la phase organique et la matière insoluble (0,38 g) et on a lyophilisé la phase aqueuse (2,66 g). On a purifié le

résidu de la lyophilisation sur de la résine XAD-2* (en éluant avec de l'eau) pour obtenir, après lyophilisation, 0,25 g (17 %) du composé du titre sous la forme d'une poudre incolore (point de fusion > 213°C, décomposition).

Exemple 6

Sel disodique de l'acide [3S-[3α(Z),4β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropionique

A) Ester phénylméthylique de l'acide (3S-trans)-[1-[[[[2-[[1,4-dihydro-4-oxo-5-hydroxy-2-pyridinyl]carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

A une suspension de 2,34 g d'ester phénylméthylique d'acide (3S-trans)-(4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl)carbamique dans 50 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 1,41 g d'isocyanate de chlorosulfonyle. Au bout d'une heure d'agitation à la température ambiante, il s'est formé une solution limpide (solution A).

A une suspension de 1,70 g d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxylique dans 50 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 6 g de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide. Au bout d'une heure d'agitation à 50°C, il s'est formé une solution limpide (solution B).

Après avoir refroidi à - 10°C, on a ajouté la solution B à la solution A, et on a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante. Après avoir refroidi à -15°, on a ajouté 3 g de triéthylamine, puis 150 ml d'eau glacée. Après avoir agité pendant 1 heure à 0°, on a lavé la phase organique avec 50 ml d'eau. On a ajusté l'ensemble des phases aqueuses à pH 2 avec de l'acide chlorhydrique 1 N et on a extrait trois fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle. On a séché les phases organiques réunies et on a fait évaporer le

* Résine XAD-2 : Copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène.

solvant pour obtenir 3,64 g du composé du titre.

B) Trifluoracétate (1:2) du (3S-trans)-3-amino-N-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinecarboxamide

A 3,5 g d'ester phénylméthylique d'acide (3S-trans)-[1-[[[[2-[[1,4-dihydro-4-oxo-5-hydroxy-2-pyridinyl]carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique dans 20 ml de thioanisole, on a ajouté 50 ml d'acide trifluoracétique à la température ambiante, puis on a agité le mélange réactionnel pendant 13 heures. Après avoir ajouté 100 ml d'éther, on a obtenu 3,2 g d'un précipité brut. On a alors agité ce précipité pendant une heure dans 50 ml d'un mélange 1:1 d'isopropanol et de chlorure de méthylène pour obtenir 2,21 g du composé du titre.

C) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S-[3α(Z),4β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropionique

A une solution de 1,8 g d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazole-acétique et de 1,2 g de triéthylamine dans 30 ml de diméthyl-formamide à - 30°, on a ajouté 2,1 g de chlorophosphate de diphényle. Après avoir agité à - 30° pendant 45 minutes, on a ajouté 1,95 g de trifluoracétate (1:2) de (3S-trans)-3-amino-N-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinecarboxamide dans 10 ml de diméthylformamide, puis 0,8 g de triéthylamine. Après avoir agité à - 10°C pendant 2 heures et à 0°C pendant 1 heure, on a chassé le diméthylformamide sous vide, on a agité le résidu avec 250 ml d'acétate d'éthyle et 400 ml d'eau glacée. On a ajusté la phase aqueuse à pH 1,5 avec de l'acide chlorhydrique 2 N et on l'a extraite deux fois avec des fractions de 200 ml d'acétate d'éthyle. On a séché la phase organique sur du sulfate de sodium et on l'a fait évaporer pour obtenir 1,3 g du composé du titre à l'état

brut.

D) Sel disodique de l'acide [3S-[3α(Z),4β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropionique

A une solution de 1,2 g d'ester diphénylméthylique d'acide [3S-[3α(Z),4β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propionique dans un mélange de 10 ml de chlorure de méthylène et de 15 ml d'anisole, on a ajouté 30 ml d'acide trifluor-acétique à - 5°C. Après avoir agité pendant 30 minutes, on a ajouté 100 ml d'éther pour obtenir 0,8 g de précipité. On a mis ce précipité en suspension dans 20 ml d'eau et on a ajusté le pH à 6,5 avec du bicarbonate de sodium. On a ensuite chromatographié la solution limpide sur de la résine XAD-2, avec de l'eau comme éluant, pour obtenir 0,28 g du composé du titre à l'état pur.

Exemple 7

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-1-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]cyclopentanecarboxylique

A) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)-1-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]cyclopentane-carboxylique

A une suspension de 3,9 g (8,3 mmoles) d'acide (Z)-2-amino-α-[[[1-(diphénylméthoxy)carbonyl]cyclopentyl]oxy]-imino]-4-thiazoleacétique dans 100 ml d'acétonitrile sec, on a ajouté 3,5 ml (25 mmoles) de triéthylamine pour former une solution limpide. Après avoir refroidi à - 30°C, on a ajouté

1,8 ml (8,3 mmoles) de chlorophosphate de diphényle, et on a agité le mélange à - 30°C pendant une heure (solution A).

Dans le même temps, on a mis en suspension 4,5 g (8,3 mmoles) de trifluoracétate (1:2) de (3S)-3-amino-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidine-carboxamide dans 100 ml d'acétate d'éthyle sec. On a ensuite ajouté 7,2 ml de bis(triméthylsilyl)acétamide à la température ambiante pour obtenir une solution limpide au bout de 5 minutes. Après avoir agité pendant une heure, on a refroidi la solution à 0° (solution B).

On a ajouté la solution B, goutte à goutte en agitant, à la solution A à - 30°, en 10 minutes. On a agité le mélange pendant 1 heure à - 10°C et pendant 1,5 heure à 0°. On a fait évaporer les matières volatiles et on a trituré le résidu avec de l'eau. Le résidu s'est solidifié, et on a recueilli les solides et on les a remis en suspension dans de l'eau à un pH de 2 environ. Après avoir agité pendant 30 minutes, on a recueilli le solide et on l'a séché pour obtenir 12,0 g du composé du titre à l'état brut.

B) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-1-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]cyclopentanecarboxylique

On a mis en suspension 12 g d'ester diphényl-méthylique d'acide [3S(Z)]-1-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]cyclopentanecarboxylique dans 20 ml d'anisole, et, après avoir refroidi à - 10°C, on a ajouté 100 ml d'acide trifluor-acétique. On a agité le mélange à - 10°C pendant une heure, et on a ajouté 300 ml d'éther à - 10° pour obtenir un précipité. Après avoir agité pendant une heure, on a séparé ce précipité par filtration pour obtenir 5,7 g d'une substance. On a dissous cette substance dans un mélange de

30 ml d'eau et de 60 ml d'acétone et on a ajusté le pH de la solution à 5,5 en lui ajoutant de la soude 0,1 N à 0° en agitant. On a fait évaporer l'acétone sous vide, et on a lyophilisé la solution aqueuse pour obtenir 5,7 g d'un résidu solide. On a chromatographié ce résidu sur HP-20 (en éluant avec de l'eau) pour obtenir 1,69 g (27 %) du composé du titre à l'état pur.

^{1}H-RMN (DMSO-d_6 + CF_3COOH) : δ = 1,67 (s, 4H) ; 2,07 (2, 4H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,75 (dd, 1H) ; 3,97 (dd, 1H) ; 4,07 (t, 2H) ; 5,07 (dd, 1H) ; 7,00 (s, 1H) ; 7,67 (s, 1H) ; 8,07 (s, 1H) ; ppm.

Exemple 8

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 2-(Azidométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4-(1H)pyridinone

A une suspension de 2,0 g (6 mmoles) de 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone dans 20 ml d'acétonitrile, on a ajouté 3,9 g (60 mmoles) d'azoture de sodium et 0,1 g de "18-crown-6" * , et on a chauffé le mélange au reflux pendant 4 heures. On a filtré les sels par aspiration, et on a fait évaporer le filtrat sous vide. On a purifié le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice (mélange 8:2 d'acétate d'éthyle et de méthanol), ce qui a donné 1,86 g du composé du titre, point de fusion 120°C.

B) 2-(Aminométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone

On a dissous de la 2-(azidométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone (1,0 g, 2,89 mmoles) dans 50 ml de méthanol, et on a ajouté 0,10 g d'oxyde platinique. On a fait barboter de l'hydrogène dans le mélange pendant 30 minutes et on a filtré le catalyseur par aspiration sur Hyflo. On a fait évaporer le filtrat sous

* agent de transfert de phase vendu par Abaldrich Chemical Company (1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane)

vide et on a trituré le résidu huileux avec de l'éther pour obtenir le composé du titre à l'état cristallin (0,89 g), point de fusion 207°C.

C) 2-[[[[(2-Chloréthyl)amino]carbonyl]amino]méthyl]-5-(phénylméthoxy)-2-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone

A une suspension de 48,0 g (0,15 mole) de 2-(aminométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone dans 1,5 l d'acétate d'éthyle, on a ajouté 12,8 ml (0,15 mole) de 2-chloréthylisocyanate. On a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante, on a filtré le produit par aspiration, on a lavé avec de l'acétate d'éthyle, et on a séché sous vide, ce qui a donné 59,6 g du composé du titre, point de fusion 130°C.

D) 2-[(2-Oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone

On a ajouté goutte à goutte une solution de 7,29 g (0,13 mole) de potasse dans 500 ml d'éthanol à un mélange de 60,8 g (0,13 mole) de 2-[[[[(2-chloréthyl)amino]carbonyl]-amino]méthyl]-5-(phénylméthoxy)-2-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone et de 1,3 l d'éthanol. On a chauffé le mélange réactionnel au reflux pendant 3 heures et on a fait évaporer le solvant sous vide. On a purifié le résidu par chromatographie sur colonne de gel de silice, en utilisant comme éluant un mélange 7:3 d'acétate d'éthyle et de méthanol, ce qui a donné 23,1 g de produit, que l'on a encore purifié par recristallisation dans de l'acétonitrile, ce qui a donné 17,0 g du composé du titre, point de fusion 190°C, décomposition.

E) Para-toluènesulfonate de 5-hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-4(1H)pyridinone

A une solution de 2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)-méthyl]-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone (4,98 g ; 12,8 mmoles) dans 90 ml de diméthylformamide, on a ajouté de l'acide p-toluènesulfonique monohydraté (4,86 g ; 25,6 mmoles) et 1,0 g de palladium sur charbon, et on a fait barboter de l'hydrogène dans le mélange pendant 30 minutes. On a séparé le catalyseur par filtration avec aspiration et

on a fait évaporer le filtrat sous vide. On a trituré le résidu avec du dichlorométhane et de l'éther, et on a filtré le produit par aspiration, ce qui a donné 4,12 g du composé du titre, point de fusion 195°C.

F) 5-Hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-4(1H)-pyridinone

On a dissous dans 50 ml d'eau du p-toluènesulfonate de 5-hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-4(1H)-pyridinone (4,0 g ; 10,5 mmoles), et on a ajusté le pH à 6,5 en ajoutant de la soude 2 N. On a filtré le précipité par aspiration, on l'a lavé avec de l'eau, et on l'a séché sous vide, ce qui a donné 1,5 g du composé du titre, point de fusion 280°C, décomposition.

G) Ester phénylméthylique de l'acide (S)-[1-[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

On a mis en suspension 1,10 g (5 mmoles) de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 20 ml d'acétate d'éthyle sec, et on a ajouté 0,44 ml (5 mmoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle. On a agité le mélange à la température ambiante pendant 1 heure (solution a).

A une suspension de 1,04 g (5 mmoles) de 5-hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-4(1H)pyridinone dans 10 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 3,70 ml (20 mmoles) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide, et on a chauffé le mélange à 60°C. On a fait évaporer la solution limpide résultante sous vide à 60°C et on a dissous le résidu dans 10 ml d'acétate d'éthyle sec (solution b).

On a ajouté la solution (b) à la solution (a) et on a agité le mélange réactionnel pendant une nuit à la température ambiante. On a chassé le solvant sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther, ce qui a donné 2,91 g du composé du titre, point de fusion 180°C, décomposition.

H) Trifluoracétate du (S)-3-amino-N-[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide

On a ajouté de l'ester phénylméthylique d'acide (S)-[1-[[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique (0,50 g, 0,93 mmole) à un mélange de 0,5 ml de thioanisole et de 2 ml d'acide trifluoracétique. On a agité la solution pendant une nuit à la température ambiante et on l'a fait évaporer sous vide. On a trituré le résidu avec de l'éther, on l'a filtré par aspiration, et on l'a séché sous vide, ce qui a donné 0,49 g du composé du titre, point de fusion 155°C.

I) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une suspension de 0,41 g (0,93 mmole) d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxo-éthoxy]imino]-4-thiazoleacétique dans 20 ml d'acétonitrile sec, on a ajouté 0,39 ml (2,8 mmoles) de triéthylamine. On a refroidi le mélange à - 30°C, et on a ajouté goutte à goutte 0,19 ml (0,93 mmole) de chlorophosphate de diphényle. On a agité le mélange réactionnel pendant 1 heure à - 30°C (solution a).

On a mis en suspension du trifluoracétate de (S)-3-amino-N-[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidine-carboxamide (0,48 g, 0,93 mmole) dans 20 ml d'acétonitrile sec, et on a ajouté 0,78 ml (3,2 mmoles) de bis-triméthyl-silylacétamide. On a agité la suspension pendant 30 minutes à la température ambiante, puis on l'a ajoutée à la solution (a).

On a agité le mélange réactionnel pendant 1 heure à - 10°C, puis pendant 1,5 heure à 0°C. On a fait évaporer sous vide la solution limpide résultante, et on a ajouté 50 ml

d'eau au résidu huileux. On a ajusté le mélange à pH 2 en lui ajoutant de l'acide chlorhydrique 2 N, et le sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque a cristallisé de la solution. On a filtré le produit par aspiration, on l'a lavé avec de l'eau, et on l'a séché sous vide, ce qui a donné 0,7 g du composé du titre.

J) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a mis en suspension de l'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque (0,7 g, 0,85 mmole) dans 1,4 ml d'anisole, et on a refroidi à - 10°C. On a ajouté de l'acide trifluoracétique, et on a agité la solution pendant 1 heure à - 10°C. On a ajouté 100 ml d'éther, et on a filtré le précipité par aspiration, on l'a lavé avec de l'éther et on l'a séché sous vide.

On a dissous le sel d'acide trifluoracétique dans un mélange de méthanol et d'eau et on a ajusté le pH à 6,5 par addition de soude 2 N. On a chassé le méthanol sous vide et on a lyophilisé la solution aqueuse, ce qui a donné 0,5 g du composé du titre. On a purifié celui-ci par MPLC (chromatographie liquide à pression moyenne) : point de fusion 250°C, décomposition.

Exemple 9

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque

A) Chlorhydrate de la 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-phénylméthyl)-4(1H)pyridinone

On a refroidi à 0°C une suspension de 3,21 g (10 mmoles) de 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone dans 20 ml de chloroforme, et on a ajouté goutte à goutte 4,65 ml (64 mmoles) de chlorure de thionyle. On a agité le mélange pendant 10 minutes à 0°C, puis on l'a chauffé au reflux pendant 1 heure. On a fait évaporer le solvant sous vide et on a lavé le résidu avec de l'éther de pétrole et on l'a séché sous vide, ce qui a donné 3,66 g du composé du titre, point de fusion 85°C, décomposition.

B) 2-(Chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4-(1H)pyridinone

On a dissous du chlorhydrate de 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone (3,5 g, 9,3 mmoles) dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle, et on a séparé les couches. On a lavé la phase organique deux fois avec de l'eau, on l'a séchée sur sulfate de magnésium et on a fait évaporer sous vide. On a trituré le résidu avec de l'éther de pétrole, on l'a filtré par aspiration et on a séché sous vide, ce qui a donné 2,27 g du composé du titre, point de fusion 115-120°C, décomposition.

C) N-(Triphénylméthyl)pipérazine-2,3-dione

On a chauffé au reflux pendant 1 heure un mélange de 2,3-pipérazinedione (11,4 g, 100 mmoles), de bistriméthylsilylacétamide (55,7 g, 270 mmoles) et de 150 ml d'acétonitrile. En 30 minutes, on a ajouté goutte à goutte du chlorure de triphénylméthyle (22,2 g, 80 mmoles) et on a à nouveau porté le mélange au reflux pendant 2 heures. Après avoir agité pendant une nuit à la température ambiante, on a ajouté 21,6 ml d'eau à la solution limpide. On a séparé par filtration le précipité résultant (3,13 g) et on a concentré le filtrat sous vide. On a trituré le résidu avec de l'eau et on l'a séché pour obtenir 25,5 g du composé du titre à l'état brut, que l'on a recristallisé dans de l'éthanol. Rendement du produit pur : 12,19 g, point de fusion 230-235°C.

D) 1-[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-4-(triphénylméthyl)-2,3-pipérazinedione

A une solution de N-(triphénylméthyl)pipérazine-2,3-dione (4,19 g, 11,77 mmoles) dans 95 ml de diphénylformamide sec, on a ajouté 0,35 g (11,77 mmoles) d'hydrure de sodium (80 % dans de l'huile). Après que le dégagement d'hydrogène eut cessé, on a ajouté une solution de 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone (4,0 g, 11,77 mmoles) dans 25 ml de diméthylformamide sec à la suspension épaisse, qui s'est alors transformée en une solution limpide. Après 1 heure d'agitation à la température ambiante, la précipitation a commencé. Au bout de 2 heures, on a séparé les cristaux par filtration, on les a lavés et on les a séchés sous vide, ce qui a donné 5,13 g du composé du titre, point de fusion 165-168°C.

E) 1-[[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-2,3-pipérazinedione

A une solution de 1-[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-4-(triphénylméthyl)-2,3-pipérazinedione (8,77 g, 13,23 mmoles) dans 65 ml de dichlorométhane, on a ajouté goutte à goutte, à la température ambiante, 65 ml d'acide formique. Après avoir agité pendant trois jours, on a chassé les matières volatiles par distillation sous vide et on a trituré le résidu deux fois avec de l'éther pour obtenir 5,24 g de 1-[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-2,3-pipérazinedione, point de fusion 260-265°C.

F) Ester phénylméthylique de l'acide (S)-[1-[[[[4-[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

A une solution de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]-amino]-2-azétidinone (0,44 g, 2,0 mmoles) dans 25 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 0,28 g (2,0 mmoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle, et on a agité la solution pendant 30 minutes à la température ambiante. On lui a

ensuite ajouté 12 ml de dichlorométhane, 0,61 g (6 mmoles) de triéthylamine et un mélange, agité au préalable pendant 3 heures, de 1-[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-2,3-pipérazinedione (0,83 g, 2,0 mmoles) et de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide (1,59 g, 8,0 mmoles) dans 25 ml d'acétate d'éthyle sec. Après avoir agité pendant trois jours à la température ambiante, on a ajouté de l'eau glacée et on a ajusté le pH à 1 avec de l'acide chlorhydrique. On a séparé par filtration le résidu insoluble et on l'a séché sous vide, ce qui a donné 1,15 g du composé du titre avec une pureté de 72 %.

G) Sel d'acide 4-méthylbenzènesulfonique du (S)-3-amino-N-[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide

A une solution d'ester phénylméthylique d'acide (S)-[1-[[[[4-[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique (0,98 g, 1,32 mmole) dans 20 ml de diméthylformamide, on a ajouté 0,5 g (2,64 mmoles) d'acide p-toluènesulfonique et 0,5 g de palladium sur charbon (10 %). On a fait barboter de l'hydrogène dans le mélange pendant 1 heure. On a séparé le catalyseur par filtration, on a chassé le solvant par distillation sous vide et on a trituré le résidu avec du dichlorométhane pour obtenir, après séchage, 0,82 g du composé du titre, point de fusion 160-185°C, décomposition.

H) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une solution d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazoleacétique (0,57 g, 1,3 mmole) dans 30 ml de diméthylformamide, on a ajouté, à - 30°C, de la triéthylamine (0,39 g, 3,9 mmoles) et

du chlorophosphate de triphényle (0,31 g, 1,3 mmole). Après avoir agité pendant 1 heure, on a ajouté de la triéthylamine (0,39 g, 3,9 mmoles) et du sel d'acide 4-méthylbenzène-sulfonique de (S)-3-amino-N-[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide (0,98 g, 1,3 mmole). On a agité le mélange pendant 2 heures à - 10°C et pendant 1,5 heure à 0°C. On a ajouté de l'eau et de l'acétate d'éthyle, et on a porté le pH à 1 avec de l'acide chlorhydrique 3 N. On a séparé le précipité par filtration, on l'a lavé avec de l'acétate d'éthyle et on l'a séché sous vide, ce qui a donné 0,86 g du composé du titre, point de fusion 130-190°C, décomposition.

I) Sel disodique de l'acide [3S(Z)-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une suspension d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]amino]carbonyl[-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque (0,8 g, 0,94 mmole) dans 1,4 ml d'anisole, on a ajouté, à - 10°C, 7 ml d'acide trifluoracétique. Après avoir agité pendant 1 heure, on a ajouté 30 ml d'éther et on a séparé par filtration le précipité résultant, que l'on a séché sous vide. On a mis ce sel d'acide trifluoracétique en suspension dans de l'eau et on a ajusté le pH à 6,5 avec de la soude 2 N. Par lyophilisation de la solution, on a obtenu 0,66 g de produit brut, que l'on a chromatographié en compagnie d'un second échantillon préparé de la même façon (total : 1,55 g) sur un copolymère macroréticulaire de styrène et de divinyl-benzène dans des conditions de MPLC, ce qui a donné 0,34 g du composé du titre. Une seconde chromatographie dans une colonne sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène a donné 0,18 g du composé du titre, point de fusion 242-270°C.

Exemple 10

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthylène]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) Ester phénylméthylique de l'acide 4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique

On a ajouté 21,5 g (156 mmoles) de carbonate de potassium à une suspension de 29,4 g (120 mmoles) d'acide O-benzylcoménamique dans 350 ml de diméthylformamide, et on a agité pendant 1 heure à la température ambiante. On a ajouté du bromure de benzyle (31 ml, 264 mmoles) et on a chauffé le mélange à 100°C en agitant pendant 25 heures. Après avoir refroidi à la température ambiante, on a chassé le diméthylformamide par distillation sous vide et on a trituré le résidu avec de l'acétate d'éthyle en chauffant rapidement à 60°C. On a séparé par filtration 40 g de sels minéraux, on a concentré le filtrat à 75 ml environ et on l'a chromatographié sur gel de silice en utilisant comme éluant un mélange 90:10 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole, ce qui a donné 35,5 g du composé du titre, point de fusion 116,7°C.

B) 4,5-Bis(phénylméthoxy)-2-pyridineméthanol

A une suspension de 95 mg (25 mmoles) d'hydrure de lithium et d'aluminium dans 10 ml d'éther et 10 ml de tétrahydrofuranne, on a ajouté 1,06 g (25 mmoles) d'ester phénylméthylique d'acide 4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique, en trois fractions à 0°C. Après avoir agité pendant 20 minutes à 0°C, on a ajouté 0,2 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 0,2 ml d'une solution de potasse à 10 %, et un complément de solution saturée de bicarbonate de sodium jusqu'à ce que le précipité minéral se rassemble au fond du récipient. On a fait décanter la phase organique limpide et on l'a fait évaporer sous vide pour obtenir une huile, qui a cristallisé lentement. Rendement : 0,6 g, point de fusion 96,6°C.

C) 4,5-Bis(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxaldéhyde

A une solution de 0,54 g (1,7 mmole) de 4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridineméthanol dans 15 ml d'acétone, on a ajouté 1,5 mg (17 mmoles) de bioxyde de manganèse, et on a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante. On a ensuite filtré le mélange dans une colonne de gel de silice (61 à 210 µ), et on a élué l'aldéhyde avec de l'acétone. Par évaporation de l'éluant et trituration du résidu avec de l'éther de pétrole, on a obtenu 0,3 g du composé du titre, point de fusion 104,3°C.

D) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxaldéhyde

A une solution de 4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxaldéhyde (1,9 g, 6,0 mmoles) dans 25 ml de diméthyl-formamide sec, on a ajouté 0,2 g de palladium sur charbon servant de catalyseur, et on a fait barboter de l'hydrogène dans le mélange pendant 3 heures. On a séparé le catalyseur par filtration, on a chassé le solvant par distillation sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther pour obtenir 0,64 g du composé du titre, point de fusion 174-177°C, décomposition.

E) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthylène]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une solution de sel monosodique d'acide [3S(Z)]-2-[[[2-[[1-[[[(3-amino-2-oxo-1-imidazolidinyl)sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-propanoïque (0,64 g, 1,1 mmole) dans 15 ml de diméthylformamide sec, on a ajouté du 1,4-di-hydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxaldéhyde (0,18 g, 1,3 mmole) et, après avoir agité pendant 4,5 heures, on a encore ajouté 0,02 g (0,14 mmole) de 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxaldéhyde. Après avoir agité pendant une nuit à la température ambiante, on a fait évaporer le solvant sous vide, on a repris le résidu dans 30 ml d'eau, on a filtré et on a lyophilisé la solution. On a dissous la substance brute

(0,82 g) dans 5 ml d'eau et on l'a chromatographiée sur une résine macroréticulaire de copolymère styrène-divinylbenzène, en utilisant l'eau comme éluant, ce qui a donné 0,22 g de produit pur, point de fusion 248°C, décomposition.

Exemple 11

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) Acide 4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique

A une solution de 11,8 g (28 mmoles) d'ester phénylméthylique d'acide 4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique dans 115 ml de tétrahydrofuranne, on a ajouté 16 ml d'eau et 35 ml de potasse 1 N. Après avoir agité pendant une nuit à la température ambiante, on a ajouté 115 ml d'eau et on a ajusté le pH à 2,5 avec de l'acide chlorhydrique 1 N. On a séparé l'acide par filtration, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché sous vide, ce qui a donné 8,6 g du composé du titre, point de fusion 203,6°C.

B) N-(2,3-Dioxo-1-pipérazinyl)-4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxamide

A une suspension d'acide 4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxylique (7,1 g, 21,17 mmoles), d'hydroxybenzotriazole (0,29 g, 2,12 mmoles) et de N-aminopipérazine-2,3-dione (2,73 g, 21,17 mmoles) dans 140 ml de diméthylformamide sec, on a ajouté, après avoir agité pendant 15 minutes, 4,80 g (23,3 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide. Après avoir agité pendant 21 heures à la température ambiante, on a séparé par filtration la dicyclohexylurée (4,0 g) et on a fait évaporer le solvant sous vide. On a trituré le résidu solide pendant 40 minutes avec 240 ml de tétrahydrofuranne, on a filtré, on a lavé avec du tétrahydrofuranne et on a séché sous vide pour obtenir 7,76 g du composé du titre, point de fusion 231,1°C.

C) Ester phénylméthylique de l'acide (S)-[1-[[[[4-[[[4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-

2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

A une suspension de (S)-3-[[(phénylméthoxy)-carbonyl]amino]-2-azétidinone (2,02 g, 9,18 mmoles) dans 130 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté de l'isocyanate de chlorosulfonyle (1,43 g, 10 mmoles) et, après avoir agité pendant 1 heure, on a ajouté de la triéthylamine (2,79 g, 27,54 mmoles) à 0°C. A ce mélange, on a ajouté une solution, agitée au préalable pendant 1,5 heure, de N-(2,3-dioxo-1-pipérazinyl)-4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinecarboxamide (4,10 g, 9,18 mmoles) et de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)-trifluoracétamide (5,4 g, 27,54 mmoles) dans 150 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir agité pendant une nuit à la température ambiante, on a ajouté 220 ml d'eau glacée et on a ajusté le pH à 2 (à partir de 10,3) avec de l'acide chlorhydrique 3 N. Quand on a traité la phase organique séparée par de la saumure, le composé du titre a précipité, et on l'a filtré, lavé à l'eau et séché sous vide, rendement 5,35 g. Quand on a trituré 2,5 g de cette substance pendant 1 heure avec un mélange de 25 ml d'eau et de 37,5 ml d'acétone à pH 6,3, on a obtenu 2,12 g du composé du titre.

