

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 80 10706

Se référant : au brevet d'invention n° 80 03057 du 12 février 1980

(54)

Nouveaux thiolesters, leur préparation et leur utilisation en synthèse.

(51)

Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 277/38, 417/12 // 501/24.

(22)

Date de dépôt 13 mai 1980.

(33) (32) (31)

Priorité revendiquée :

(41)

Date de la mise à la disposition du
public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 47 du 20-11-1981.

(71)

Déposant : RHONE-POULENC INDUSTRIES, société anonyme, résidant en France.

(72)

Invention de : Daniel Farge, Pierre Le Roy, Claude Moutonnier et Jean-François Peyronnel.

(73)

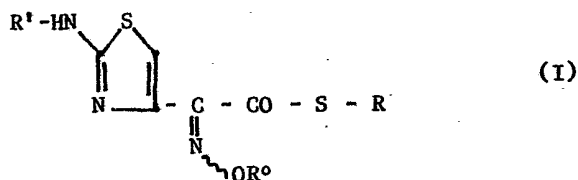
Titulaire : *Idem* (71)

(74)

Mandataire :

Certificat(s) d'addition antérieur(s) :

Dans le brevet principal ont été décrits de nouveaux thiolesters de formule générale :



leurs sels lorsqu'ils existent, leur préparation et leur utilisation.

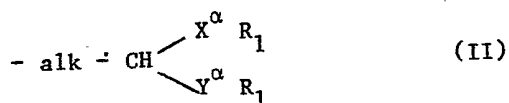
Dans la formule générale (I),

- 5 le symbole R° représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou un radical protecteur,
- le symbole R est choisi parmi les significations suivantes :
 - 1) alcoyle, L-amino-2 carboxy-2 éthyle dont la fonction amine est protégée et dont la fonction acide est libre ou protégée, ou phényle
 - 10 2) thiadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un radical alcoyle, trifluorométhyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfonyl, (hydroxy, hydroxyalcoyle, carboxy ou carboxyalcoyle qui peuvent être protégés), (amino, alcoylamino, aminoalcoyle ou alcoylaminoalcoyle protégés), dialcoylamino, dialcoylaminoalcoyle, acylamino, acylamino-
 - 15 alcoyle,
 - thiadiazol-1,2,4 yl-5 (substitué par un radical alcoyle ou alcoyloxy)
 - 3) triazol-1,2,3 yl-5, triazol-1,3,4 yl-5, ou alcoyl-1 alcoyloxy-carbonyl-3 triazol-1,2,4 yl-5,
 - 4) tétrazolyl-5 non substitué ou substitué en position -1 par un
 - 20 radical alcoyle, alcoyloxyalcoyle, phényle, sulfoalcoyle, (hydroxy-alcoyle dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone ou carboxyalcoyle qui peuvent être protégés), (aminoalcoyle ou alcoyl-aminoalcoyle protégés), dialcoylaminoalcoyle, sulfamoylaminoalcoyle ou acylaminoalcoyle,
 - 25 5) pyridyl-2, pyridyl-3 ou pyridyl-4 éventuellement N-oxydés,
 - 6) pyridazinyl-3 substitué en position -6 (par un radical alcoyle, méthoxy, amino protégé ou acylamino) et éventuellement N-oxydé ou tétrazolo[4,5-b] pyridazinyl-6,

7) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4

par un radical d'un premier groupe qui comprend : alcoyle, alcoyloxy-alcoyle, alcoylthioalcoyle, phénylalcoyle, allyle ou carbamoylalcoyle ou

- 5 par un radical d'un second groupe qui comprend hydroxyalcoyle qui peut être protégé, acylaminoalcoyle, carbamoyloxyalcoyle, alcoylsulfinyl-alcoyle, alcoylsulfonylalcoyle ou acyloxyalcoyle (dont la partie acyle est éventuellement substituée par un radical amino ou alcoylamino protégés ou par un radical dialcoylamino), les parties alcoyles, liées
- 10 à la triazine, des radicaux de ce second groupe contenant 2 à 4 atomes de carbone, ou encore
- par un radical de formule générale



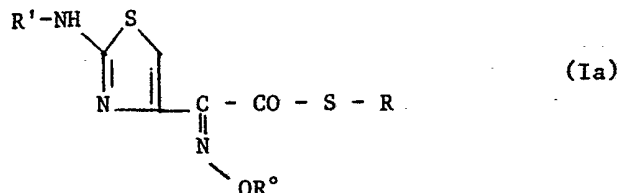
- dans laquelle alk est un radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes de
- 15 carbone, X^{α} et Y^{α} sont identiques et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre et R_1 représente un radical alcoyle, ou bien X^{α} et Y^{α} sont identiques ou différents et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre et les radicaux R_1 forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone,

- 20 et le symbole R' représente un atome d'hydrogène ou un radical protecteur choisi parmi t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle ou chloracétyle.

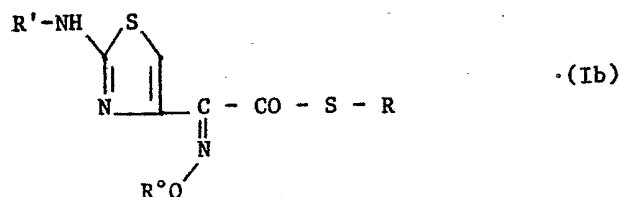
- Sauf mention spéciale, les portions ou radicaux alcoyles
- 25 ou acyles cités ci-avant ou ci-après sont droits ou ramifiés et contiennent de 1 à 4 atomes de carbone.

Le groupement $-\text{OR}^{\circ}$ des produits selon le brevet principal peut se trouver dans l'une des positions syn ou anti, et ces isomères et leurs mélanges entrent dans le cadre de l'invention décrite.

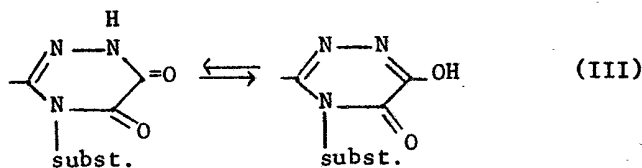
La forme syn peut être représentée par la formule générale :



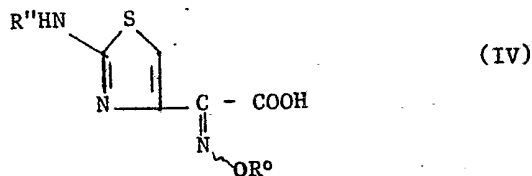
La forme anti peut être représentée par la formule générale :



- 5 Lorsque le radical R est un radical triazinyle tel que défini ci-avant, il peut être représenté par les 2 formes tautomères



- I/- Selon le brevet principal, les produits de formule générale (I) dans laquelle R est défini comme précédemment (à l'exception de représenter un radical acyloxyalcoyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 dont la partie acyle est éventuellement substituée comme décrit précédemment) peuvent être préparés par action d'un acide ou d'un dérivé réactif d'un acide de formule générale



- 15 [dans laquelle R° représente un radical alcoyle ou un radical protecteur et dans laquelle R'' est défini comme R' à l'exception de représenter l'atome d'hydrogène ou, lorsque le dérivé réactif est le chlorure d'acide, R'' représente un atome d'hydrogène] sur un thiol de formule générale

R - SH

(V)

(dans laquelle R est défini comme ci-dessus) ou sur un de ses sels alcalins ou alcalinoterreux, suivie de l'élimination du radical R'

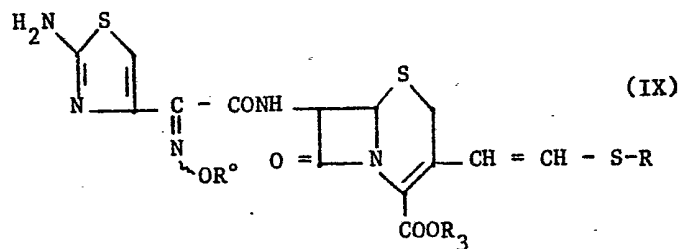
- protecteur du radical amino lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel R' est un atome d'hydrogène, et éventuellement des autres radicaux protecteurs.

Il est entendu que l'acide de formule générale (IV) de forme syn, anti ou leurs mélanges, conduit respectivement aux produits de formule générale (I) de forme syn ou anti ou à leurs mélanges.

- 10 II/- Selon le brevet principal les thiolesters de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 par un radical carbamoyl-oxyalcoyle ou acyloxyalcoyle (dont la partie acyle est éventuellement substituée par un radical amino ou alcoylamino protégés ou dialcoyl-amino) et dont la partie alcoyle liée à la triazine contient 2 à 4
- 15 atomes de carbone, peuvent être préparés à partir d'un thiolester de formule générale (I) dans laquelle R est dioxo-5,6 hydroxyalcoyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone et dans laquelle le radical R' et le radical
- 20 R° sont autres que l'atome d'hydrogène, par toute méthode connue pour obtenir un carbamate ou un ester à partir d'un alcool sans toucher au reste de la molécule.

Les produits de formule générale (I) sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de thiovinyl-3 céphalosporines de formule

25 générale:



dans laquelle

le symbole R° représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, le symbole R est choisi parmi les significations suivantes:

- 1) alcoyle, L-amino-2 carboxy-2 éthyle ou phényle
- 2) thiadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un radical
alcoyle, trifluorométhyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfonyl,
hydroxy, hydroxyalcoyle, carboxy, carboxyalcoyle, amino, alcoylamino,
5 aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylamino, dialcoylaminoalcoyle,
acylamino ou acylaminoalcoyle,
thiadiazol-1,2,4 yl-5 (substitué par un radical alcoyle ou alcoyloxy),
3) triazol-1,2,3 yl-5, triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyl-1 alcoyloxy-car-
bonyl-3 triazol-1,2,4 yl-5
- 10 4) tétrazolyl-5 non substitué ou substitué en position -1 par un radical
alcoyle, alcoyloxyalcoyle, phényle, hydroxyalcoyle dont la partie alcoyle
contient 2 à 4 atomes de carbone, carboxyalcoyle, sulfoalcoyle, amino-
alcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, sulfamoylamino-
alcoyle ou acylaminoalcoyle
- 15 5) pyridyl-2, pyridyl-3 ou pyridyl-4 éventuellement N-oxydés,
6) pyridazinyl-3 substitué en position -6 (par un radical alcoyle,
méthoxy, amino ou acylamino) et éventuellement N-oxydé ou
tétrazolo[4,5-b] pyridazinyl-6
7) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en
20 position -4
par un radical d'un premier groupe qui comprend : alcoyle, alcoyloxy-
alcoyle, alcoylthioalcoyle, phénylalcoyle, allyle, formylalcoyle ou
carbamoyle ou
par un radical d'un second groupe qui comprend hydroxyalcoyle, acyl-
25 aminoalcoyle, carbamoyloxyalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle, alcoyl-
sulfonylalcoyle ou acyloxyalcoyle (dont la partie acyle est éventuel-
lement substituée par un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino),
les parties alcoyles, liées à la triazine, des radicaux de ce second
groupe contenant 2 à 4 atomes de carbone, ou encore
30 par un radical de formule générale (II) tel que défini ci-avant,
et le symbole R_3 représente un atome d'hydrogène ou un radical facile-
ment éliminable par voie enzymatique de formule générale

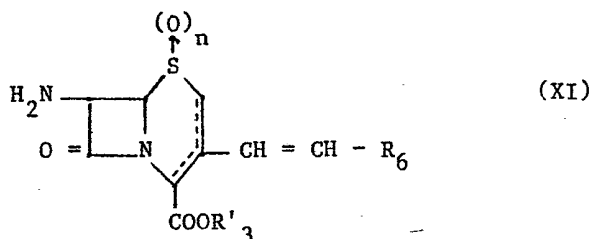


dans laquelle R_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et R_5 représente un radical alcoyle ou le radical cyclohexyle.

Dans la formule générale (IX) le substituant en position -3 peut se présenter sous forme cis ou trans ou sous forme d'un mélange des formes cis et trans. Dans ce qui suit la stéréoisométrie trans est désignée par E et la stéréoisométrie cis est désignée par Z.

La préparation des produits de formule générale (IX) peut être effectuée de la manière suivante :

on fait agir un produit de formule générale (I) éventuellement à l'état de sel sur une amino-7 céphalosporine (ou le cas échéant sur un mélange des isomères de ce produit) de formule générale

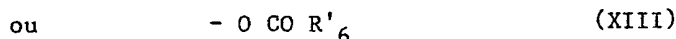


dans laquelle n est 0 ou 1

[lorsque n = 0 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 et lorsque n = 1 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 (selon la nomenclature des Chemical Abstracts)],

le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisométrie E ou Z,

R'_3 représente un atome d'hydrogène, un radical de formule générale (X) ou un radical protecteur facilement éliminable (par exemple méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle) et R_6 représente un radical de formules générales



dans lesquelles R'_6 est un radical alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou phényle substitué (par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro), puis le cas échéant on réduit le sulfoxyde obtenu (lorsque n = 1) et élimine le cas échéant les radicaux protecteurs.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (IX) pour lequel R est dioxo-5,6 formylalcoyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3, on prépare le produit correspondant dans lequel le radical formylalcoyle est protégé à l'état d'acétal [sous forme du radical de formule générale (II)] puis on élimine le groupement protecteur avant, après ou simultanément aux autres groupements protecteurs présents dans la molécule, par toute méthode connue de désacétalisation qui n'altère pas le reste de la molécule.

Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (IX) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des propriétés anti-bactériennes particulièrement intéressantes. Ils manifestent une activité remarquable in vitro et in vivo sur les germes Gram-positifs et Gram-négatifs.

La présente addition concerne de nouveaux thiolesters de formule générale (I), leur préparation et leur utilisation.

Selon la présente addition, les produits de formule générale (I) sont définis comme suit :

α - Le symbole R^o est vinyle ou cyanométhyle, le symbole R est défini comme précédemment dans le brevet principal ou est choisi parmi les significations suivantes :

1) pyrimidinyl-2

2) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3

substitué en position -4, triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par

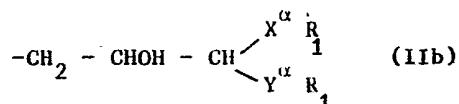
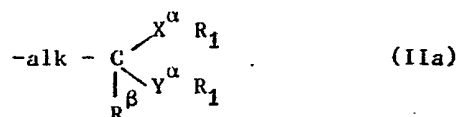
a) un radical alcoyle substitué par alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, acyle, alcoyloxycarbonyle ou thiazolidinyl-2,

b) un radical dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2, formyl-oxy-3 hydroxy-2 propyle, bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2,

c) un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par amino, alcoylamino, dialcoylamino, sulfoamino, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino substitué (par hydroxy, amino, alcoylamino, ou dialcoylamino), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido,

5 dialcoyluréido,

d) un radical répondant à l'une des formules générales



dans lesquelles alk, X^α, Y^α et R₁ sont définis comme dans le brevet principal et R^β représente un radical alcoyle contenant 1 à 3 atomes de carbone.

e) un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone substitué par un radical alcoyloxyimino ou hydroxyimino

15 3) triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par

a) un radical alcoyle non substitué ou substitué par un radical alcoyloxy, alcoylthio, phényle, ou carbamoyle

b) un radical allyle

20 c) un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par hydroxy, carbamoyloxy, acyloxy (dont la partie acyle peut être substituée par un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino) alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle ou acylamino

d) un radical de formule générale (II) telle que définie dans le brevet principal

25 4) dialcoyl-1,4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3; alcoyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3; alcoyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3,

5) alcoyl-1 triazol-1,2,4 yl-5,

6) thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par hydroxyalcoylthio

30 dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone,

7) a) oxadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un radical alcoyle, trifluorométhyle, phényle, aminoalcoylè, alcoyl-aminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle ou acylaminoalcoyle,
b) oxazolyl-2 ou alcoyl-4 oxazolyl-2

5 8) tétrazolyl-5 substitué en position -1 par

a) sulfamoylcoyle

b) un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par carboxyalcoylamino, sulfoamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyl-uréido

10 c) un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone substitué par hydroxyimino ou alcoylhydroxyimino

d) un radical dihydroxy-2,3 propyle; dihydroxy-1,3 propyl-2; formyloxy-3 hydroxy-2 propyle; bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2, ou

15 e) un radical de formule générale (II a) dans laquelle R_{β} est un atome d'hydrogène, ou un radical de formule générale (II b), et le symbole R' est défini comme dans le brevet principal ou représente formyle ou trifluoracétyl, ou bien

β - le symbole R^0 est défini comme dans le brevet principal, et soit

20 le symbole R est défini comme ci-dessus et

le symbole R' est un radical formyle ou trifluoracétyl, soit

le symbole R est défini comme ci-dessus à l'exception des définitions déjà décrites dans le brevet principal, et le symbole R' est défini comme dans le brevet principal ou représente formyle ou trifluoracétyl.

25 Il est entendu que dans la définition ci-dessus, les groupements amino ou alcoylamino qui interviennent dans certains radicaux R sont protégés et les groupements carboxy ou hydroxy peuvent être protégés.

La protection s'effectue par tout groupement habituellement utilisé pour le blocage des amines, des acides carboxyliques ou des

30 alcools et dont la mise en oeuvre n'altère pas le reste de la molécule.

A titre d'exemples,

- les groupements amino et alcoylamino sont protégés par des radicaux tels que t.butoxycarbonyl, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl, trichloracétyl, trityl, benzyl, dibenzyl, benzyloxycarbonyl, p.nitrobenzyloxycarbonyl,

35 p.méthoxybenzyloxycarbonyl, chloracétyl, formyle ou trifluoracétyl;

- les groupements carboxy peuvent être protégés par des radicaux tels que méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydride, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle ;

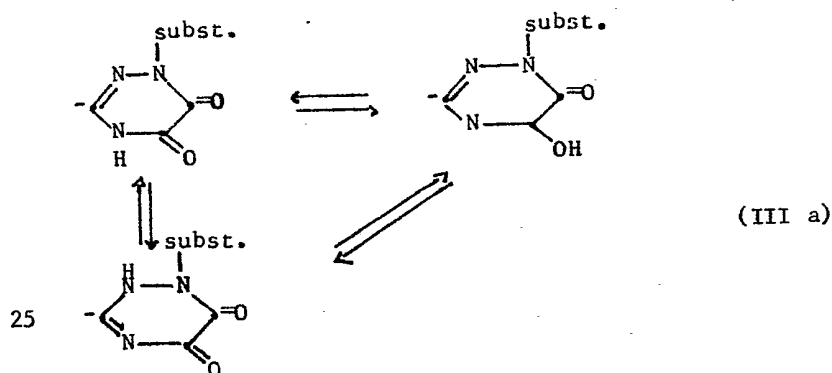
- les groupements hydroxy peuvent être protégés par des radicaux tels que trityle, tétrahydropyrannyle, méthoxy-2 propyl-2, ou bien sous forme d'un radical diméthyl-2,2 dioxolanyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxanyl-5 lorsqu'il s'agit de la protection des radicaux dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2.