D) (S)-N-[4-[[[3-Amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]amino]-sulfonyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide

A une solution d'ester phénylméthylique d'acide (S)-[1-[[[[4-[[[4,5-bis(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]-amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique (1,54 g, 2 mmoles) dans 30 ml de diméthylformamide, on a ajouté 0,77 g de palladium sur charbon, et on a hydrogéné le mélange pendant 45 minutes. On a séparé le catalyseur par filtration sur Hyflo et on a utilisé la solution résultante dans l'étape suivante sans isoler le composé du titre.

E) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-

amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une solution d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazoleacétique (0,88 g, 2,0 mmoles) dans 20 ml de diméthylformamide, on a ajouté de la triéthylamine (0,60 g, 6,0 mmoles) et, à - 30°C sous azote, du chlorophosphate de triphényle (0,54 g, 2,0 mmoles). Après avoir agité pendant 1 heure à - 30°C, on a ajouté goutte à goutte de la triéthylamine (0,20 g, 2 mmoles) et la solution du (S)-N-[4-[[[3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)-carbonyl]amino]sulfonyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide dans le diméthylformamide. On a agité le mélange pendant 2 heures à - 10°C et pendant 17 heures à 0°C. On a chassé le solvant par distillation sous vide et on a partagé le résidu entre 40 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml d'eau glacée. Quand on a ajusté le pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique dilué, une huile s'est séparée, que l'on a séparée du solvant et que l'on a séchée sous vide, pour obtenir 1,35 g du composé du titre.

F) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[]1-[[[[4-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A un mélange de 2,6 ml d'anisole et de 13 ml d'acide trifluoracétique, on a ajouté de l'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[4-[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque (1,3 g, 1,48 mmole) à - 10°C, et on a agité le mélange pendant 2 heures à 0°C. On a chassé les matières volatiles par distillation sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther pour obtenir 1,06 g de sel d'acide trifluoracétique après séchage. On a mis ce sel d'acide trifluoracétique en suspension dans 20 ml d'eau, et on a ajusté le pH à 6,5 avec de la soude 1 N. La solution lyophilisée a donné 1,10 g de produit brut, que l'on a chromatographié sur

copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène dans des conditions de MPLC, en utilisant l'eau comme éluant. Rendement : 0,48 g. On a à nouveau chromatographié cette substance à deux reprises, en compagnie d'autres échantillons préparés de la même manière. On a effectué la seconde chromatographie dans une colonne de copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène et la troisième sur Organogen, en utilisant chaque fois l'eau comme éluant. Rendement final 0,10 g, point de fusion > 300°C.

Exemple 12

Sel d'éthyldiisopropylamine de [3S(Z)]-3-[[(2-amino-4-thiazolyl)[(2-fluoréthoxy)imino]acétyl]amino]-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide

A une solution d'acide (Z)-2-amino-α-[(2-fluoréthoxyimino]-4-thiazoleacétique (0,33 g, 1,4 mmole) dans 5 ml de diméthylformamide sec, on a ajouté du N-hydroxybenzotriazole (0,19 g, 1,4 mmole) et de la N-éthyl-diisopropylamine (0,18 g, 1,4 mmole). A 0°C, on a ajouté du dicyclohexylcarbodiimide (0,29 g, 1,4 mmole) et on a agité le mélange pendant 1 heure. On a ajouté une solution de trifluoracétate (1:2) de (3S)-3-amino-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2- oxo-1-azétidinecarboxamide (0,87 g, 1,6 mmole ; voir l'exemple 1G) et de la N-éthyldiisopropylamine (0,41 g, 3,2 mmoles) dans 3 ml de diméthylformamide sec. On a agité le mélange pendant 2 heures à 0°C, puis pendant encore 16 heures à la température ambiante. On a séparé la dicyclohexylurée par filtration, et on a chassé le solvant par distillation sous vide. On a trituré l'huile résiduelle avec de l'eau jusqu'à ce que la cristallisation soit complète. On a recueilli le solide (0,82 g) par filtration, on a porté le filtrat à pH 6,1 et on l'a lyophilisé. On a mis le solide en suspension dans 40 ml d'eau et on a porté le pH à 6,0 avec de la soude 0,25 N. On a séparé par filtration la matière non dissoute et on a lyophilisé le filtrat. On a rassemblé deux fractions (0,6 g

environ) de la matière lyophilisée et on les a chromatographiées sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène en utilisant comme éluant de l'eau et un mélange 95:5 d'eau et d'acétonitrile. Après lyophilisation, les fractions appropriées ont donné 0,22 g du composé du titre, point de fusion 163-165°C.

Exemple 13

Sel trisodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-(carboxyméthyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque

A) Chlorhydrate du chlorure de N,O-dibenzyl-coménamyle

A une suspension de 16,77 g (50,0 mmoles) d'acide N,O-dibenzylcoménamique dans 360 ml de dichlorométhane sec, on a ajouté 11,45 g (55,0 mmoles) de pentachlorure de phosphore, petit à petit à 0-5°C. On a continué l'agitation pendant 1 heure à la température ambiante, et on a recueilli le précipité par aspiration, on l'a lavé avec 20 ml de dichlorométhane sec et on l'a séché sous vide, ce qui a donné 15,02 g du composé du titre, point de fusion 126-127°C, décomposition.

B) Ester 1,1-diméthyléthylique de l'acide [2-[(phénylméthoxy)carbonyl]hydrazino]acétique

A une solution agitée de 6,65 g (0,040 mole) de N-[(phénylméthoxy)carbonyl]hydrazine dans 40 ml de diméthylformamide, on a ajouté goutte à goutte une solution de 8,58 g (0,044 mole) de bromacétate de t-butyle dans 20 ml de diméthylformamide, puis une solution de 8,2 ml (0,048 mmole) de N,N-diisopropyléthylamine dans 8 ml de diméthylformamide. Après avoir agité le mélange à la température ambiante pendant un jour, on a chassé le solvant par distillation sous vide et on a repris le résidu dans de l'éther et de l'eau. On a lavé la couche organique à trois reprises avec de l'eau, on l'a séché sur sulfate de magnésium et on l'a fait évaporer sous vide pour laisser une huile (10,6 g), que l'on a purifiée par chromatographie dans une colonne de gel de silice,

en éluant avec un mélange 1:1 d'acétate d'éthyle et de toluène. On a fait évaporer sous vide les fractions appropriées et on a agité le résidu avec de l'éther de pétrole, ce qui a donné 6,0 g du composé du titre, point de fusion 61-62°C.

C) Ester 1,1-diméthyléthylique de l'acide [1-[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]-2-[(phénylméthoxy)carbonyl]hydrazino]acétique

On a ajouté 15,6 ml (80,0 mmoles) de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoracétamide à une solution de 11,2 g (40,0 mmoles) d'ester 1,1-diméthyléthylique d'acide [2-[(phénylméthoxy)carbonyl]hydrazino]acétique dans 60 ml d'acétonitrile sec. Après avoir agité pendant 30 minutes à la température ambiante, on a fait évaporer sous vide la solution limpide et on a dissous le résidu dans 45 ml de dichlorométhane sec. On a versé goutte à goutte cette solution dans une suspension de 15,61 g de chlorhydrate de chlorure de N,O-dibenzylcoménamyle dans 60 ml de dichlorométhane sec à la température ambiante. Après avoir agité pendant une nuit, on a fait évaporer le mélange réactionnel sous vide pour obtenir un résidu que l'on a agité avec 10 ml de méthanol, que l'on a fait à nouveau évaporer sous vide puis que l'on a chromatographié sur gel de silice, en éluant avec de l'acétate d'éthyle puis avec un mélange 10:1 d'acétate d'éthyle et de méthanol. Après évaporation sous vide, les fractions appropriées ont donné une mousse solide qui devenait cristalline par agitation avec de l'éther. Rendement : 12,7 g ; point de fusion 177-178°C, décomposition.

D) Ester 1,1-diméthyléthylique de l'acide [1-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]acétique

On a hydrogéné une suspension de 7,17 g (12,0 mmoles) d'ester 1,1-diméthyléthylique d'acide [1-[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]-2-[(phénylméthoxy)carbonyl]hydrazino]acétique dans 400 ml de méthanol, en présence de 1,6 g de palladium à 10 % sur charbon, pendant 40 minutes. On a séparé par filtration le catalyseur et le précipité et on les a lavés soigneusement avec

300 ml de diméthylformamide sec pour dissoudre le précipité. On a chassé les solvants de l'ensemble des filtrats pour obtenir un résidu que l'on a fait cristalliser en l'agitant avec de l'éther (1,68 g ; point de fusion 221°C, décomposition). Par recristallisation dans du méthanol, on a obtenu le composé pur. Rendement : 1,26 g ; point de fusion 225°C, frittage à 229°C, décomposition.

E) Ester 1,1-diméthyléthylique de l'acide (3S)-[1-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-2-[[[[2-oxo-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-1-azétidinyl]-carbonyl]amino]sulfonyl]hydrazino]acétique

On a ajouté 9,0 ml (46,2 mmoles) de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoracétamide à une suspension de 3,2 g (11,0 mmoles) d'ester 1,1-diméthyléthylique d'acide [1-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]-acétique dans 120 ml d'acétate d'éthyle sec. A la température ambiante, on a continué l'agitation pendant 1 heure pour obtenir une solution limpide (solution A).

A une suspension de 2,42 g (11,0 mmoles) de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 80 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 0,99 ml (11,0 mmoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle, en agitant. On a agité le mélange pendant 1 heure à la température ambiante, puis on l'a refroidi à 0°C. On a versé goutte à goutte la solution A à 0°C et on a continué l'agitation pendant une nuit à la température ambiante. Après avoir ajouté 4 ml de triéthylamine, on a fait évaporer le mélange sous vide. On a dissous le résidu dans 10 ml d'un mélange 4:1 de méthanol et d'eau. On a versé goutte à goutte cette solution dans un mélange de 30 ml de méthanol et d'eau, dont on maintenait le pH à 2, pour obtenir un résidu (10,25 g) qui est devenu cristallin quand on l'a agité avec quelques millilitres d'eau et de méthanol. On a purifié le précipité par lavages successifs (en agitant) avec un mélange 4:1 d'isopropanol et d'eau, avec du méthanol, avec un mélange 1:1 de méthanol et d'éther et avec de l'éther. Rendement après séchage sous vide : 2,39 g.

F) Trifluoracétate de la (S)-3-amino-1-[[[[2-(carboxyméthyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-azétidinone

A 0°C, on a ajouté 2,39 g (3,9 mmoles) d'ester 1,1-diméthyléthylique d'acide (3S)-[1-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-2-[[[[2-oxo-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-1-azétidinyl]carbonyl]amino]sulfonyl]hydrazino]acétique à un mélange de 7,0 ml d'acide trifluoracétique et de 1,66 ml de thioanisole. Après avoir agité pendant une nuit à la température ambiante, on a fait évaporer la solution sous vide. On a lavé le résidu successivement (en l'agitant) avec de l'acétate d'éthyle, un mélange 1:1 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole, de l'éther de pétrole, et du dichlorométhane, puis on l'a séché sous vide. On a utilisé ce sel brut dans l'étape suivante sans aucune autre purification. Rendement 2,15 g.

G) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-(carboxyméthyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a versé goutte à goutte 0,70 ml (3,24 mmoles) de chlorophosphate de diphényle dans un mélange, refroidi à - 30°C, de 1,42 g (3,24 mmoles) d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazoleacétique et de 1,81 ml (12,96 mmoles) de triéthylamine dans 30 ml d'acétonitrile sec (solution A).

On a ajouté 3,27 ml (12,96 mmoles) de bistriméthylsilylacétamide à une suspension de 2,13 g (3,3 mmoles environ) de trifluoracétate de (S)-3-amino-1-[[[[2-(carboxyméthyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-azétidinone brut dans 30 ml d'acétate d'éthyle sec à la température ambiante. Après avoir agité pendant une heure, on a refroidi la solution limpide et on l'a versée goutte à goutte dans la solution A à - 30°C. On a agité le mélange pendant 1

heure à - 10°C, pendant encore 1,5 heure à 0°C, puis on l'a fait évaporer sous vide. On a agité le résidu avec quelques millilitres d'eau, dont on a ajusté le pH à 2 par addition d'acide chlorhydrique dilué. On a séparé le précipité par filtration, on l'a lavé avec de l'eau, on l'a redissous dans un mélange d'eau et d'acétone à pH 5,5-6,0 (addition de soude diluée) et on l'a purifié par MPLC sur un copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, en éluant avec un gradient (0 à 100 %) d'eau et de méthanol. Par lyophilisation des fractions appropriées, on a obtenu 270 mg des produits purifiés. On a acidifié une suspension de ce sel dans quelques millilitres d'eau froide avec de l'acide chlorhydrique dilué à pH 2 pour faire précipiter l'acide libre, que l'on a recueilli par aspiration et que l'on a séché sous vide ; rendement 0,19 g ; point de fusion > 180°C, décomposition.

H) Sel d'acide trifluoracétique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-(carboxyméthyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a ajouté lentement 0,17 g (0,2 mmole) d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-(carboxyméthyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque à une solution agitée et refroidie à - 10°C de 0,62 ml (8,0 mmoles) d'acide trifluoracétique et de 0,087 ml (0,8 mmole) de thioanisole. On a continué l'agitation pendant 15 minutes à 0°C. On a fait évaporer la suspension sous vide à 0-5°C, et on a agité le résidu avec de l'éther sec, on l'a recueilli par aspiration, on l'a lavé avec de l'éther sec et on l'a séché sous vide, rendement 0,14 g ; point de fusion > 230°C, décomposition.

I) Sel trisodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-(carboxyméthyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-

amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a mis en suspension dans 1,5 ml d'eau 115 mg (0,146 mmole) de sel d'acide trifluoracétique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-(carboxy-méthyl)-2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque, et on a ajusté le pH à 5,5 en ajoutant goutte à goutte de la soude diluée. On a fait passer la solution dans deux colonnes successives de copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène (0,05 à 0,1 mm) et d'un gel de dextranne réticulé (25 à 100 µm), en éluant avec de l'eau. On a rassemblé les fractions appropriées et on les a lyophilisées pour obtenir 100 mg du composé du titre.

Exemple 14

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)acétyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 2-(Cyanométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4-(1H)pyridinone

A une suspension de 2,0 g (6 mmoles) de 2-(chloro-méthyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone dans 20 ml d'acétonitrile, on a ajouté 3,9 g (60 mmoles) de cyanure de potassium et 0,1 g de "18-crown-6" ; on a chauffé le mélange au reflux pendant 2,5 heures. On a séparé les sels par filtration sous aspiration, et on a fait évaporer le filtrat sous vide. On a purifié le résidu résultant par chromatographie dans une colonne de gel de silice, en utilisant un mélange 8:2 d'acétate d'éthyle et de méthanol comme éluant ; rendement 0,55 g du composé du titre, point de fusion 175-180°C.

B) Acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phénylméthyl)-2-pyridineacétique

On a agité pendant 4 heures à 70°C un mélange de 2,45 g (7,16 mmoles) de 2-(cyanométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)pyridinone et de 40 ml d'acide chlorhydrique concentré (37 %), puis on a fait évaporer sous vide. On a mis le résidu en suspension dans 15 ml d'eau glacée et on a ajusté le pH à 2,0 par addition de soude 5 N. On a séparé le précipité par filtration, on l'a lavé avec de l'eau glacée et de l'éther et on l'a séché sous vide (1,71 g). On a dissous l'acide brut dans 20 ml de soude 0,5 N, on l'a fait reprécipiter par acidification (pH 1,8) avec de l'acide chlorhydrique 2 N, on l'a recueilli par aspiration et on l'a lavé avec de l'eau glacée. Rendement : 1,52 g ; point de fusion 231-235°C.

C) 1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1-(phénylméthyl)-2-pyridineacétamide

On a ajouté 4,99 ml (35,83 mmoles) de triéthylamine à une suspension de 9,29 g (35,83 mmoles) d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phénylméthyl)-2-pyridineacétique, de 0,28 g (1,79 mmole) de N-hydroxybenzotriazole, de 0,22 g (1,79 mmole) de N-diméthylaminopyridine, de 3,62 g (35,83 mmoles) de N-aminoimidazolidinone et de 8,13 g (39,41 mmoles) de dicyclohexylcarbodiimide dans 115 ml de diméthylformamide sec. On a continué l'agitation pendant une nuit à la température ambiante. On a séparé par filtration la dicyclohexylurée qui avait précipité, on l'a lavée avec du diméthylformamide, et on a fait évaporer le filtrat sous vide pour obtenir un résidu, qui est devenu cristallin quand on l'a agité avec 110 ml de dichlorométhane. On a recueilli le précipité par aspiration et on l'a séché sous vide. A une suspension de ce produit brut dans 65 ml d'acétonitrile sec, on a ajouté 14,0 ml (71,6 mmoles) de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoracétamide. Après avoir agité pendant 30 minutes à la température ambiante, on a séparé par filtration la dicyclohexylurée non dissoute et on a fait évaporer le filtrat sous vide. On a fait bouillir le résidu huileux dans 70 ml de méthanol pendant 15 minutes, puis on a refroidi. On a recueilli le précipité par aspiration, on l'a lavé

successivement avec du méthanol, un mélange 1:1 de méthanol et d'éther, et de l'éther, et on l'a séché sous vide. Rendement : 8,7 g ; frittage à 242°C, point de fusion 260-265°C, décomposition.

D) Sel monosodique de l'ester phénylméthylique de l'acide (S)-[1-[[[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]acétyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

On a ajouté 5,86 ml (30,0 mmoles) de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoracétamide à une suspension de 3,42 g (10,0 mmoles) de 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1-(phénylméthyl)-2-pyridineacétamide dans 50 ml d'acétate d'éthyle sec, et on a continué l'agitation pendant 1 heure à la température ambiante (solution A).

A une solution de 2,20 g (10,0 mmoles) de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 50 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 0,90 ml (10,0 mmoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle, et on a agité le mélange pendant 1 heure à la température ambiante, puis on l'a refroidi à 0°C. On a versé goutte à goutte la solution A dans ce mélange, en agitant, à 0°C. Après avoir agité pendant une nuit à la température ambiante, on a fait évaporer le mélange sous vide et on a repris le résidu dans quelques millilitres de méthanol et d'eau. On a ajusté le pH à 5,5 par addition de soude diluée et on a lyophilisé la solution filtrée. Par MPLC sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, en éluant avec un mélange 8:1 d'eau et d'acétone, et lyophilisation des fractions pures intéressantes, on a obtenu 0,40 g du composé du titre. On a purifié les fractions impures par une seconde MPLC dans les mêmes conditions. Rendement : 0,60 g.

E) Trifluoracétate du (S)-N-[3-[[[(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]amino]sulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridineacétamide

On a hydrogéné une solution de 0,90 g (1,3 mmole) de sel monosodique d'ester phénylméthylique d'acide (S)-[1-[[[[3-[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]acétyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique dans 13 ml de diméthylformamide sec contenant 0,50 ml (6,5 mmoles) d'acide trifluoracétique, en présence de 0,15 g de palladium à 10 % sur charbon, pendant 20 minutes. On a séparé le catalyseur par filtration et on l'a lavé avec quelques millilitres de diméthylformamide. Par évaporation du filtrat sous vide, on a obtenu un résidu huileux qui est devenu cristallin quand on l'a agité avec quelques millilitres d'acétate d'éthyle. Rendement : 0,675 g ; point de fusion > 150°C, décomposition.

Par simple agitation de ce composé du titre à l'état brut, dans de l'acétate d'éthyle sec pendant 1 heure, puis par filtration, lavage à l'acétate d'éthyle et séchage sous vide, on a amélioré sa pureté ; rendement 80 %, point de fusion > 165°C, décomposition.

F) <u>Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)acétyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque</u>

On a ajouté 1,1 ml (4,45 mmoles) de bistriméthylsilylacétamide à une suspension de 0,75 g (1,35 mmole) de trifluoracétate de (S)-N-[3-[[[(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)-carbonyl]amino]sulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridineacétamide dans 12 ml d'acétate d'éthyle sec. Après avoir agité pendant 1 heure à la température ambiante, on a fait évaporer sous vide la solution limpide et on a dissous le résidu huileux dans 12 ml d'acétate d'éthyle sec (solution A).

Dans une suspension refroidie à - 30°C de 0,60 g (1,35 mmole) d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazoleacétique dans 12 ml d'acétonitrile sec, on a versé goutte à goutte 0,57 ml (5,4 mmoles) de triéthylamine, puis 0,29 ml (1,35 mmole) de

chlorophosphate de diphényle. On a continué l'agitation pendant 1 heure à - 30°C et pendant encore 1 heure à 0°C. On a chassé le solvant sous vide et on a fait précipiter le résidu en l'agitant avec quelques millilitres d'eau (0°C). On a recueilli le précipité par filtration, on l'a lavé à l'eau froide, on l'a mis en suspension dans de l'eau à pH 2 (addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué), on l'a séparé par filtration, on l'a lavé successivement avec de l'eau, du méthanol et de l'éther, et on l'a séché sous vide. Rendement : 1,07 g ; point de fusion > 180°C, décomposition. On a utilisé ce produit brut dans l'étape suivante sans aucune autre purification.

G) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)acétyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a ajouté 1,01 g (1,17 mmole) d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-acétyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque brut à une solution à - 10°C de 2,0 ml d'anisole dans 10 ml d'acide trifluoracétique. Après avoir agité pendant 20 minutes à - 10°C, on a chassé le solvant sous vide à + 10°C. On a agité le résidu avec quelques millilitres de dichlorométhane, on a filtré, on a agité une fois encore avec quelques millilitres de dichlorométhane, on a recueilli le précipité par aspiration, on l'a lavé avec de l'hexane et on l'a séché sous vide. On a mis ce produit brut (1,06 g) en suspension dans quelques millilitres d'eau et d'acétonitrile, puis on a dissous en ajustant le pH à 6,0 par addition de soude 1 N. Après avoir concentré sous vide, on a chromatographié (MPLC) la solution aqueuse sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, en éluant avec de l'eau. On a rassemblé les fractions appropriées et on les a lyophilisées. Rendement : 0,10 g,

point de fusion > 255°C.

Exemple 15

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propényl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 2-((1-Hydroxy-1-méthoxy)méthyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone

On a agité 9,0 g de 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy-4(1H)- pyridinone et 26 g de bioxyde de manganèse (activé) dans 100 ml de méthanol pendant une nuit à la température ambiante. Il s'est formé des cristaux de produit. Après avoir fait bouillir le mélange réactionnel pendant 10 minutes, puis l'avoir filtré à chaud sur Hyflo, et après avoir lavé le gâteau de filtration à deux reprises avec 50 ml de méthanol bouillant, on a fait évaporer l'ensemble des filtrats et on a agité le résidu avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Il s'est formé des cristaux blancs de produit. Rendement : 9,7 g, point de fusion 156°C, décomposition.

B) Ester éthylique de l'acide 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-2-propénoïque

On a agité 0,5 g d'acide p-toluènesulfonique, 6,26 g de 2-(1-hydroxy-1-méthoxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone et 8,35 g de carbéthoxyméthylènetriphénylphosphorane pendant 3 heures dans 100 ml de dioxanne à 70°C. Il s'est formé une solution limpide de couleur foncée. Par évaporation du solvant sous vide, on a obtenu un résidu huileux du composé du titre et d'oxyde de triphénylphosphine. On a dissous ce résidu dans 30 ml d'isopropanol, et des cristaux de produit ont commencé à se séparer. Après avoir laissé reposer dans un réfrigérateur pendant une nuit, on a séparé les cristaux par filtration, on les a lavés avec de l'éther et on les a recristallisés dans de l'isopropanol. Rendement : 5,72 g, point de fusion 188°C.

C) Acide 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-2-propénoïque

On a agité 1,5 g d'acide 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-2-propénoïque et 0,29 g de potasse dans 30 ml d'éthanol pendant 2 heures à 50°C. Après avoir fait évaporer le solvant, on a dissous le résidu dans 100 ml d'eau et on a filtré. Au filtrat on a ajouté de l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à ce que le pH soit égal à 5,0. Des cristaux du composé du titre se sont séparés de la solution. On les a filtrés et lavés avec de l'eau puis on les a séchés sous vide. Rendement : 1,14 g, point de fusion 236°C.

D) 3-[1,4-Dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-propénamide

On a agité 10,85 g d'acide 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-2-propénoïque, 1 g de N-hydroxybenzotriazole, 0,01 g de N,N-diméthylaminopyridine et 8,24 g de dicyclohexylcarbodiimide pendant 30 minutes dans 100 ml de diméthylformamide. Après avoir refroidi à 0°C, on a ajouté 4 g de N-aminoimidazolidinone et on a continué l'agitation pendant 1 heure à 0°C et pendant 10 heures à la température ambiante. On a ensuite chauffé la suspension résultante à 60°C et on l'a filtrée. On l'a remise en suspension dans 50 ml de diméthylformamide, puis on l'a chauffée à 60°C et on l'a à nouveau filtrée. On a fait évaporer l'ensemble des filtrats à 40°C (sous vide d'huile). On a agité le résidu huileux avec 50 ml d'eau contenant 2 g de bicarbonate de sodium. Après filtration, on a lavé le solide avec de l'eau, de l'acétone et de l'éther. On a obtenu après séchage 12,3 g de solide. On l'a agité en compagnie de 8 g d'acide p-toluènesulfonique dans 100 ml de dichlorométhane pendant 1 heure. La filtration a donné 12,98 g d'un solide blanc. On a mis cette substance en suspension dans de l'eau. Par recristallisation dans un mélange d'eau et de diméthylformamide, on a obtenu 8,49 g du composé du titre, point de fusion 271°C.

E) Ester phénylméthylique de l'acide (3S)-[1-[[[[3-[[3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-1-oxo-2-propényl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

On a mis en suspension 3,55 g de 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-propénamide dans 100 ml d'acétate d'éthyle, et on a ajouté 6,3 g de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide. Après avoir agité pendant 1 heure, on a obtenu une solution limpide. On a ensuite ajouté cette solution, en 10 minutes, à une solution refroidie (0°C) de 3,3 g de (S)-1-[[(chlorosulfonyl)amino]carbonyl]-3-[[(phénylméthoxy)-carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 50 ml d'acétate d'éthyle. Après avoir agité pendant une nuit, on a fait évaporer le solvant et on a agité le résidu huileux pendant 1 heure avec 50 ml d'isopropanol. On a isolé par filtration le précipité résultant et on l'a lavé avec de l'isopropanol et de l'éther. Rendement : 5,91 g.