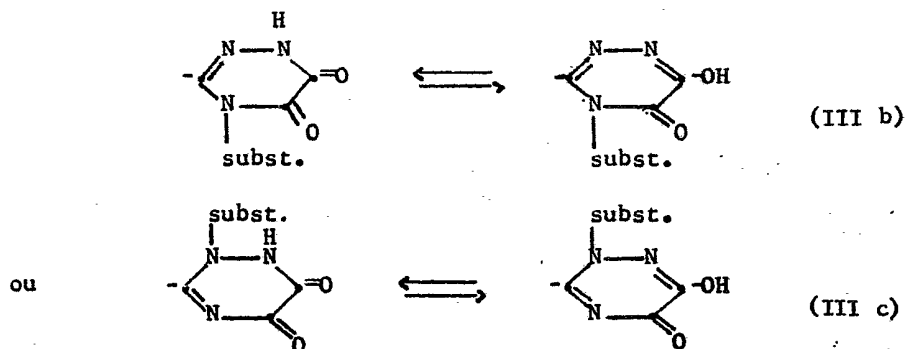
Il est également entendu que (sauf mention spéciale), les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus ou qui seront cités par la suite sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

Par ailleurs, de même que dans le brevet principal, les isomères syn et anti et leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

De même, lorsque le radical R contient un substituant hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyiminoalcoyle, ce groupement peut présenter les isoméries syn et anti, et ces isomères et leurs mélanges entrent aussi dans le cadre de la présente invention.

Lorsque le radical R est un radical tétrahydro-1,4,5,6 triazinyle substitué en position -1 ou -4 ou tétrahydro-1,2,5,6 triazinyle substitué en position -2, il peut être représenté par les formes tautomères :





Parmi les nouvelles significations du radical R ci-dessus, on peut citer notamment :

- 5 pyrimidinyl-2
 dioxo-5,6 méthylcarbamoyleméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 (méthylcarbamoyle-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 éthylcarbamoyleméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- 10 diméthylcarbamoyleméthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 (diméthylcarbamoyle-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 diéthylcarbamoyleméthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 (méthoxycarbonylméthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- 15 dioxo-5,6 (méthoxycarbonyl-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 (éthoxycarbonylméthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- 20 (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4) méthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 (diméthyl-2,2 dioxannyl-5)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-
- 25 1,2,4 yl-3

- (t.butoxycarbonylamino-3 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 (N-méthyl N-t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6
 triazine-1,2,4 yl-3
- 5 dioxo-5,6 (N-méthyl N-t.butoxycarbonylamino-3 propyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6
 triazine-1,2,4 yl-3
 (N-t.butoxycarbonyl N-éthylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
 triazine-1,2,4 yl-3
 (N-t.butoxycarbonyl N-éthylamino-3 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
- 10 triazine-1,2,4 yl-3
 (diméthylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 (diméthylamino-3 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 (diéthylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 (diéthylamino-3 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- 15 dioxo-5,6 (sulfoamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 (méthylsulfonylamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6
 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 (méthylsulfonylamino-3 propyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6
 triazine-1,2,4 yl-3
- 20 dioxo-5,6 (sulfamoylamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 (sulfamoylamino-3 propyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 (glycoloylamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 dioxo-5,6 [(hydroxy-2 propionamido)-2 éthyl]-4 tétrahydro-1,4,5,6
 triazine-1,2,4 yl-3
- 25 dioxo-5,6 [(N-t.butoxycarbonylglycyl) amino-2 éthyl]-4 tétrahydro-1,4,5,6
 triazine-1,2,4 yl-3
 [(L) (N-t.butoxycarbonylalanyl) amino-2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,
 5,6 triazine-1,2,4 yl-3
 [(N-t.butoxycarbonylglycyl) amino-3 propyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
- 30 triazine-1,2,4 yl-3
 [(N-t.butoxycarbonyl N-méthylamino) acétamido-2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétra-
 hydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3

- (diméthylaminoacétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3
- (diéthylaminoacétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3
- 5 dioxo-5,6 (méthoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 (éthoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 (uréido-2 éthyl)-4 triazine-1,2,4 yl-3
- 10 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 (uréido-3 propyl)-4 triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 [(méthyl-3 uréido)-2 éthyl]-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-
1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 [(méthyl-3 uréido)-3 propyl]-4 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3
- 15 dioxo-5,6 [(éthyl-3 uréido)-2 éthyl]-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4
yl-3
- dioxo-5,6
[(diméthyl-3,3 uréido)-2 éthyl]-4/tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- [(diméthyl-3,3 uréido)-3 propyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3
- 20 [(diéthyl-3,3 uréido)-2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3
- (diméthoxy-2,2 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- (diméthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3
- 25 dioxo-5,6 [(dioxolannyl-2)-3 hydroxy-2 propyl]-4 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3
- (diméthoxy-2,2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
- (diméthoxy-3,3 propyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
- carbamoylméthyl-1 triazol-1,3,4 yl-5
- 30 (hydroxy-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
- (carbamoyloxy-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
- (N.t-butoxycarbonylglycyloxy-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
- (acétamido-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5

- méthylcarbamoylméthyl-1 triazol-1,3,4 yl-5
 diméthylcarbamoylméthyl-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthylcarbamoyl-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthoxy-2,2 propyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
- 5 (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4) méthyl-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthyl-2,2 dioxannyl-5)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (N-t.butoxycarbonyl N-méthylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
- 10 (méthylsulfonylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (sulfamoylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (glycoloylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 [(N-t.butoxycarbonylglycyl) amino-2 éthyl]-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (méthoxycarbonylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
- 15 (uréido-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 [(méthyl-3 uréido)-2 éthyl]-1 triazol-1,3,4 yl-5
 [(diméthyl-3,3 uréido)-2 éthyl]-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 (hydroxy-2 éthyl)-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
- 20 carbamoylméthyl-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
 (carbamoyl-2 éthyl)-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
 (acétamido-2 éthyl)-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthoxy-2,2 éthyl)-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthylcarbamoylméthyl)-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
- 25 (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4) méthyl-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthyl-2,2 dioxannyl-5)-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
 [(dioxolannyl-2)-2 hydroxy-2 éthyl]-1 méthoxycarbonyl-2
 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthylamino-2 éthyl)-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
- 30 méthoxycarbonyl-2 (méthylsulfonylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 méthoxycarbonyl-2 (sulfamoylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 méthoxycarbonyl-2 (méthoxycarbonylamino-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 méthoxycarbonyl-2 (uréido-2 éthyl)-1 triazol-1,3,4 yl-5
 méthoxycarbonyl-2 [(méthyl-3 uréido)-2 éthyl]-1 triazol-1,3,4 yl-5
- 35 [(diméthyl-3,3 uréido)-2 éthyl]-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5
 (diméthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)-1 méthoxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5

- diméthyl-1,4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
diéthyl-1,4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
éthyl-1 méthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
éthyl-4 méthyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
5 méthyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
éthyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
méthyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
éthyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
méthyl-4 triazol-1,2,4 yl-5
10 (hydroxy-2 éthylthio)-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
oxadiazol-1,3,4 yl-5
méthyl-2 oxadiazol-1,3,4 yl-5
phényl-2 oxadiazol-1,3,4 yl-5
t.butoxycarbonylaminométhyl-2 oxadiazol-1,3,4 yl-5
15 acétamidométhyl-2 oxadiazol-1,3,4 yl-5
diméthylaminométhyl-2 oxadiazol-1,3,4 yl-5
oxazolyl-2
méthyl-4 oxazolyl-2
sulfamoylméthyl-1 tétrazolyl-5
20 (carboxyméthylamino-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5
(sulfoamino-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5
(uréido-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5
[(méthyl-3 uréido)-2 éthyl]-1 tétrazolyl-5
[(diméthyl-3,3 uréido)-2 éthyl]-1 tétrazolyl-5
25 (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4) méthyl-1 tétrazolyl-5
(diméthyl-2,2 dioxannyl-5)-1 tétrazolyl-5
(diméthoxy-2,2 éthyl)-1 tétrazolyl-5
(diméthoxy-3,3 propyl)-1 tétrazolyl-5
(dioxolannyl-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5

Lorsque R^o est un radical protecteur, il peut être choisi parmi tous les radicaux protecteurs d'oximes, habituellement utilisés, dont la mise en oeuvre n'altère pas le reste de la molécule.

A titre d'exemple il peut représenter un radical trityle, 5 tétrahydropyrannyle ou méthoxy-2 propyle-2.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) [dans laquelle R^o , R et R' sont définis comme dans la présente addition], peuvent être préparés par action d'un acide ou d'un dérivé réactif d'un acide de formule générale (IV) [dans laquelle R^o est défini comme dans la 10 présente addition à l'exception de représenter un atome d'hydrogène, R'' est défini comme R' à l'exception de représenter un atome d'hydrogène (ou lorsque le dérivé réactif est le chlorure d'acide, R'' est défini comme ci-dessus ou représente un atome d'hydrogène)] sur un thiol de formule générale (V) [dans laquelle R est défini comme dans la présente addition] 15 ou sur un de ses sels alcalins ou alcalinoterreux, suivie de l'élimination du radical R'' protecteur du radical amino (lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel R' est un atome d'hydrogène) et éventuellement de l'élimination des autres radicaux protecteurs.

De même que dans le brevet principal, l'acide de formule 20 générale (IV) de forme syn, anti ou leurs mélanges, conduit respectivement aux produits de formule générale (I) de forme syn, anti ou à leurs mélanges.

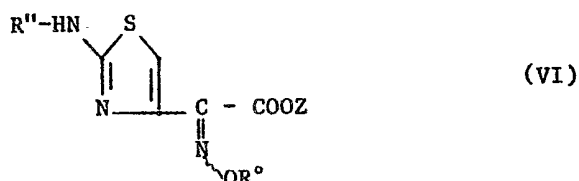
Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) pour lequel R^o est un atome d'hydrogène, la protection de l'oxime peut 25 être effectuée par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. On utilise notamment le groupement trityle.

Par ailleurs, lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) pour lequel R contient un radical carboxy ou sulfo, il est préférable de faire agir un dérivé réactif de l'acide 30 de formule générale (IV) sur le thiol correspondant.

Lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel R contient un radical hydroxy, il est préférable de protéger préalablement ce radical par un groupement trityle.

A/ Lorsque l'on utilise le produit de formule générale (IV) sous forme acide, la condensation s'effectue généralement dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le chlorure de méthylène, le chloroforme ou l'acétate d'éthyle, en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide), le NN'-carbonyldiimidazole ou l'éthoxy-2-éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine, à une température comprise entre -20 et 40°C, puis on élimine éventuellement les groupements protecteurs.

10 B/ Lorsque l'on utilise un dérivé réactif de l'acide de formule générale (IV), il est possible de mettre en oeuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester réactif de formule générale



15 dans laquelle R^o et R'' sont définis comme ci-dessus et Z représente un radical tel que succinimido, benzotriazolyl-1, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido.

C/ Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle R' est un atome d'hydrogène, il est également possible de mettre en oeuvre un halogénure d'acide, par exemple le chlorure d'acide, en faisant réagir le chlorhydrate du chlorure de l'acide de formule générale (IV) sur le thiol, ou sur un de ses sels.

Lorsque l'on met en oeuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un halogénure d'acide (qui peuvent être préparés in situ), on effectue la condensation dans un solvant organique inerte tel qu'un 25 éther (tétrahydrofurane ou dioxane par exemple), un solvant chloré (chloroforme ou chlorure de méthylène par exemple), un amide (diméthylformamide ou diméthylacétamide par exemple) ou une cétone (acétone par exemple), ainsi que des mélanges des solvants ci-dessus, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'un époxyde (par exemple l'oxyde 30 de propylène) ou tel qu'une base organique azotée comme la pyridine,

30 de propylène) ou tel qu'une base organique azotée comme la pyridine,

la N-méthylmorpholine ou une trialkcoylamine (triéthylamine par exemple) ou dans un milieu hydroorganique en présence d'un agent alcalin de condensation tel que le bicarbonate de sodium, et l'on opère à une température comprise entre -40 et +40°C, puis on élimine éventuellement

5 le ou les groupements protecteurs.

Lorsque l'on met en oeuvre un ester réactif de formule générale (VI), on opère généralement en présence d'une trialkcoylamine (par exemple triéthylamine) dans un solvant organique tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 60°C, puis

10 éventuellement on élimine le ou les groupements protecteurs.

A titre d'exemple, la libération des différents radicaux protégés peut être effectuée dans les conditions suivantes :

- lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle R' est hydrogène, on élimine le radical t.butoxycarbonyle

15 protecteur de l'aminothiazole par traitement en milieu acide anhydre.

Dans ce cas on obtient le produit soit à l'état de sel, soit à l'état de solvate avec l'acide employé. De préférence on utilise l'acide trifluoracétique en opérant entre 0 et 20°C. Il est également possible d'éliminer le radical benzyle protecteur de l'aminothiazole par

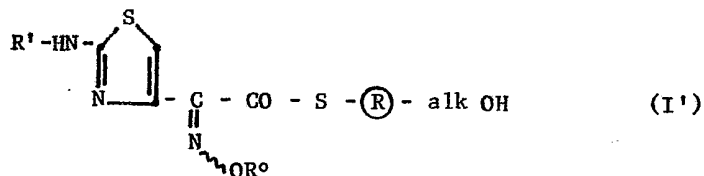
20 hydrogénation catalytique.

-lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle le radical R comprend un groupement hydroxy et/ou dans laquelle R° est un atome d'hydrogène, on élimine le ou les groupements trityle par acidolyse par l'acide trifluoracétique anhydre.

25 L'élimination s'effectue avant, simultanément ou après l'élimination du radical protecteur de l'aminothiazole.

Selon l'addition, les thiolesters de formule générale (I) dans laquelle R° et R' sont définis comme dans la présente addition et R contient un substituant carbamoyloxyalcoyle ou acyloxyalcoyle (dont

30 la partie acyle est éventuellement substituée par un radical amino ou alcoylamino protégés ou dialcoylamino), peuvent également être préparés à partir du thiolester correspondant de formule générale :



(dans laquelle R' et R⁰ sont définis comme ci-dessus à l'exception de représenter des atomes d'hydrogène, et (R)-alkOH représente un radical R substitué par un radical hydroxyalcoyle), par toute méthode connue pour
 5 obtenir un carbamate ou un ester à partir d'un alcool, sans toucher au reste de la molécule.

L'estérification s'effectue à une température comprise entre -50°C et la température de reflux du mélange réactionnel, notamment par condensation de l'anhydride de l'acide (ou d'un autre dérivé réactif,
 10 halogénure par exemple) dans un solvant organique inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne par exemple), un solvant chloré (chlorure de méthylène par exemple), ou un mélange de ces solvants, en présence d'une base azotée comme la pyridine, la diméthylamino-4 pyridine, ou une trialkoylamine (triéthylamine par exemple) ou d'un agent alcalin
 15 de condensation (bicarbonate de sodium par exemple) puis on élimine éventuellement les groupements protecteurs selon les méthodes décrites précédemment.

L'obtention du carbamate s'effectue par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. On opère notamment par action
 20 d'isocyanate de chlorosulfonyl ou de trichloracétyl dans un solvant organique inerte, par exemple le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile, à une température comprise entre -80 et 20°C suivie du traitement par une base (bicarbonate alcalin ou soude par exemple) en milieu aqueux, puis élimination des groupements protecteurs.

25 Les acides de formule générale (IV) dans laquelle R⁰ est hydrogène, alcoyle ou trityle peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet belge 850 662.

Les acides de formule générale (IV) dans laquelle R⁰ est un radical vinyle peuvent être préparés selon la méthode décrite
 30 dans le brevet belge 869 079.

Les acides de formule générale (IV) dans laquelle R⁰ est un radical cyanométhyle peuvent être préparés selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 812 625.

Les acides de formule générale (IV), dans laquelle R^o est un radical protecteur, peuvent être préparés par protection de l'oxime d'un tel acide dans lequel R^o est hydrogène, par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule.

5 Les thiols de formule générale (X) (qui peuvent être mis en oeuvre sous leur forme tautomère), peuvent être préparés par application de l'une des méthodes suivantes selon la signification du radical R :

- lorsque R est un radical pyridyl-3 : selon la méthode décrite par
10 H.M. WUEST et E.H. SAKAL, J. Am. Chem. Soc., 73, 1210 (1951),
- lorsque R est un radical oxyde-1 pyridyl-3 : selon la méthode décrite par B. BLANK et coll., J. Med. Chem. 17, 1065 (1974),
- lorsque R est un radical oxyde-1 pyridyl-4 : selon la méthode décrite par R.A.Y. JONES et coll., J. Chem. Soc. 2937 (1960),
- 15 - lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par alcoyle ou méthoxy et éventuellement N-oxydé : selon la méthode décrite dans le brevet belge 787 635,
- lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par amino et éventuellement N-oxydé : selon la méthode décrite dans le brevet
20 belge 579 291,
- lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par acylamino et éventuellement N-oxydé : par application des méthodes décrites par M. KUMAGAI et M. BANDO, Nippon Kagaku Zasshi, 84 995 (1963) et par T. HORIE et T. UEDA, Chem. Pharm. Bull., 11, 114 (1963),
- 25 - lorsque R est un radical tétrazolo [4,5-b] pyridazinyl-6 : selon la méthode décrite dans le brevet belge 804 251,
- lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par un radical R^Y choisi parmi :
- 30 a) un radical allyle, alcoyle (1 à 4 atomes de carbone, lui-même éventuellement substitué par un radical alcoyloxy, alcoylthio, phényle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, acyle, alcoyloxycarbonyle ou thiazolidinyl-2)

b) un radical dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2 (éventuellement protégé sous forme d'acétal cyclique)

c) un radical alcoyle [2 à 4 atomes de carbone lui-même substitué par hydroxy, carbamoyloxy, dialcoylamino, alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (éventuellement substitué), alcoyloxy-carbonylamino, uréido, alcoyluréido, dialcoyluréido],

d) un radical de formule générale (II a) ou (II b)

e) un radical hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyimino-

10 alcoyle :

en faisant agir un oxalate d'alcoyle sur une thiosemicarbazide de formule générale :



(dans laquelle R^Y est défini comme ci-dessus), en présence d'un
15 alcoolate alcalin, par exemple l'éthylate ou le méthylate de sodium ou le t.butylate de potassium, par application de la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France. (1970) 1590.