F) Trifluoracétate du (3S)-3-amino-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-1-oxo-2-propényl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-1-azétidinecarboxamide

On a agité à la température ambiante pendant une nuit 6,8 g d'ester phénylméthylique d'acide (3S)-[1-[[[[3-[[3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-1-oxo-2-propényl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique dans 60 ml d'un mélange 3:1 d'acide trifluoracétique et de thioanisole. Après avoir fait évaporer la solution résultante au tiers de son volume, on a ajouté 50 ml d'isopropanol et 10 ml d'éther. On a obtenu du trifluoracétate de (3S)-3-amino-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-1-oxo-2-propényl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-1-azétidinecarboxamide sous la forme d'un précipité blanc. On a lavé celui-ci avec de l'éther à plusieurs reprises et on l'a séché. Rendement : 4,30 g.

G) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propényl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque

On a dissous 2,2 g d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazole-acétique et 1,5 g de triéthylamine dans 150 ml d'acétonitrile. A - 30°C, on a ajouté goutte à goutte 1,4 g de chlorophosphate de diphényle et on a agité le mélange pendant 1 heure.

On a traité 3,3 g de trifluoracétate de (3S)-3-amino-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-1-oxo-2-propényl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-1-azétidinecarboxamide, en suspension dans 100 ml d'acétate d'éthyle, par 6 ml de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide, et on a agité pendant 1 heure à la température ambiante. On a ajouté goutte à goutte la solution à l'acide activé à - 30°C (15 minutes). On a ensuite agité pendant 1 heure à - 10°C et pendant 30 minutes à 0°C. On a fait évaporer le solvant sous vide et on a agité l'huile restante avec de l'eau glacée à pH 2 (acide phosphorique 2 N). On a jeté l'eau glacée et on a lavé à nouveau le résidu avec de l'eau glacée puis on l'a dissous dans 100 ml de tétrahydrofuranne. On a séché la solution sur du sulfate de sodium et on a fait évaporer le filtrat. On a isolé l'ester diphénylméthylique du composé du titre sous la forme d'une mousse solide, 1,81 g.

On a agité 1,5 g de cette substance dans 30 ml d'un mélange d'acide trifluoracétique et d'anisole à 0°C pendant 30 minutes et, après avoir ajouté 100 ml d'éther, on a isolé par filtration 1,7 g du sel d'acide trifluoracétique du composé du titre. On a dissous celui-ci dans 10 ml d'eau, et on a ajouté du bicarbonate de sodium jusqu'à ce que le pH soit égal à 5,5. On a chromatographié la solution filtrée sur 400 g de copolymère macroréticulaire de styrène et de di-

vinylbenzène, en utilisant l'eau comme éluant. Les fractions appropriées contenaient 0,64 g de produit. La bioautographie a révélé la présence d'un produit secondaire bioactif mineur. On a fait subir à la substance une seconde chromatographie dans une colonne de Merck Lobar C, en utilisant l'eau comme éluant. Les fractions appropriées contenaient 0,17 g du composé du titre.

Exemple 16

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propényl]hydrazino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 2-[(1,1-Diméthyléthoxy)carbonyl]hydrazide de l'acide 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-2-propénoïque

On a agité 1,36 g d'acide 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-2-propénoïque, 0,75 g de N-hydroxybenzotriazole, 0,01 g de N,N-diméthylaminopyridine et 1,06 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml de diméthylformamide à 0°C pendant 20 minutes. On a ajouté 0,66 g de N-(t-butoxycarbonyl)hydrazine. Après avoir agité pendant une nuit, on a séparé par filtration la dicyclohexylurée qui s'était formée et on a lavé le filtrat avec 10 ml de diméthylformamide. On a fait évaporer le filtrat à siccité et on a mis le résidu en suspension dans 30 ml d'eau, on a ajouté 1 g de bicarbonate de sodium et, après avoir agité, on a isolé le composé du titre par filtration. Par recristallisation dans un mélange de diméthylformamide et d'eau, on a obtenu des cristaux blancs. Rendement : 1,47 g, point de fusion 141°C.

B) Hydrazide de l'acide 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-2-propénoïque

On a agité 3,86 g de 2-[(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl]hydrazide d'acide 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-2-propénoïque pendant une demi-heure dans 30 ml d'acide trifluoracétique à 0-5°C. Le sel d'acide

trifluoracétique du composé du titre a précipité après addition de 50 ml d'éther diéthylique. On a mis le sel en suspension dans 30 ml d'eau, on a agité avec 2 g de bicarbonate de sodium pendant 20 minutes, et on a séparé par filtration le composé du titre, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché, ce qui a donné une poudre beige. Rendement : 2,75 g.

C) 2-[[[[2-Oxo-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-1-azétidinyl]carbonyl]amino]sulfonyl]hydrazide de l'acide (3S)-1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique

On a agité pendant 1 heure, dans 50 ml d'acétate d'éthyle, 2,86 g d'hydrazide d'acide 3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-2-propénoïque et 8,1 g de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide. A la solution limpide résultante on a ajouté une solution de 3,27 g de (S)-1-[[(chlorosulfonyl)amino]carbonyl]-3-[[(phénylméthoxy)-carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 30 ml d'acétate d'éthyle (addition en 10 minutes) à 0°C. Après avoir agité pendant une nuit, on a fait évaporer le solvant et on a agité le résidu avec 50 ml d'isopropanol et une goutte d'acide. On a séparé par filtration le composé du titre et on l'a lavé avec de l'isopropanol et de l'éther. Rendement : 5,42 g.

D) Trifluoracétate du 2-[[[(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)-carbonyl]amino]sulfonyl]hydrazide de l'acide (3S)-3-[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-2-propénoïque

On a agité 5,2 g de 2-[[[[2-oxo-3-[[(phényl-méthoxy)carbonyl]amino]-1-azétidinyl]carbonyl]amino]-sulfonyl]hydrazide d'acide (3S)-1,4-dihydro-4-oxo-5-(phényl-méthoxy)-2-pyridinecarboxylique dans 50 ml d'un mélange 3:1 d'acide trifluoracétique et de thioanisole à la température ambiante pendant une nuit. A la solution limpide on a ajouté 100 ml d'un mélange 8:2 d'éther et d'isopropanol. On a séparé par filtration le précipité résultant et on l'a lavé avec de l'éther. Rendement : 4,01 g après séchage.

E) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propényl]hydrazino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a dissous 1,5 g d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazole-acétique et 1 g de triéthylamine dans 100 ml d'acétonitrile. A - 30°C, on a ajouté goutte 1 g de chlorophosphate de diphényle et on a agité le mélange pendant une heure. On a agité 2,0 g de trifluoracétate de 2-[[[(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]amino]sulfonyl]hydrazide d'acide (3S)-3-[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-2-propénoïque et 5,5 ml de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide dans 50 ml d'acétate d'éthyle à la température ambiante pendant 1 heure. Il s'est formé une solution limpide que l'on a ajoutée goutte à goutte, après l'avoir refroidie, à l'acide activé, à - 30°C. On a agité le mélange pendant 1 heure à - 30°C, pendant 30 minutes à - 10°C et pendant 1 heure à 0°C. On a ensuite fait évaporer les solvants sous vide, et on a agité le résidu avec 50 ml d'isopropanol. Il s'est formé un solide. On l'a isolé par filtration et on l'a agité avec 100 ml d'eau glacée pendant 20 minutes à pH 2 (acide phosphorique). Par filtration, on a obtenu l'ester diphénylméthylique du composé du titre, que l'on a lavé trois fois avec des fractions de 50 ml d'eau glacée et que l'on a séché (1,78 g). On a agité 1,5 g de cet ester avec 50 ml d'un mélange 4:1 d'acide trifluoracétique et d'anisole pendant 30 minutes à 0°C. Après avoir ajouté 150 ml d'éther, on a isolé par filtration le sel d'acide trifluoracétique de l'acide libre du composé du titre (1,65 g).

On a mis 1 g de cette substance en suspension dans 5 ml d'eau et on a ajusté le pH à 6,0 (bicarbonate de sodium). On a ensuite chromatographié la solution limpide sur 400 g de copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, en utilisant l'eau comme éluant, ce qui a donné 413 mg du composé du titre. On a rechromatographié 400 mg de

cette substance sur Merck Lobar C en utilisant l'eau comme éluant ; rendement : 160 mg.

Exemple 17

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[2-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]éthyl]amino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque

A) Acide N-(4-méthoxybenzyl)-O-benzylcoménamique

On a mis au reflux pendant 4 heures 10 g d'acide O-benzylcoménique et 10 ml de 4-méthoxybenzylamine dans 60 ml d'eau. Par acidification du mélange réactionnel à la température ambiante avec de l'acide chlorhydrique 2 N jusqu'à pH 2, on a obtenu 15 g de cristaux. Par recristallisation dans le dioxanne, on a obtenu 12,3 g du composé du titre, point de fusion 175°C.

B) 1,4-Dihydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-N-[2-[(phénylméthyl)amino]éthyl]-2-pyridinecarboxamide

On a agité pendant une heure à la température ambiante, dans 50 ml de dioxanne, 3,69 g d'acide N-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-O-benzyl-coménamique, 1,50 g de N-hydroxybenzotriazole et 2,05 g de dicyclohexylcarbodiimide. On a ensuite ajouté goutte à goutte une solution de 1,35 g de N-benzyléthylènediamine dans 5 ml de dioxanne. Après avoir agité pendant une nuit, on a séparé par filtration la dicyclohexylurée qui s'était formée et on a fait évaporer le dioxanne du filtrat. On a dissous le résidu (huile) dans 50 ml de dichlorométhane et on a extrait la solution avec deux fractions de 50 ml de bicarbonate de sodium à 10 %, puis on a lavé avec de l'eau. Après avoir séché la solution dans le dichlorométhane sur du sulfate de sodium et avoir fait évaporer, on a recristallisé le solide restant dans de l'éthanol, ce qui a donné 4,2 g de cristaux du composé du titre, point de fusion 112°C.

C) P-toluènesulfonate du N-(2-aminoéthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide

On a traité 9,95 g de 1,4-dihydro-1-[(4-méthoxyphényl)méthyl]-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-N-[2-[(phénylméthyl)amino]éthyl]-2-pyridinecarboxamide et 7,7 g d'acide p-toluènesulfonique dans 100 ml de méthanol par 3 g de palladium à 10 % sur charbon, et on a fait barboter de l'hydrogène dans le mélange réactionnel à 45-50°C pendant 6 heures. On a ensuite fait passer un courant d'argon dans le mélange réactionnel pendant 10 minutes. Par filtration et évaporation du filtrat, on a obtenu des cristaux beige du composé du titre, que l'on a lavés d'abord avec 20 ml de méthanol froid puis avec 50 ml d'éther. Rendement : 10,5 g, point de fusion 271°C.

D) Dichlorhydrate du N-(2-aminoéthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide

On a dissous 5,42 g de p-toluènesulfonate de N-(2-aminoéthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide dans 50 ml d'acide formique, et on a ajouté 7,5 ml d'acide formique et d'acide chlorhydrique gazeux (2,2 équivalents d'acide chlorhydrique), puis 150 ml d'éther ; on a obtenu des cristaux blancs. En isolant le produit par filtration et en le lavant avec 200 ml d'éther, on a obtenu 2,60 g du composé du titre, point de fusion 287°C.

E) Ester phénylméthylique de l'acide (3S)-[1-[[[[[2-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-éthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-carbamique

A 4,38 g de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone en suspension dans 50 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 2,83 g d'isocyanate de chlorosulfonyle à la température ambiante. Après 30 minutes d'agitation, on a obtenu une solution limpide.

On a agité 5,40 g de dichlorhydrate de N-(2-aminoéthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide dans 50 ml d'acétonitrile avec 24 g (6 équivalents) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide à 50°C pendant 1 heure. On a ensuite fait évaporer les matières volatiles sous vide. Au résidu huileux restant on a ajouté 50 ml d'acétate

d'éthyle.

On a refroidi à 0°C les solutions préparées ci-dessus et on a ajouté la seconde solution à la première en agitant. Après avoir agité pendant une nuit, on a ajouté 200 ml d'isopropanol, en agitant à 0°C, pour obtenir le composé du titre sous la forme de cristaux beige. Rendement : 8,77 g, point de fusion 145°C.

F) Trifluoracétate 2.0 du (3S)-N-[[[[(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]amino]sulfonyl]amino]éthyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide

On a agité 2 g d'ester phénylméthylique d'acide (3S)-[1-[[[[[2-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]éthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique dans 20 ml de thioanisole et 40 ml d'acide trifluoracétique à 0°C pendant 12 heures. Après avoir ajouté 100 ml d'éther, on a isolé par filtration de fins cristaux blancs du composé du titre. Par lavage avec 50 ml d'isopropanol et 100 ml d'éther, on a obtenu 2,12 g du composé du titre, point de fusion 136°C, décomposition.

G) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[2-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]éthyl]amino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a dissous dans 150 ml d'acétonitrile 4,40 g d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazoleacétique et 3 g de triéthylamine. A - 30°C, on a ajouté goutte à goutte 2,8 g de chlorophosphate de diphényle, et on a agité le mélange pendant 1 heure.

On a agité pendant 2 heures, dans 100 ml d'acétate d'éthyle, 6,13 g de trifluoracétate 2.0 de (3S)-N-[[[[3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]amino]sulfonyl]amino]-éthyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide et 17 g de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide. On a chassé par distillation sous vide le solvant de la solution limpide et on a fait évaporer l'huile restante pendant 2

heures à 30°C (sous vide d'huile < 0,01 mm). On a à nouveau dissous le résidu dans 100 ml d'acétate d'éthyle et on a ajouté la solution goutte à goutte à l'acide activé à - 30°C (30 minutes). On a agité le mélange pendant 1 heure à - 10°C et pendant 1 heure à 0°C. On a fait évaporer le solvant et on a agité le résidu huileux résultant avec de l'eau glacée à pH 3 (acide phosphorique 2 N). On a jeté l'eau glacée et on a lavé le résidu avec de l'eau glacée et on l'a séché.
Rendement : 7,8 g de cristaux beige.

H) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]éthyl]amino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a agité 3 g d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]éthyl]-amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque pendant 30 minutes dans 30 ml d'acide trifluoracétique et d'anisole. On a isolé, après précipitation avec de l'éther, le sel d'acide trifluoracétique de l'acide libre. On a mis 7,9 g de cette substance en suspension dans 20 ml d'eau et on a ajusté le pH à 6,0 avec du bicarbonate de sodium. Après avoir agité pendant une demi-heure, on a filtré la suspension et on a chromatographié la solution sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, en éluant avec de l'eau, pour obtenir 0,24 g de produit. On a à nouveau chromatographié celui-ci sur une colonne de Merck Lobar C ; rendement : 0,078 g, point de fusion 275°C, décomposition.

Exemple 18

Sel disodique de l'acide [2S[2α,3β(Z)]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl(carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-méthyl-4-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) Ester phénylméthylique de l'acide (2S-trans)-[1-[[[[3-

[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-méthyl-4-oxo-3-azétidinyl]carbamique

On a agité pendant une heure, à 0°-5°C dans 50 ml d'acétate d'éthyle, 2,35 g d'ester phénylméthylique d'acide (3S-trans)-(4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl)carbamique et 1,41 g d'isocyanate de chlorosulfonyle. On a obtenu une solution limpide (solution A). On a agité 3,28 g de 1,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxamide et 6 g de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluor-acétamide dans 50 ml d'acétate d'éthyle pendant 1 heure à 40°C (solution B).

A la solution A refroidie (0°C), on a ajouté la solution B, en 30 minutes et en agitant. Après avoir agité continuellement pendant une nuit, on a fait évaporer le solvant et on a agité le résidu huileux avec 50 ml d'iso-propanol et une goutte d'acide acétique. Le composé du titre s'est formé sous la forme d'un précipité beige ; point de fusion 163°C, décomposition ; 4,3 g.

B) Di-p-toluènesulfonate du (2S-trans)-N-[3-[[[(3-amino-2-méthyl-4-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]amino]sulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide

On a hydrogéné à la température ambiante pendant une heure 5,9 g d'ester phénylméthylique d'acide (2S-trans)-[1-[[[[3-[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]-carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-méthyl-4-oxo-3-azétidinyl]carbamique dans 50 ml de diméthylformamide et 3,8 g d'acide p-toluènesulfonique hydraté et 2,5 g de palladium à 10 % sur charbon. Après avoir filtré sur Hyflo, on a chassé le diméthylformamide par distillation sous vide. On a agité le résidu huileux avec 100 ml de dichlorométhane. Le composé du titre (5,8 g) s'est formé immédiatement sous la forme d'une substance cristalline blanche.

C) Sel disodique de l'acide [2S-[2α,3β(Z)]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-

2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-méthyl-4-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a dissous dans 150 ml d'acétonitrile 4,40 g d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazoleacétique et 3,0 g de triéthylamine. A - 30°C, on a ajouté goutte à goutte 2,8 g de chlorophosphate de diphényle, et on a agité pendant 1 heure.

On a agité 7,90 g de di-p-toluènesulfonate de (2S-trans)-N-[3-[[[3-amino-2-méthyl-4-oxo-1-azétidinyl)-carbonyl]amino]sulfonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide et 2,02 g de triéthylamine pendant 5 minutes à - 20°C dans 50 ml de diméthylformamide.

On a réuni à - 30°C la suspension et la solution préparées ci-dessus et on a agité pendant une heure à - 30°C, pendant une heure à - 10°C et pendant une nuit à 0-10°C. On a ensuite chassé les solvants par distillation sous vide et on a agité le résidu avec 100 ml d'eau glacée à pH 3 (acide phosphorique). On a séparé par filtration l'ester diphénylméthylique du composé du titre et on l'a lavé avec de l'eau. Rendement : 6,13 g d'une poudre beige.

On a agité 2 g de l'ester dans 30 ml d'un mélange 4:1 d'acide trifluoracétique et d'anisole pendant 30 minutes à 0°C. En ajoutant 100 ml d'éther, on a fait précipiter le sel d'acide trifluoracétique de l'acide libre. On l'a mis en suspension dans 10 ml d'eau et on a ajusté le pH à 6,0. Après filtration, on a fait passer le filtrat dans une colonne de copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, en utilisant l'eau comme éluant. Rendement : 0,48 g.

Une seconde chromatographie dans une colonne de Merck Lobar C, en utilisant l'eau comme éluant, a donné 0,17 g du composé du titre.

Exemple 19

Sel monopotassique du [3S(Z)]-2-amino-N-[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-

α-(méthoxyimino)-4-thiazoleacétamide

A une suspension de 0,6 g (0,003 mole) d'acide (Z)-2-amino-α-(méthoxyimino)-4-thiazoleacétique, on a ajouté, à la température ambiante, 2,14 ml (0,009 mole) de tributylamine. On a refroidi la suspension à - 30°C, température à laquelle on a ajouté 0,66 ml (0,003 mole) de chlorophosphate de diphényle. On a agité le mélange réactionnel à - 30°C pendant une heure (mélange A).

A une suspension de 1,62 g (0,003 mole) de (3S)-3-amino-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide dans 20 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté, à la température ambiante, 2,6 ml de bis-triméthylsilylacétamide pour former une solution brunâtre limpide, que l'on a agitée pendant une heure à la température ambiante, puis que l'on a refroidie à 0°C (solution B).

On a ajouté goutte à goutte la solution B, en agitant, au mélange A, en maintenant la température à - 30°C (10 minutes environ). On a agité le mélange à - 10°C pendant une heure et à 0°C pendant encore 1 heure et demie, puis on l'a fait évaporer sous vide. On a dissous le sirop restant dans 50 ml d'acétone. A la solution on a ajouté 6 ml d'éthylhexanoate de potassium 1 M pour faire précipiter 3,0 g de produit brut. L'addition d'éther au filtrat a fourni 0,2 g supplémentaire de produit brut. Par chromatographie du produit brut sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, on a obtenu 1,85 g du composé du titre.

Exemple 20

Acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque

On a dissous du sel disodique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-

amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque (2,2 g ; voir l'exemple 1) dans 20 ml d'un mélange 1:1 d'acétone et d'eau, et on a ajusté le pH à 2 avec de l'acide chlorhydrique 2 N. Par chromatographie sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, on a obtenu 0,7 g du composé du titre.

Exemple 21

Sel monosodique du [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-N-hydroxy-2-méthylpropanamide

On a mis en suspension 4,72 g d'acide (Z)-2-amino-α-[[1,1-diméthyl-2-oxo-2-[(triphénylméthoxy)amino]éthoxy]-imino]-4-thiazoleacétique dans 65 ml d'acétonitrile et, à - 30°C, on a ajouté 3,72 ml de triéthylamine. Après avoir agité pendant 10 minutes, on a versé goutte à goutte 1,97 ml de chlorophosphate de diphényle. On a ensuite continué l'agitation pendant 90 minutes (solution A).

On a mis en suspension dans 70 ml d'acétonitrile 8,9 ml de (3S)-3-amino-N-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidinecarboxamide, et on a ajouté 7,7 ml de bis-triméthylsilylacétamide. On a obtenu une solution limpide après avoir agité pendant 1 heure à - 10°C et pendant 1 heure et demie à 0°C. On a fait évaporer sous vide le solvant et l'ester triméthylsilylique d'acide trifluoracétique formé, et on a dissous l'huile restante dans 70 ml d'acétate d'éthyle (solution B).

On a ensuite versé goutte à goutte la solution A dans la solution B agitée, à - 20°C en 30 minutes. On a parachevé la réaction en agitant continuellement à - 10°C pendant 1 heure et demie et à 0°C pendant 1 heure.

On a ensuite chassé les solvants par distillation sous vide et on a agité le résidu huileux avec 300 ml d'eau glacée, dont on avait ajusté le pH à 4,0 avec de l'acide phosphorique à 10 %. On a ensuite séparé par filtration le

solide formé, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché sous vide pendant une nuit. Rendement : 9 g de produit brut.

On a agité 4,5 g de ce produit brut avec 45 ml d'acide formique à 98 % et 4,5 ml de dichlorométhane, à 0°C pendant 1 heure. On a obtenu 2,3 g du composé du titre par précipitation avec de l'éther diéthylique.

Exemple 22

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 2-[[(Phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-imidazolidinone

On a dissous de la 1-amino-2-imidazolidinone (26 g, 0,257 mole) dans 200 ml d'eau. On a extrait la solution avec 200 ml d'acétate d'éthyle, et on a versé goutte 43,8 g (0,257 mole) d'ester benzylique d'acide chloroformique dans le mélange, en agitant, tout en maintenant le pH entre 8,5 et 9 par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après avoir agité pendant une nuit à la température ambiante, on a séparé par filtration le composé du titre, on l'a lavé d'abord avec de l'eau puis avec de l'acétate d'éthyle. Rendement : 46,7 g, point de fusion 140-144°C.

B) 1-[[(Phénylméthoxy)carbonyl]amino]-3-(chlorocarbonyl)-2-imidazolidinone

A une suspension de 69,9 g (0,297 mole) de 2-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-imidazolidinone dans 1 l de dichlorométhane, on a ajouté une solution de 35 g de phosgène dans 200 ml de dichlorométhane. On a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante pour former une solution limpide. On a chassé le solvant sous vide et on a trituré le sirop restant avec de l'éther. Rendement : 76,0 g, point de fusion 102-105°C.

C) 2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]hydrazide de l'acide 3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino[-2-oxo-1-imidazolidine-carboxylique

On a ajouté de la 1-[[(phénylméthoxy)carbonyl]-

amino]-3-(chlorocarbonyl)-2-imidazolidinone (76 g, 0,255 mole), à la température ambiante, à 1,5 l d'acétate d'éthyle. Après avoir refroidi à 0-5°C, on a versé goutte à goutte, en 30 minutes, une solution de 39,6 g (0,9 mole) de N-(t-butoxycarbonyl)hydrazide et de 41,8 ml (0,3 mole) de triéthylamine dans 150 ml d'acétate d'éthyle. On a agité le mélange pendant une nuit. On a séparé le précipité par filtration, on l'a séché, on l'a agité avec 800 ml d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine, on l'a filtré, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché. Rendement : 71,2 g, point de fusion 195-198°C.

D) Ester 1,1-diméthyléthylique de l'acide 2-[[3-[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]hydrazine-carboxylique

On a dissous du 2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]-hydrazide d'acide 3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinecarboxylique (31,5 g, 0,08 mole) dans 400 ml de diméthylformamide, on a ajouté 16 g de palladium à 10 % sur charbon, et on a fait passer de l'hydrogène dans le mélange réactionnel agité. Au bout d'une heure, on a séparé le catalyseur par filtration. Au filtrat on a ajouté 19,62 g (0,08 mole) d'acide O-benzylcoménamique, 0,48 g de diméthyl-aminopyridine et 0,64 g de N-hydroxybenzotriazole. On a agité le mélange pendant 1 heure à la température ambiante. On a ajouté une solution de 18,13 g (0,088 mole) de dicyclohexylcarbodiimide, à la température ambiante, et on a agité le mélange pendant une nuit. On a séparé par filtration le précipité de dicyclohexylurée, on a fait évaporer le filtrat sous vide, et on a trituré le résidu avec de l'eau à laquelle on avait ajouté du bicarbonate de sodium pour ajuster le pH à 7,5. On a séparé le précipité par filtration pour obtenir 36 g du composé du titre.

E) Hydrazide de l'acide 3-[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinecarboxylique

On a ajouté 36 g d'ester 1,1-diméthyléthylique

d'acide 2-[[3-[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]-hydrazinecarboxylique, à - 10°C en agitant, à 300 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange à 0°C pendant 1 heure, on a chassé sous vide l'acide trifluoracétique et on a trituré le résidu avec de l'éther pour obtenir 41 g du trifluoracétate du composé du titre. On a mis ce trifluoracétate en suspension dans de l'eau, en refroidissant, et on a ajusté le pH à 7 en ajoutant de la soude 2 N. On a séparé le précipité par filtration pour obtenir 21,9 g du composé du titre.

F) Hydrazide de l'acide 3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidine-carboxylique

On a mis en suspension dans 250 ml d'acétonitrile 21,9 g d'hydrazide d'acide 3-[[[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinecarboxylique. A la suspension on a ajouté 75 ml de bis-triméthylsilylacétamide, et on a agité le mélange pour former une solution. A cette solution on a ajouté 10 g de palladium à 10 % sur charbon et on a fait passer de l'hydrogène dans le mélange énergiquement agité. La débenzylation était complète au bout d'une heure. Après filtration, on a ajouté 15 ml de méthanol et 10 gouttes d'acide acétique pour faire précipiter le composé du titre. Rendement : 10,8 g. On a agité ce produit brut avec 150 ml d'éthanol pour obtenir 8,8 g du composé du titre, point de fusion $< 205°C$, décomposition.

G) Ester phénylméthylique de l'acide (S)-[1-[[[[2-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique

A une suspension de 5,9 g (0,02 mole) d'hydrazide d'acide 3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinecarboxylique brut, on a ajouté 14,9 ml (0,08 mole) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)-trifluoracétamide, et on a agité le mélange à 50°C pour former une solution (solution A).

A une suspension de 4,4 g (0,02 mole) de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 160 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 1,76 ml d'isocyanate de chlorosulfonyle à la température ambiante. On a agité le mélange pendant 1 heure (solution B).

On a ajouté la solution A, en refroidissant dans la glace, à la solution B. Après avoir agité pendant 1 heure, on a ajouté 2,8 ml (0,02 mole) de triéthylamine au mélange, que l'on a ensuite agité pendant une nuit à la température ambiante. On a ajouté encore 2,8 ml (0,02 mole) de triéthylamine, puis de l'eau glacée. On a agité soigneusement le mélange pendant une heure et on a séparé les couches. On a acidifié la phase aqueuse à pH 3 et on a isolé le précipité par filtration. Rendement : 5,3 g du composé du titre à l'état brut.