Il n'est pas absolument nécessaire de purifier le produit obtenu (ni de libérer les radicaux protégés) pour le mettre en oeuvre
20 pour la préparation des produits de formule générale (I).

La thiosemicarbazide de formule générale (VII a) peut être préparée selon l'une des méthodes décrites par K.A. JANSSEN et coll., Acta Chim. Scand., 22, 1 (1968), ou par application de la méthode décrite par Y. KAZAROV et J.Y. POTOVSKII, Doklady Acad. Nauk. SSSR 134,
25 824 (1966), étant entendu que, lorsque R^Y contient un radical amino, ce dernier est protégé.

La protection du radical amino et l'élimination du radical protecteur s'effectuent selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. On utilise notamment le groupement
30 t.butoxycarbonyl, qui peut être éliminé par hydrolyse acide.

- Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par un radical alcoyle, allyle ou alcoyloxyalcoyle, par un radical alcoyle (1 à 4 atomes de carbone) lui-même substitué comme défini ci-dessus en a) à l'exception d'un radical thiazolidinyl-2,
35 par un radical tel que défini ci-dessus en c), ou par un radical alcoyloxyiminoalcoyle :

par application de l'une des méthodes décrites par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970) ;

- Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par thiazolidinyl-2 alcoyle ou hydroxyiminoalcoyle ;

5 par action respectivement de cystéamine ou d'hydroxylamine sur un dialcoyloxyalcoyl-1 mercapto-5 triazole-1,3,4 qui peut être obtenu par application de la méthode décrite par M. KANAOKA, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955), à partir d'une dialcoyloxyalcoyl-4 thiosemi-carbazide.

10 - Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2 (éventuellement protégés sous forme d'acétal cyclique), ou représente un radical de formule générale (II a) ou (II b) :
par application de la méthode décrite par M. KANAOKA, J. Pharm. Soc.

15 Japan, 75, 1149 (1955).

- Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ou un radical alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 ou triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par acyloxyalcoyle (éventuellement substitué) : par acylation respec-

20 tivement de la dioxo-5,6 hydroxyalcoyl-4 mercapto-3 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 , de l'alcoyloxycarbonyl-2 hydroxyalcoyl-1 mercapto-5 triazol-1,3,4 ou de l'hydroxyalcoyl-1 mercapto-5 triazol-1,3,4 dont le radical mercapto a été préalablement protégé (par exemple selon C.G. KRUSE et coll., Tet. Lett. 1725 (1976), par toute méthode connue
25 pour acyler un alcool sans toucher au reste de la molécule, puis libération du groupement mercapto en milieu acide.

- Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 ou triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par aminoalcoyle ou

30 alcoylaminoalcoyle :

par libération de la fonction amine du produit correspondant, protégé par exemple par un groupement t.butoxycarbonyle.

- Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5

35 ou triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par sulfoaminoalcoyle :

à partir du produit correspondant substitué par un radical t.butoxy-carbonylaminoalcoyle, par analogie avec la méthode décrite dans le brevet belge 847 237.

- Lorsque R est un radical dialcoyl-1,4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 ou alcoyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 :
5 selon la méthode décrite dans le brevet belge 830 455.
- Lorsque R est un radical alcoyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 ou alcoyl-1 alcoyloxy-carbonyl-3 triazol-1,2,4 yl-5 :
selon la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, C.R. Acad. Sci.,
10 Ser C, 267, 25, 1726 (1968).
- Lorsque R est un radical triazol-1,2,3 yl-5 :
selon la méthode décrite dans la demande de brevet français 2 215 942.
- Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 :
selon la méthode décrite par M. KANAOKA, J. Pharm. Soc. Jap.
15 75, 1149 (1955)
- lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 éventuellement substitué par alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino, dialcoylamino ou acylamino : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 830 821,
- 20 - lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par hydroxy-alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle ou dialcoylaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 446 254,
- lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical carboxyalcoyle : par application de la méthode décrite dans la
25 demande de brevet allemand 1 953 861,
- lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical trifluorométhyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 162 575,
- lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un
30 radical carboxy : selon la méthode décrite dans la demande de brevet japonais 77 48666,
- lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical acylaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet japonais 76 80857,

- Lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical hydroxyalcoylthio : par application de la méthode décrite par G. NANNINI, *Arz. Forsch.* 27 (2), 343 (1977).
- Lorsque R est un radical thiadiazol-1,2,4 yl-5 substitué par alcoyle
5 ou alcoyloxy : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 806 226 ou selon *Chem. Ber.* 90, 184 (1957).
- Lorsque R est un radical oxadiazol-1,3,4 yl-5 tel que défini précédemment en 8 a/ : par application de la méthode décrite par E. HOGGARTH, *J. Chem. Soc.* 4811 (1952).
- 10 - Lorsque R est un radical oxazolyl-2 ou alcoyl-4 oxazolyl-2 : par application de la méthode décrite précédemment par C. BRADSHER, *J. Org. Chem.* 32, 2079 (1967).
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 éventuellement substitué en position -1 par alcoyle, hydroxyalcoyle ou phényle : selon les
15 méthodes décrites dans le brevet belge 830 821.
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par alcoyloxyalcoyle : par addition d'azoture de sodium sur un isothiocyanatoalcoyloxyalcoyle en opérant dans un solvant organique tel que l'éthanol, à la température de reflux du mélange réactionnel.
- 20 L'isothiocyanatoalcoyloxyalcoyle peut être obtenu par application de la méthode décrite par E. Schmidt et coll., *Chem. Ber.* 73 286 (1940).
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical carboxyalcoyle : selon la méthode décrite dans le brevet
25 belge 858 112.
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical sulfoalcoyle : selon la méthode décrite dans le brevet belge 856 498 ou décrite par D.A. BERGES et coll., *J. Het. Chem.* 15, 981 (1978).
- 30 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle : par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 738 711.

- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical sulfamoylaltoyle, sulfamoylaminoaltoyle ou sulfoaminoaltoyle : selon la méthode décrite dans le brevet belge 856 636.
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué par un radical
5 acylaminoaltoyle ou thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par hydroxy : selon la méthode décrite dans le brevet US 4 117 123.
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical uréidoaltoyle, altoyluréidoaltoyle ou dialaltoyluréidoaltoyle : à partir du produit correspondant substitué par aminoaltoyle (dont le
10 radical mercapto a été préalablement protégé), par traitement par un isothiocyanate alcalin, par un isocyanate d'altoyle ou par un halogénure de dialaltoylcarbamoyle, puis libération du groupement mercapto dans les conditions décrites dans le brevet belge 847 237.
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un
15 radical carboxyaltoylaminoaltoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 715 597.
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical dihydroxy-2,3 propyle : selon la méthode décrite dans le brevet US 4 064 242.
- 20 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical dihydroxy-1,3 propyl-2 : par addition d'azoture de sodium sur un isothiocyanate de diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-5 (suivie éventuellement de la libération des groupements hydroxy).
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un
25 radical de formule générale (IIa) tel que défini précédemment en 9e/ ou de formule générale (IIb) ou un radical défini précédemment en 9c/ : par action d'azoture de sodium sur l'isothiocyanate correspondant, par analogie avec la méthode décrite par R.E. ORTH, J. Pharm. Sci. 52 (9), 909 (1963), étant entendu que dans le cas où R contient un substituant hydrox
30 ou hydroxyiminoaltoyle, l'alcool ou l'oxime sont éventuellement protégés par exemple par un groupement tétrahydropyrannyle.

Les produits de formule générale (I) selon la présente addition sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (IX) dans laquelle le symbole R est choisi parmi les significations suivantes :

- 5 1) alcoyle, L-amino-2 carboxy-2 éthyle , phényle,
- 2) pyridyl-2, pyridyl-3 ou pyridyl-4 et leurs N-oxydes,
- 3) pyrimidinyl-2; pyridazinyl-3 substitué en position -6 (par un radical alcoyle, méthoxy, amino ou acylamino) et éventuellement N-oxydé ou tétrazolo [4,5-b] pyridazinyl-6,
- 10 4) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ; triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1
 - a) par un radical alcoyle, non substitué ou substitué par un radical alcoyloxy, alcoylthio, phényle, formyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle,
 - 15 dialcoylcarbamoyle, acyle, alcoyloxycarbonyle ou thiazolidinyl-2,
 - b) par un radical allyle ; dihydroxy-2,3 propyle ; dihydroxy-1,3 propyl-2; formyl-2 hydroxy-2 éthyle; formyloxy-3 hydroxy-2 propyle; bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2,
 - c) par un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone, substitué
 - 20 par un radical hydroxy, carbamoyloxy, acyloxy (dont la partie acyle peut être substituée par un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino), alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino, dialcoylamino, sulfoamino, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (dont la partie acyle est éventuellement substituée par hydroxy, amino, alcoyl-
 - 25 amino ou dialcoylamino), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido, dialcoyluréido,
 - d) par un radical répondant à l'une des formules générales (II a) ou (II b) dans lesquelles X^{α} , Y^{α} , R^{α} , R^{β} et alk sont définis comme précédemment,
 - 30 e) par un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone substitué par un radical alcoyloxyimino ou hydroxyimino,

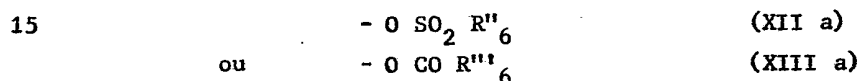
- 5) dialcoyl-1,4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 ;
 alcoyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 ;
 alcoyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3,
 6) triazol-1,3,4 yl-5 ; triazol-1,2,3 yl-5 ou alcoyl-1 triazol-1,2,4
 5 yl-5 non substitué ou substitué en position -3 par alcoyloxy-carbonyle,
 7) a)- thiadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un
 radical alcoyle, trifluorométhyle, alcoyloxy, alcoylthio, hydroxy-
 alcoylthio dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone,
 alcoylsulfonyle, hydroxy, hydroxyalcoyle, carboxy, carboxyalcoyle,
 10 amino, alcoylamino, dialcoylamino, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle,
 dialcoylaminoalcoyle, acylamino ou acylaminoalcoyle,
 b)- thiadiazol-1,2,4 yl-5 substitué par un radical alcoyle ou
 alcoyloxy,
 8) a)- oxadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un radical
 15 alcoyle, trifluorométhyle, phényle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle,
 dialcoylaminoalcoyle ou acylaminoalcoyle,
 b)- oxazolyl-2 ou alcoyl-4 oxazolyl-2.
 9) tétrazolyl-5 non substitué ou substitué en position -1 par
 a)- un radical alcoyle non substitué ou substitué par alcoyloxy,
 20 sulfo, carboxy, formyle ou sulfamoyl,
 b)- un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué
 par hydroxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, carboxy-
 alcoylamino, sulfamoylamino, sulfoamino, uréido, alcoyluréido ou
 dialcoyluréido,
 25 c)- un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone substitué
 par hydroxyimino ou alcoyloxyimino,
 d)- un radical phényle, dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3
 propyl-2, formyl-2 hydroxy-2 éthyle, formyloxy-3 hydroxy-2 propyle,
 bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2 ,
 30 e) - un radical de formule générale (II a) pour lequel R^{β} est un
 atome d'hydrogène, ou un radical de formule générale (II b),
 le symbole R^{α} représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle,
 vinyle ou cyanométhyle,
 et le symbole R_3 est défini comme dans le brevet principal.

Il est entendu que les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus (ou qui seront cités ci-après) sont (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

5 Il est également entendu que le substituant en position (-3) des produits de formule générale (IX) peut se présenter sous forme cis ou trans ou d'un mélange des formes cis et trans.

Les produits de formule générale (IX) peuvent être préparés de la manière suivante :

10 On fait agir un thiolester selon la présente addition (éventuellement à l'état de sel) sur une amino-7 céphalosporine de formule générale (XI) (ou le cas échéant sur un mélange de ses isomères) pour laquelle, n et R'_3 étant définis comme dans le brevet principal, R_6 représente un radical de formule générale :



dans lesquelles R''_6 est un radical alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle, phényle éventuellement substitué (par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro), et R'''_6 est défini comme R''_6 ou représente acylméthyle, acyl-2 éthyle, acyl-2 propyle, alcoyloxycarbonylméthyle, alcoyloxycarbonyl-2 éthyle ou alcoyloxycarbonyl-2 propyle, puis le cas échéant on réduit le sulfoxyde obtenu (lorsque $n = 1$) et élimine éventuellement les radicaux protecteurs.

25 Il est entendu que, lorsque le radical R du produit de formule générale (I) est susceptible d'interférer avec la réaction, il est préférable de protéger ce groupement dans les conditions décrites précédemment (notamment lorsque R contient un radical hydroxy ou carboxy).

Lorsque l'on utilise un produit de formule générale (I) dans laquelle R' et/ou R^o représentent un atome d'hydrogène, il est nécessaire 30 de protéger l'amine et/ou l'oxime.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (IX) pour lequel R contient un radical formylalcoyle ou acylalcoyle, on prépare le produit correspondant dans lequel le radical formylalcoyle ou acylalcoyle est protégé à l'état d'acétal [sous forme d'un radical de formule 35 générale (II a) ou (II b)] puis on élimine le groupement protecteur avant,

après ou simultanément aux autres groupements protecteurs présents dans la molécule, par toute méthode connue de désacétalisation qui n'altère pas le reste de la molécule.

L'élimination des groupements de formule générale (II a)

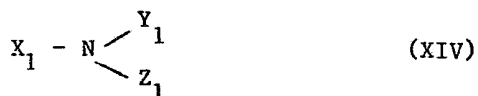
- 5 ou (II b) (lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (IX) dans laquelle R contient un radical formylalcoyle ou acylalcoyle), s'effectue :

- en présence d'un acide sulfonique (par exemple acide méthanesulfonique ou acide p.toluènesulfonique) dans un solvant organique (par exemple 10 acétonitrile ou acétone), éventuellement en présence d'eau et éventuellement en présence d'un réactif acétalisable tel que l'acétone, l'acide glyoxylique, le benzaldéhyde ou l'acide pyruvique, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel ;
- 15 - ou bien, lorsque le radical R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3, par action d'acide formique aqueux (contenant de préférence moins de 10 % d'eau), soit en présence ou non de silice, soit par transacétalisation en présence d'un réactif acétalisable tel que défini ci-dessus.

- 20 Lorsque dans le produit de formule générale (IX) le radical R contient un substituant formylalcoyle, il peut se présenter sous sa forme aldéhyde libre ou hydrate d'aldéhyde.

- Il est entendu que les thiolesters de forme syn, anti, ou leurs mélanges conduisent aux thiovinyl-3 céphalosporines de formule 25 générale (IX) de forme syn, anti ou à leurs mélanges.

- La réaction des produits de formule générale (I) avec les amino-7 céphalosporines de formule générale (XI) s'effectue généralement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique, plus particulièrement en présence d'une pyridine ou d'une base organique 30 azotée du type



X_1 , Y_1 et Z_1 étant des radicaux alcoyle ou phényle ou 2 d'entre eux

formant un cycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés. On utilise par exemple la triéthylamine, la N,N-diisopropyléthylamine, la diéthylphénylamine ou la N-méthylmorpholine.

La réaction s'effectue avantageusement dans un solvant organique tel qu'un amide (diméthylformamide, diméthylacétamide par exemple), un éther (tétrahydrofuranne, dioxanne par exemple), un solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un nitrile (acétonitrile par exemple) ou bien dans un mélange de ces solvants.

Il est également possible d'opérer en présence d'un bicarbonate alcalin dans l'un des solvants cités ci-dessus, éventuellement en présence d'eau.

On opère à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. La réaction s'effectue éventuellement sous azote.

La réduction du S-oxyde s'effectue par exemple dans les conditions décrites dans la demande de brevet allemand 2 637 176.

Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (IX) dans laquelle R contient un substituant hydroxy, sulfo, sulfinyle ou sulfonyle, il est préférable de mettre en oeuvre un produit de formule générale (XI) dans laquelle $n = 0$.

L'élimination des différents radicaux protecteurs peut s'effectuer simultanément ou successivement.

A titre d'exemple,

1/ L'élimination des groupements protecteurs d'amines s'effectue

- lorsqu'il s'agit d'un radical t.butoxycarbonyle, trityle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle ou formyle : par traitement en milieu acide. De préférence on utilise l'acide trifluoracétique en opérant à une

température comprise entre 0 et 20°C, ou bien on utilise l'acide formique anhydre ou aqueux, ou encore l'acide paratoluènesulfonique ou méthanesulfonique dans l'acétone à la température de reflux du mélange réactionnel. Dans ces conditions le produit de formule générale

- 5 (I) peut être obtenu sous forme de trifluoracétate, de solvate avec l'acide formique, de méthanesulfonate ou de paratoluènesulfonate, dont on peut libérer la fonction amine par toute méthode connue en soi pour obtenir une amine à partir de l'un de ses sels sans toucher au reste de la molécule. On opère notamment par mise en contact avec une résine
- 10 échangeuse d'ions ou par action d'une base organique ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbone ou p.nitrobenzyloxycarbone : par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique) ;
 - lorsqu'il s'agit d'un radical chloracétyl ou trichloracétyl :
- 15 par application de la méthode décrite dans le brevet français publié sous le n° 2 243 199 ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical benzyle, dibenzyle ou benzyloxycarbone : par hydrogénation catalytique ;
 - lorsqu'il s'agit d'un radical trifluoracétyl : par traitement en
- 20 milieu basique.