On a dissous ce produit brut dans un mélange d'acétone et d'eau et on a ajusté le pH de la solution à 6,5 en lui ajoutant de la soude 2 N. Après avoir chassé l'acétone sous vide, on a filtré la solution et on l'a lyophilisée pour obtenir 5,5 g du sel de sodium brut du composé du titre. Par chromatographie de ce sel de sodium brut sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, on a obtenu 0,64 g de produit purifié. On a dissous celui-ci dans de l'eau et on l'a acidifié avec de l'acide chlorhydrique 2 N pour faire précipiter le composé du titre. Rendement : 0,5 g.

H) (S)-N-[3-[[2-[[[(3-Amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]-amino]sulfonyl]hydrazino]carbonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide

On a ajouté 0,5 g d'ester phénylméthylique d'acide (S)-[1-[[[[2-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique à un mélange de 0,5 ml de thioanisole et de 2 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante et on l'a fait évaporer sous vide. On a trituré le résidu avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir le

composé du titre avec un rendement quantitatif.

I) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[[1-[[[[2-[[3-[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une solution de 0,35 g (0,0008 mole) d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]-imino]-4-thiazoleacétique dans 10 ml d'acétonitrile, on a ajouté 0,34 ml de triéthylamine. On a refroidi le mélange à - 30°C et on a ajouté 0,17 ml de chlorophosphate de diphényle. On a agité le mélange réactionnel à - 30°C pendant une heure (solution A).

A une suspension de 0,008 mole de (S)-N-[3-[[2-[[[(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]amino]sulfonyl]-hydrazino]carbonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl[-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxamide dans 6 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 0,7 ml de bis-triméthylsilylacétamide (solution B).

On a ajouté la solution B à la solution A à - 30°C. On a agité le mélange à - 10°C pendant 2 heures et à 0°C pendant 1 heure, puis on l'a fait évaporer sous vide. Après traitement du résidu par de l'eau, on a obtenu 0,7 g du composé du titre à l'état brut, point de fusion 155°C, décomposition.

J) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque

A une suspension de 0,7 g (0,00077 mole) d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-[2-amino-4-thiazolyl]-2-[[1-[[[[2-[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-

2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque dans 1 ml d'anisole, on a ajouté 6 ml d'acide trifluoracétique à - 10°C. On a maintenu le mélange à - 10°C pendant une heure. A - 10°C, on a ajouté de l'éther pour faire précipiter le trifluoracétate de l'acide libre du produit de départ, rendement 0,5 g.

On a mis le précipité en suspension dans de l'eau, en refroidissant, et on a ajusté le pH à 5,5 par addition de soude 2 N. Par lyophilisation, on a obtenu 0,55 g de produit brut. On a purifié ce produit brut par chromatographie sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène pour obtenir 0,1 g de composé du titre purifié.

Exemple 23

Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-2-méthylhydrazino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 1-Méthylhydrazide de l'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinecarboxylique

On a mis en suspension 0,15 mole de chlorure de N,O-dibenzylcoménamyle dans 150 ml de dichlorométhane, en refroidissant dans la glace. A la suspension, on a ajouté 26,2 ml (0,5 mole) de méthylhydrazine, puis 150 ml d'acétonitrile. On a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante. On a fait évaporer sous vide la solution trouble et on l'a triturée avec 300 ml d'eau. On a filtré la matière solide obtenue et on l'a séchée pour obtenir 26,3 g de produit brut. Par recristallisation de ce produit brut dans de l'eau, on a obtenu 12,7 g du composé du titre à l'état pur, point de fusion 138-142°C.

B) 1-Méthyl-2-[[[[2-oxo-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-1-azétidinyl]carbonyl]amino]sulfonyl]hydrazide de l'acide (S)-1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinecarboxylique

On a mis en suspension du 1-méthylhydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-

pyridinecarboxylique (1,82 g, 0,005 mole) dans 20 ml d'acétate d'éthyle. A la température ambiante, on a ajouté un total de 1,85 ml (0,01 mole) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)-trifluoracétamide. On a agité le mélange pendant 4 heures à 60°C (suspension A).

On a mis en suspension de la (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone (1,1 g, 0,005 mole) dans 40 ml d'acétate d'éthyle à la température ambiante, et on a ajouté 0,5 ml d'isocyanate de chlorosulfonyle. On a agité le mélange à la température ambiante pendant 1 heure pour former une solution (solution B).

A la solution B, on a ajouté 1,2 ml de triéthylamine (en refroidissant dans la glace), puis 20 ml de dichlorométhane et la suspension A. On a agité la suspension résultante pendant une nuit à la température ambiante. A la solution légèrement trouble, on a ajouté 30 ml de dichlorométhane et 20 ml d'eau et on a agité le mélange pendant 1 heure à la température ambiante.

Le pH de la phase aqueuse était de 6,5-7. On a ajouté 60 ml d'acétate d'éthyle, on a séparé la couche organique et on a lavé deux fois la phase aqueuse avec un mélange 1:3 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On a séché sur sulfate de magnésium l'ensemble des phases organiques et on les a fait évaporer pour obtenir 4,5 g d'un sirop, qui a cristallisé au repos pendant deux jours. Après traitement avec de l'éther, on a obtenu 2,6 g du composé du titre à l'état brut.

C) <u>Trifluoracétate du 2-[[[(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)-carbonyl]amino]sulfonyl]-1-méthylhydrazide de l'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxylique</u>

A une solution de 2 g de 1-méthyl-2-[[[[2-oxo-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-1-azétidinyl]carbonyl]-amino]sulfonyl]hydrazide d'acide (S)-1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinecarboxylique dans 60 ml de diméthylformamide, on a ajouté 1,1 ml d'acide trifluoracétique, puis 1 g de palladium à 10 % sur charbon. Après avoir purgé avec de l'azote, on a fait passer de

l'hydrogène dans la solution pendant 60 minutes en agitant, on a séparé le catalyseur par filtration, on a fait évaporer le filtrat sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther pour obtenir 1,1 g du composé du titre à l'état brut. Rendement : 86,6 %.

D) Ester diphénylméthylique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-2-méthylhydrazino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A une suspension de 0,88 g (0,002 mole) d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]-imino]-4-thiazoleacétique dans 30 ml d'acétonitrile, on a ajouté 0,7 ml (0,005 mole) de triéthylamine, puis, à - 30°C, 0,44 ml (0,002 mole) de chlorophosphate de diphényle. On a agité le mélange à - 30°C pendant 1 heure (solution A).

A une suspension de 1,2 g (0,002 mole) de trifluoracétate de 2-[[[(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]amino]-sulfonyl]-1-méthylhydrazide d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinecarboxylique dans 30 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 2 ml (0,008 mole environ) de bis-triméthylsilyl-acétamide à la température ambiante pour former, au bout de 30 minutes, une solution limpide (solution B).

A - 30°C, on a ajouté goutte à goutte la solution B à la solution A (10 minutes environ). On a maintenu la température à - 10°C pendant une heure et à 0°C pendant encore 1 heure. On a fait évaporer le solvant et on a traité le résidu par de l'eau, pour obtenir, après filtration et séchage, 2,4 g du composé du titre à l'état brut.

E) Sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-2-méthylhydrazino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A - 10°C, on a ajouté 2,4 g d'ester diphénylméthylique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-

carbonyl]-2-méthylhydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque brut à un mélange de 20 ml d'acide trifluoracétique et de 4 ml d'anisole. On a agité le mélange à - 10°C pendant 1 heure et on a fait précipiter le produit de la réaction en ajoutant de l'éther à - 10°C. Rendement : 1,12 g du trifluoracétate brut du composé du titre.

On a transformé ce produit brut en son sel de sodium en ajoutant de la soude 2 N à une suspension dans un mélange d'acétone et d'eau, et en lyophilisant. On a purifié le sel de sodium par chromatographie sur copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, en éluant avec de l'eau. Rendement : 0,25 g.

Exemple 24

Acide (3S)-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) 2-(Hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one

On a traité une suspension de 5-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-4H-pyran-4-one (56,8 g, 0,4 mole) dans 400 ml de méthanol par de la soude (16 g, 0,4 mole) dans 200 ml de méthanol tiède, puis par 50,6 g (46 ml, 0,4 mole) de chlorure de benzyle. On a chauffé le mélange au reflux pendant 3,5 heures, on a refroidi, et on a versé dans 1 l d'eau. On a filtré le solide résultant et on l'a lavé avec environ 1,5 l d'eau, 200 ml d'éthanol et 400 ml d'hexane. Après séchage sous vide poussé, le poids du produit était de 55,7 g.

B) 1,4-Dihydro-2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4-pyridinone

On a chauffé au reflux pendant une nuit un mélange de 2-hydroxyméthyl-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one (9,65 g, 41,59 mmoles), de 95 ml d'ammoniaque concentrée et de 20 ml d'éthanol. On a ajouté encore 75 ml d'ammoniaque, on a chauffé le mélange au reflux pendant 2 heures, puis on a refroidi. On a filtré le solide brun résultant et on l'a lavé avec de l'eau jusqu'à ce que les eaux de lavage soient

neutres. On a mis le produit brut en suspension dans de l'éthanol, on l'a filtré, on l'a lavé avec de l'éthanol et de l'hexane et on l'a séché sous vide. Le rendement du composé du titre était de 7,61 g.

C) Chlorhydrate de la 1-(chlorométhyl)-1,4-dihydro-5-phénylméthoxy)-4-pyridinone

On a refroidi à 0°C sous argon une suspension de 1,4-dihydro-2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4-pyridinone (3 g, 12,99 mmoles) dans 15 ml de chloroforme, et on a traité par du chlorure de thionyle (6,1 ml, 83,62 mmoles). Au bout de plusieurs minutes, on a obtenu une solution homogène. Après encore 5 minutes d'agitation, un solide de couleur crème a précipité. On a retiré le bain de refroidissement et on a chauffé le mélange au reflux pendant 45 minutes. On a refroidi le mélange à 0°C et on a filtré le produit blanc en suspension, on l'a lavé avec du chloroforme et de l'hexane et on l'a séché sous vide. Le rendement du composé du titre était de 3,65 g.

D) 2-(Azidométhyl)-1,4-dihydro-5-(phénoxyméthyl)-4-pyridinone

On a agité à la température ambiante sous argon pendant 3,5 jours un mélange de chlorhydrate de 1-(chloro-méthyl)-1,4-dihydro-5-(phénylméthoxy)-4-pyridinone (3,59 g, 12,54 mmoles), d'azoture de sodium (4,08 g, 62,7 mmoles) et de diisopropyléthylamine (2,19 ml, 12,54 mmoles) dans 70 ml de diméthylformamide. On a ajouté encore 4,08 g d'azoture de sodium et on a chauffé le mélange à 45-50°C pendant 2 heures. Après avoir refroidi, on a versé le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau, ce qui a donné un solide blanc insoluble. On a abaissé le pH du liquide surnageant de 8,5 à 7,5 avec de l'acide chlorhydrique dilué, et on a filtré le solide blanc. Après l'avoir lavé avec de l'eau, de l'acétone, et de l'hexane, on a séché le solide sous vide. Le rendement du composé du titre était de 2,81 g.

E) 2-(Aminométhyl)-4-oxo-5-(phénylméthoxy)pyridine

On a agité pendant 6 heures à la température ambiante, sous une atmosphère d'hydrogène, une suspension de

2-(azidométhyl)-1,4-dihydro-5-(phénoxyméthyl)-4-pyridinone (2,030 g, 7,93 mmoles) et de 200 mg d'oxyde de platine dans 100 ml de diméthylformamide. On a séparé le catalyseur par filtration et on a concentré la solution sous vide pour obtenir 1,5 g du composé du titre sous la forme d'une poudre grise.

F) (3S)-1-[[[[[1,4-Dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]azétidine

A une suspension agitée de 2-(aminométhyl)-4-oxo-5-(phénylméthoxy)pyridine (2,330 g, 10,13 mmoles) dans 60 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté du N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide (3,76 ml, 20,26 mmoles). On a agité la solution résultante pendant 30 minutes à la température ambiante, puis on l'a refroidie à 0°C. Parallèlement, à une suspension agitée de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone (2,228 g, 10,13 mmoles) dans 60 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté de l'isocyanate de chlorosulfonyle (882 µl, 10,13 mmoles). On a agité la solution résultante pendant 30 minutes à la température ambiante, puis on l'a refroidie à 0°C et on l'a traitée par de la triéthylamine (4,23 ml, 30,39 mmoles), puis par la solution de 2-(aminométhyl)-4-oxo-5-(phénylméthoxy)pyridine silylée décrite ci-dessus. On a agité le mélange pendant deux jours à la température ambiante.

On a concentré le mélange sous vide, on a dissous le résidu dans un mélange 40-60 d'acétonitrile et d'eau, et on a abaissé le pH à 2,9, et une huile épaisse s'est alors séparée. Par refroidissement à 5°C, l'huile s'est solidifiée. On a séparé le solide, on l'a lavé quatre fois avec de l'eau, et on l'a séché sous vide pour obtenir 3,4 g du composé du titre à l'état brut. On a dissous ce produit brut dans un volume minimal de diméthylformamide et on l'a chargé dans une colonne de 1 l de copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène. On a élué la colonne avec un gradient progressif d'acétone et d'eau. Le produit voulu était élué par un mélange contenant environ 65 % d'acétone. On a

rassemblé les fractions intéressantes et on les a lyophilisées pour obtenir 2,69 g du composé du titre.

G) Ester diphénylméthylique de l'acide (3S)-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque

On a agité sous une atmosphère d'hydrogène de la (3S)-1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-[[(phénylméthoxy)-carbonyl]amino]azétidine (912 mg, 1,64 mmole), de l'acide p-toluènesulfonique monohydraté (625 mg, 3,28 mmoles) et 190 mg de palladium à 10 % sur charbon, dans 16 ml de diméthyl-formamide, jusqu'à ce que 3,28 mmoles (73 ml) d'hydrogène aient été consommées (3 heures environ).