2/ L'élimination des groupements protecteurs du radical carboxy s'effectue :

- lorsqu'il s'agit d'un groupement t.butyle, p.méthoxybenzyle ou benzhydryle : par traitement en milieu acide, dans les conditions
- 25 décrites ci-dessus pour l'élimination du radical trityl protecteur d'amino. Dans le cas du radical benzhydryle, on peut opérer en présence d'anisole ;
- lorsqu'il s'agit d'un groupement méthoxyméthyle : par traitement en milieu acide dilué ;
- 30 - lorsqu'il s'agit d'un groupement p.nitrobenzyle : par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique ou par hydrogénolyse).

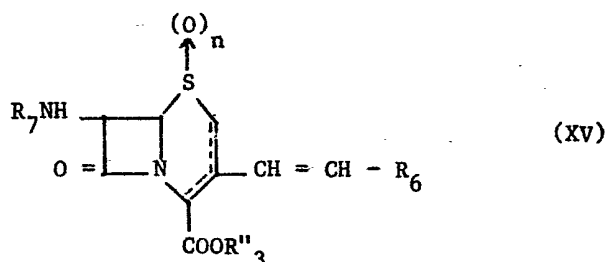
3/ L'élimination des groupements protecteurs de l'oxime et/ou des radicaux hydroxy s'effectue

- 35 - lorsqu'il s'agit de groupement trityl ou tétrahydropyranylle, ou des radicaux diméthyl-2,2 dioxolanyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxanyl-5 : par acidolyse, par exemple par l'acide trifluoracétique, l'acide formique aqueux ou non, ou l'acide paratoluènesulfonique ;

Lorsque l'on utilise l'acide formique, aqueux ou non, la libération des radicaux hydroxy protégés à l'état d'acétal cyclique peut conduire au moins partiellement aux mono ou diesters formiques correspondants, qui peuvent être séparés le cas échéant par chromatographie.

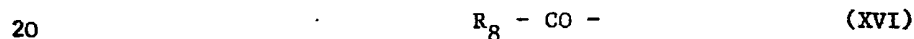
- 5 - lorsqu'il s'agit du groupement méthoxy-2 propyle-2 :
selon la méthode décrite dans le brevet belge 875 379.

Les produits de formule générale (XI) peuvent être obtenus à partir d'un produit ou d'un mélange d'isomères de formule générale

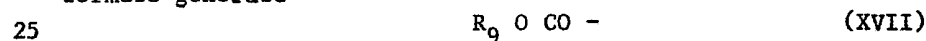


- 10 (dans laquelle, R_6 et n étant définis comme dans l'addition, la position de la liaison est définie comme précédemment pour les produits de formule générale (XI), R''_3 est défini comme R'_3 à l'exception de représenter l'atome d'hydrogène et R_7 est un radical facilement éliminable), par élimination du radical R_7 ou éventuellement élimination
15 simultanée des radicaux R_7 et R''_3 lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XI) dans lequel R'_3 est un atome d'hydrogène.

Par radical R_7 facilement éliminable on entend un radical benzhydryle ou trityle, un radical trichloro-2,2,2 éthyle, un radical acyle de formule générale



(dans laquelle R_8 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle [éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical phényle ou phénoxy] ou phényle), ou bien un radical de formule générale



// dans laquelle R_9 est un radical alcoyle ramifié non substitué, un radical alcoyle droit ou ramifié [portant un ou plusieurs substituants

choisis parmi les atomes d'halogène, un radical cyano, trialkoxysilyle, phényle, phényle substitué (par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy, nitro ou phényle)]], vinyle, allyle ou quinolyne]] ou nitrophénylthio. De plus le radical R_7NH peut être remplacé par un radical méthylène-
 5 imino dans lequel le radical méthylène est substitué par un groupement dialcylamino ou aryle [ce dernier éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy ou nitro].

Comme exemples de radicaux R_7 pouvant être utilisés on peut citer les radicaux suivants :

- 10 formyle, acétyl, chloracétyl, trichloracétyl, phénylacétyl, phénoxy-
 acétyl, benzoyl,
 t. butoxycarbonyl
 chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyl
 trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl
- 15 trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyl
 cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyl
 triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyl
 benzyloxycarbonyl
 p.méthoxybenzyloxycarbonyl
- 20 diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyl
 p.nitrobenzyloxycarbonyl
 diphenylméthoxycarbonyl
 (biphényl-4)-2 isopropylloxycarbonyl
 vinylloxycarbonyl
- 25 allyloxycarbonyl
 quinolyl-8 oxycarbonyl
 o.nitrophénylthio
 p.nitrophénylthio

Comme exemples de radicaux méthylèneimino, on peut citer :

- 30 diméthylaminométhylèneimino
 diméthoxy-3,4 benzyldèneimino
 nitro-4 benzyldèneimino

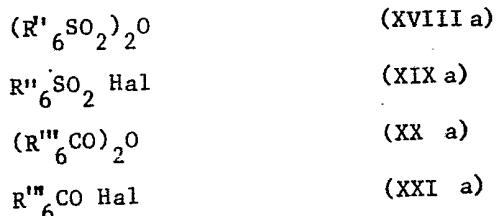
L'élimination du radical R_7 s'effectue par toute méthode connue pour libérer une fonction amine sans toucher au reste de la
 35 molécule.

A titre d'exemple, on peut citer les méthodes suivantes :

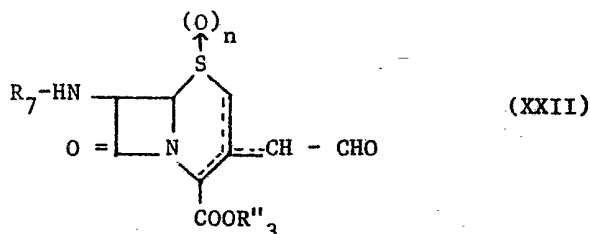
- lorsque R_7 représente trityle, benzhydryle, trichloracétyle, chloracétyle, t.butoxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, benzyloxy-carbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle et p.nitrobenzyloxycarbonyle :
- 5 selon les méthodes citées ci-dessus pour la libération du radical amino du produit de formule générale (IX)
- lorsque R_7 représente formyle, chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle, diphénylméthoxycarbonyle, (biphényl-4)-2 isopropylloxycarbonyle,
- 10 vinyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, quinolyl-8 oxycarbonyle, o.nitro-phénylthio, p.nitrophénylthio, et
- lorsque R_7NH est remplacé par diméthylaminométhylèneimino, diméthoxy-3,4 benzylidèneimino ou nitro-4 benzylidèneimino : par hydrolyse en milieu acide,
- 15 - lorsque R_7 représente trichloro-2,2,2 éthyle ou trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle : par traitement par le zinc dans l'acide acétique,
- lorsque R_7 représente acétyle, benzoyle, phénylacétyle ou phénoxy-acétyle : selon la méthode décrite dans le brevet belge 758 800,
- 20 - lorsque R_7 représente triméthylsilyléthoxycarbonyle : selon la méthode décrite par H. GERLACH, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3039 (1977),
- lorsque R_7 représente p.nitrobenzyloxycarbonyle : par hydrogénolyse en présence de palladium.

Les produits de formule générale (XV) peuvent être préparés

25 par action d'un dérivé activé des acides R''_6SO_3H et R'''_6COOH , du type



(R''₆ et R'''₆ étant définis comme précédemment et Hal représentant un/ atome d'halogène) sur un produit (ou un mélange des isomères) de formule générale



- 5 (dans laquelle R''₃, R₇ et n sont définis comme précédemment, étant entendu que
- lorsque n = 0 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane et
- lorsque n = 1 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou
- 10 oxoéthylidène-3 bicyclooctane) suivie éventuellement de la réduction du sulfoxyde obtenu si l'on veut préparer un produit de formule générale (XV) dans laquelle n = 0 à partir d'un produit de formule générale (XXII) dans laquelle n = 1.

- On opère généralement en présence d'une base tertiaire
- 15 telle que définie par la formule générale (XIV), par exemple la triéthylamine ou la NN-diméthylaniline dans un solvant organique chloré (par exemple chlorure de méthylène), dans un ester (acétate d'éthyle), dans un éther (par exemple dioxanne, tétrahydrofuranne), dans un amide (par exemple diméthylacétamide, diméthylformamide), dans l'acéto-
- 20 nitrile ou la N-méthylpyrrolidone, ou directement dans un solvant basique comme la pyridine, ou bien on opère en milieu hydroorganique en présence d'un agent alcalin de condensation (par exemple bicarbonate alcalin, soude ou potasse), à une température comprise entre -78°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

- 25 Eventuellement on opère sous azote.

Il n'est pas absolument nécessaire d'avoir purifié l'intermédiaire de formule générale (XXII) pour mettre en oeuvre cette réaction.

Les produits de formule générale (XXII) peuvent être préparés comme décrit précédemment dans le brevet principal.

Les isomères des produits de formule générale (I), (IX), (XI) et (XV) peuvent être séparés et/ou purifiés par chromatographie
5 ou par cristallisation.

Les produits de formule générale (I) dans laquelle R contient un radical carboxy ou sulfo peuvent aussi être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases organiques azotées tertiaires selon les méthodes connues en soi. Ces sels
10 peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse) ou d'une amine tertiaire sur un produit de formule générale (I) dans un solvant approprié tel qu'un alcool ou un éther ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite, après concentration éventuelle de
15 sa solution, il est séparé par filtration ou décantation.