A une solution agitée d'acide (Z)-2-amino-α-[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazole-acétique (846 mg, 1,804 mmole) dans 16 ml de diméthyl-formamide à - 20°C, on a ajouté du chlorophosphate de diphényle (374 µl, 1,804 mmole), puis de la triéthylamine (450 µl, 3,28 mmoles). On a agité la solution pendant une heure à - 20°C, après quoi on a ajouté le mélange décrit ci-dessus de composé hydrogénolysé. On a ensuite ajouté de la triéthylamine (921 µl, 6,6 mmoles). On a agité le mélange résultant à - 20°C pendant une heure, puis à 5°C pendant une nuit. On a séparé le catalyseur par filtration, on a chassé les matières volatiles sous vide et on a dissous l'huile résultante dans un volume minimal d'acétone et d'eau (75-25) (pH 5,2), et on a ajouté la solution goutte à goutte à une suspension agitée de 20 ml de Dowex 50x2-400 (K^+) dans un mélange 35-65 d'acétone et d'eau. Au bout de 40 minutes, on a filtré le mélange et on a lyophilisé le filtrat pour obtenir 2,1 g de solide. On a dissous ce solide dans une quantité minimale d'un mélange 40-60 d'acétonitrile et d'eau (pH 5,6) et on a fait passer la solution dans une colonne de 800 ml de copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, en éluant avec un gradient progressif d'acétonitrile et

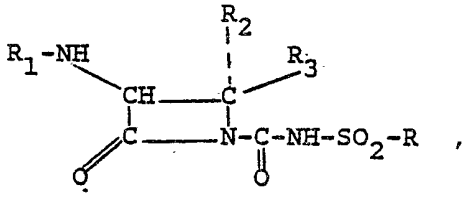
d'eau. Le produit voulu était élué par un mélange contenant environ 30 % d'acétonitrile. On a rassemblé les fractions intéressantes et on les a lyophilisées pour obtenir le composé du titre.

H) Acide (3S)-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a agité goutte à goutte 4,7 ml d'acide trifluoracétique à une suspension agitée d'ester diphénylméthylique d'acide (3S)-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino[-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque (131 mg, 0,113 mmole) dans 3 ml de dichlorométhane et 0,3 ml d'anisole à 0°C. Après avoir agité pendant 45 minutes à 5°C, on a ajouté 2 ml de toluène et on a chassé les matières volatiles sous vide. On a lavé l'huile résultante avec trois fois 4 ml d'hexane et on l'a triturée avec 10 ml d'éther jusqu'à obtenir un solide. On a lavé ce solide une fois avec 10 ml d'éther et on l'a séché sous vide. On a répété la réaction et l'élaboration précédentes sur 0,166 mmole d'ester diphénylméthylique d'acide (3S)-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque. On a rassemblé les solides bruts, on les a dissous dans 2 ml d'un mélange 40-60 d'acétonitrile et d'eau (pH 2,5) et on a chromatographié la solution dans une colonne de 200 ml de copolymère macroréticulaire de styrène et de divinylbenzène, en utilisant un gradient d'acétonitrile et d'eau. Le produit voulu était élué par un mélange 20-80 d'acétonitrile et d'eau. On a rassemblé les fractions intéressantes et on les a lyophilisées pour obtenir 103 mg du composé du titre sous la forme d'un solide blanc, point de fusion 180°C, décomposition.

REVENDICATIONS

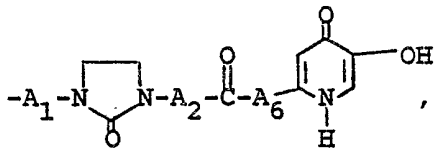
1. Composé de formule

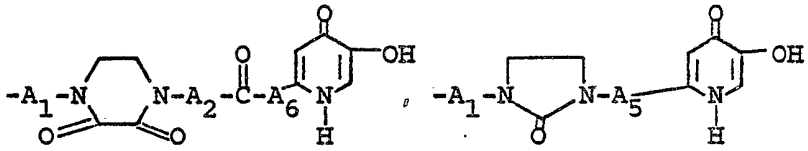


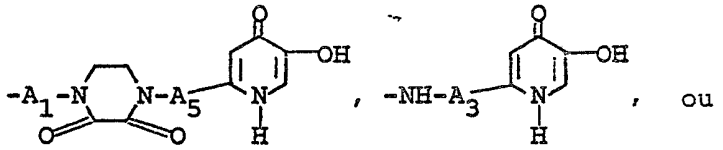
éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable,

formule dans laquelle

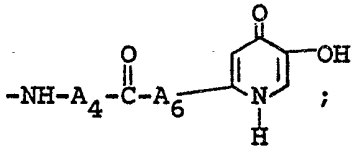
R est







ou



R_1 est un radical acyle dérivant d'un acide carboxylique ;

R_2 et R_3 sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, ou phényle éventuellement substitué, ou un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons, ou bien l'un de R_2 et R_3 est un atome d'hydrogène et l'autre est un radical azide, halométhyle, dihalométhyle, trihalométhyle, alcoxycarbonyle, 2-phényléthényle, 2-phényléthynyle, carboxyle,

$-CH_2X_1$, $-S-X_2$, $-O-X_2$, $-O-\overset{X_3}{\underset{X_5}{C}}-X_4$, $-S-\overset{X_3}{\underset{X_5}{C}}-X_4$ ou $-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$;

X_1 est un radical azide, amine, hydroxy, carboxyle, alcoxycarbonyle, alcanoylamine, phénylcarbonylamine, (phényl substitué)carbonylamine, alkylsulfonyloxy, phénylsulfonyloxy, (phényl substitué)sulfonyloxy, phényle éventuellement substitué, cyano, $-A-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NX_6X_7$, $-S-X_2$, ou $-O-X_2$;

X_2 est un radical alkyle éventuellement substitué, phényle éventuellement substitué, phénylalkyle, (phényl substitué)alkyle, alcanoyle, phénylalcanoyle, (phényl substitué)alcanoyle, phénylcarbonyle, (phényl substitué)-carbonyle, ou hétéroarylcarbonyle ;

l'un de X_3 et X_4 est un atome d'hydrogène et l'autre est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien X_3 et X_4 forment, avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, un radical cycloalkyle ;

X_5 est un radical formyle, alcanoyle, phényl-carbonyle, (phényl substitué)carbonyle, phénylalkylcarbonyle, (phényl substitué)alkylcarbonyle, carboxyle, alcoxycarbonyle, aminocarbonyle, (amino substitué)carbonyle, ou cyano ;

X_6 et X_7 sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle, ou un radical phényle éventuellement substitué, ou bien X_6 est un atome d'hydrogène et X_7 est un radical amine éventuellement substitué, alcanoylamine ou alcoxy, ou encore X_6 et X_7 forment, avec l'atome d'azote auquel ils sont fixés, un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons ;

A est $-CH=CH-$, $-(CH_2)_m-$, $-(CH_2)_m-O-$, $-(CH_2)_m-NH-$ ou $-CH_2-S-CH_2-$;

m est égal à 0, 1 ou 2 ;

A_1 est une liaison simple ou un radical de formule

$-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$, $-NH-$ ou $-NH-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-$;

A_2 est une liaison simple ou un radical de formule

$-NH-$, $-CH_2-CH_2-NH-$, ou $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$;

A_3 est $-(CH_2)_p-$, $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-$, $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-$, ou $-CH_2-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-CH_2-$;

A_4 est $-NH-$, $-(CH_2)_p-$, $-(CH_2)_y-NH-$, $-NH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$, $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-NH-$, ou $-N-$ (avec CH_2X) ;

A_5 est une liaison simple ou un radical de formule

$-CH_2-$, $-NH-CH_2-$, $-N=CH-$, ou $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-NH-(CH_2)_q-$;

A_6 est une liaison simple ou un radical de formule $-CH=CH-$ ou $-(CH_2)_t-$;

p est égal à 0 ou 1 ;

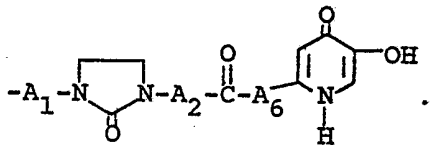
y est égal à 2, 3 ou 4 ;

q est égal à 0 ou 1 ;

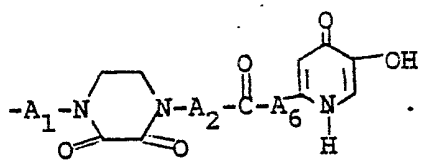
t est égal à 1, 2, 3 ou 4 ; et

X est un atome d'hydrogène ou un groupement carboxyle ou carbamoyle.

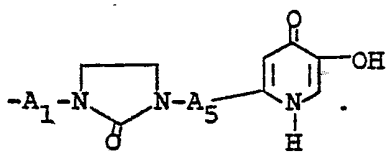
2. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est



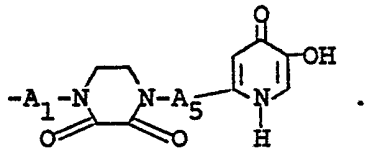
3. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est



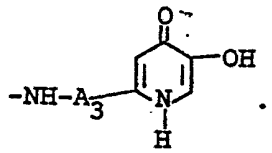
4. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est



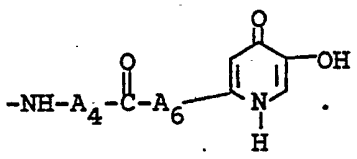
5. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est



6. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est



7. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R est



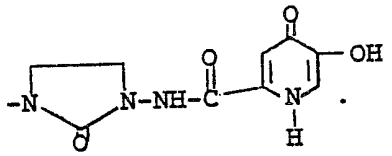
8. Composé selon la revendication 2, dans la formule duquel A_1 est une liaison simple.

9. Composé selon la revendication 2, dans la

formule duquel A_2 est -NH-.

10. Composé selon la revendication 2, dans la formule duquel A_6 est une liaison simple.

11. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R_1 est



12. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R_2 et R_3 sont tous deux l'hydrogène.

13. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R_1 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R_g}{\overset{|}{C}}=N-O-R_i$ et R_g est un radical 2-amino-4-thiazolyle et R_i est un radical méthyle, éthyle, carboxyméthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 1-carboxy-1-éthyle ou $-\overset{CH_2-(CH_2)_s}{\overset{|}{C}}-COOH$, où s est égal à 1, 2 ou 3.

14. Composé selon la revendication 1, dans la formule duquel R_1 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R_g}{\overset{|}{C}}=N-O-R_i$, R_g est un radical 2-amino-4-thiazolyle et R_i est un radical carboxyméthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 1-carboxy-1-éthyle, ou $-\overset{CH_2-(CH_2)_s}{\overset{|}{C}}-COOH$, où s est égal à 1, 2 ou 3.

15. Composé selon la revendication 2, dans la formule duquel R_1 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R_g}{\overset{|}{C}}=N-O-R_i$, R_g est un radical 2-amino-4-thiazolyle et R_i est un radical méthyle, éthyle, carboxyméthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 1-carboxy-1-éthyle ou $-\overset{CH_2-(CH_2)_s}{\overset{|}{C}}-COOH$, où s est égal à 1, 2 ou 3.

16. Composé selon la revendication 2, dans la

formule duquel R_1 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{R_g}{\overset{|}{C}}=N-O-R_i$, R_g est un radical 2-amino-4-thiazolyle et R_i est un radical carboxyméthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 1-carboxy-1-éthyle ou $-\overset{CH_2-(CH_2)_s}{\overset{|}{C}}-COOH$, où s est égal à 1, 2 ou 3.

17. Composé selon la revendication 11, dans la formule duquel R_1 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{R_g}{\overset{|}{C}}=N-O-R_i$, R_g est un radical 2-amino-4-thiazolyle et R_i est un radical méthyle, éthyle, carboxyméthyle, 1-carboxy-1-méthyléthyle, 1-carboxy-1-éthyle ou $-\overset{CH_2-(CH_2)_s}{\overset{|}{C}}-COOH$, où s est égal à 1, 2 ou 3.

18. Composé selon la revendication 11, dans la formule duquel R_1 est $-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{R_g}{\overset{|}{C}}=N-O-R_i$, R_g est un radical 2-amino 4-thiazolyle et R_i est un radical carboxyméthyle ou 1-carboxy-1-méthyléthyle.

19. Composé selon la revendication 11, dans la formule duquel R_2 et R_3 sont tous deux l'hydrogène.

20. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

21. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

22. Composé selon la revendication 1, qui est

l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidizolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-acétique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

23. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

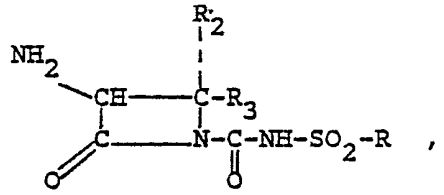
24. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-hydrazino]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propanoïque, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

25. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [3S-[3α(Z),4β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthyl-propionique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

26. Composé selon la revendication 1, qui est l'acide [3S(Z)]-1-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]cyclopentane-carboxylique, ou un sel pharmaceutiquement acceptable de cet acide.

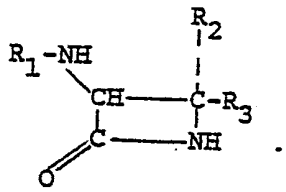
27. Procédé de préparation des composés selon les revendications 1 à 26, caractérisé en ce que

(1) on acyle un composé de formule



avec un radical acyle R_1 dérivant d'un acide carboxylique, ou

(2) on introduit un groupement activateur $-CO-NH-SO_2R$ dans un composé de formule



28. Composition à action thérapeutique, caractérisée en ce que son principe actif est un composé selon la revendication 1.