Comme exemples de sels peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (tels que les sels de potassium, de sodium ou de lithium) ou avec les métaux alcalino-terreux et les sels de bases azotées tertiaires (sels de pyridine, de triéthylamine, de diisopropyl-
20 éthylamine, de N-éthylpipéridine et de N-méthylmorpholine).

Ces sels peuvent être utilisés, de la même manière que les acides correspondants, pour la préparation de céphalosporines de formule générale (IX).

In vitro, les produits de formule générale (IX) se sont
25 montrés actifs à une concentration comprise entre 0,5 et 15 µg/cm³ sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (Staphylococcus aureus Smith), à une concentration comprise entre 1 et 30 µg/cm³ sur des souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline G (Staphylococcus aureus MB 9), à une concentration comprise
30 entre 0,001 et 1 µg/cm³ sur Escherichia coli souche Monod, à une concentration comprise entre 0,06 et 30 µg/cm³ sur Klebsiella pneumoniae. De plus certains se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,01 et 30 µg/cm³ sur Proteus morganii et à une concentration comprise entre 0,1 et 30 µg/cm³ sur Enterobacter aerogenes.

In vivo les produits de formule générale (IX) se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* Smith (sensible à la pénicilline G) à une dose comprise entre 0,2 et 15 mg/kg par jour par voie sous-cutanée, à

5 *Escherichia coli* (souche Monod) à des doses comprises entre 0,001 et 10 mg/kg par jour par voie sous-cutanée.

Par ailleurs, la DL_{50} des produits de formule générale (IX) est comprise entre 1,5 g/kg et des doses supérieures à 2,5 g/kg par voie sous-cutanée chez la souris.

10 Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

EXEMPLE -

A une suspension refroidie à +4°C de 2,17 g d'acide méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique, isomère syn, et de

15 1,05 g de (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 1,11 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 4 heures à 20°C, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa).

Le résidu est repris dans 20 cm³ de chlorure de méthylène et la solution versée dans 250 cm³ d'oxyde de diisopropyle. Après filtration et séchage on recueille 0,73 g de (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 l-méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétylthio]-3 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4, isomère syn, sous la forme d'une poudre jaune.

20

25 Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹) 3440, 3390, 2820, 1710, 1585, 1530, 1450, 1390, 1370, 1050, 955, 900, 755

La (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 peut être préparée de la manière suivante :

A une solution de 0,92 g de sodium dans 40 cm³ de méthanol,

30 on ajoute à 20°C 9,37 g de (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemi-carbazide et goutte à goutte en 10 minutes, 5,4 g d'oxalate de diéthyle. On chauffe à reflux pendant 3 heures. On laisse refroidir, ajoute 100 cm³ d'eau, ajoute goutte à goutte 3 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, extrait par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par

35 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur

sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu dans 65 cm³ de chlorure de méthylène, amorce la cristallisation, laisse pendant 2 heures à 20°C, filtre et recueille 4,59 g de cristaux blancs fondant à 160°C de

5 (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydro-triazine-1,2,4.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)

3380, 3150, 1685, 1640, 1545, 1370

Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

10 1,45 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,32 (q, J = 5, 2H, -CH₂CH₂NH-) ; 4,38 (t, J = 5, 2H, -CH₂-CH₂-NH-) ; 6,72 (d, J = 5, 1H, CH₂CH₂NH-) ; 12,3 (s large, 1H, -NH- triazine).

Le (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide peut être préparé de la manière suivante :

15 On chauffe à reflux pendant 1 heure 30 un mélange de 22,53 g de N-(t.butoxycarbonylamino-2 éthyl) dithiocarbamate de méthyle, 90 cm³ d'éthanol et 4,4 cm³ d'hydrate d'hydrazine. On concentre à sec la solution à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et triture le résidu en présence de 100 cm³ d'éther diéthylique. La cristallisation s'amorce en 5 minutes. On laisse pendant 1 heure à 20°C, filtre et sèche. On obtient 11,3 g de cristaux blanc rosé fondant à 85°C

20 de (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)

3450, 3350, 1700, 1620, 1545, 1510, 1390, 1370, 1250, 1225 et 1160

25 Spectre de RMN du proton (80 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) 1,48 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,45 et 3,80 (2t, J = 5, 4H, -CH₂CH₂-).

A une solution de 17,62 g de t.butoxycarbonylamino-2 éthylamine dans 110 cm³ d'éthanol à 95 %, on ajoute 15,5 cm³ de triéthylamine et, en maintenant la température entre 20°C et 25°C, ajoute

30 goutte à goutte en 10 minutes 6,65 cm³ de sulfure de carbone. On agite pendant 1 heure 30 à 22°C. On ajoute ensuite 6,85 cm³ d'iodure de méthyle et agite pendant 1 heure 30 à 22°C. On concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), reprend dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 3 fois 100 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium,

filtrer et concentrer à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 23,2 g de N-(t.butoxycarbonylamino-2 éthyl) dithiocarbamate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
 5 3440, 3370, 1700, 1505, 1430, 1380, 1370, 945

Spectre de RMN du proton (60 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 1,50 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,65 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,50 et 3,80 (2t, J = 5, 4H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$).

La t.butoxycarbonylamino-2 éthylamine est préparée
 10 par hydrazinolysé de la N-t.butoxycarbonyl phthalimidoéthylamine :

A une suspension de 53,7 g de N-t.butoxycarbonyl phthalimido-2 éthylamine dans 540 cm^3 d'éthanol, on ajoute 10,8 cm^3 d'hydrate d'hydrazine et le mélange est chauffé à reflux pendant 25 minutes. On refroidit à 0°C et filtre le mélange. Le filtrat est concentré à sec
 15 sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient ainsi 19,6 g de N-t.butoxycarbonylamino-2 éthylamine sous la forme d'une huile jaune.

Spectre infra-rouge (CHCl_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
 3460, 3380, 3320, 1700, 1585, 1500, 1390, 1370, 1160, 490
 20 Spectre de RMN du proton (60 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 1,48 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,20 (s large, 2H, $-\text{NH}_2$) ; 2,80 (t, J = 5, 2H, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ; 3,18 (t, J = 5, 2H, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$) ; 5,50 (s large, 1H, $-\text{NHCO}-$).

Les produits selon l'invention peuvent être mis en oeuvre pour la
 25 préparation des produits de formule générale (IX) en opérant de la manière suivante :

EXEMPLE DE REFERENCE -

On chauffe à 60°C pendant 6 heures sous azote un mélange de
 0,614 g d' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2
 30 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, 50 cm^3 de diméthylformamide et 0,70 g de t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétylthio]-3 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4, isomère syn. On dilue le mélange par 150 cm^3 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 120 cm^3 d'eau, 2 fois 100 cm^3

d'acide chlorhydrique 1N, 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de 40 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 2,5 cm, hauteur : 29 cm). On élue par 1 litre d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 3 à 6 sont concentrées à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 0,21 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue brune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3380, 1795, 1715, 1690, 1590, 1520, 1495, 1445, 1205, 1160, 1040,
15 940, 750, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
1,36 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,30 et 4,65 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ;
3,38 (m, 2H, -CH₂NHCO-) ; 3,95 (m, 2H, -CH₂-CH₂NH-) ; 4,0 (s, 3H, CH₃ON=) ; 5,20 (d, J = 4, H₆) ; 6,03 (dd, J = 4 et 9, H₇) ; 6,70
20 (s, H du thiazole) ; 6,86 (d, J = 16, -CH=CHS-) ; 6,94 (s, -COOCH<) ;
11,7 (s large, -NH- triazine).

On traite à -10°C pendant 1 heure 30 sous agitation une solution de 3,36 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 30 cm³ de chlorure de méthylène et 1,2 cm³ de diméthyl- acétamide par 1,04 cm³ de trichlorure de phosphore. On dilue par 250 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 150 cm³ d'une solution à 2 %
30 de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm³ d'eau demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On fixe le produit sur 5 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) et chromatographie sur une colonne de 50 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la
35 colonne : 3 cm, hauteur : 15 cm). On élue par 6 litres d'acétate

d'éthyle en recueillant des fractions de 600 cm³. On concentre à sec les fractions 2 à 7 à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et recueille 1,97 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3400, 3280, 1790, 1715, 1695, 1590, 1520, 1495, 1450, 1040, 945,
755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
1,33 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,20 (m, 2H, -CH₂CH₂N<) ; 3,64 et 3,86 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,83 (t, J = 6, 2H, -CH₂-CH₂N<) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,25 (d, J = 4, 1H, H₆) ; 5,77 (dd, J = 4 et 9, 1H, H₇) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,92 (s, 1H, -COOCH<) ; 9,93 et 7,02 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-S-) ; 8,82 (s, 1H, -NH-) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -NHCO-) ; 12,55 (s, 1H, -NH-triazine).

On chauffe à 50°C pendant 30 minutes un mélange de 1,88 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 35 cm³ d'acide formique et 15 cm³ d'eau. On ajoute ensuite 20 cm³ d'eau, laisse refroidir à 20°C, filtre et concentre à sec à 50°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa). On reprend le résidu dans 2 fois 100 cm³ d'éthanol en concentrant à chaque fois à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On traite le résidu par 50 cm³ d'éthanol à 45°C pendant 15 minutes, filtre, lave le solide par 2 fois 20 cm³ d'éther et sèche. On recueille 1,08 g d'[amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 {[amino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E à l'état de formiate sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})

3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

3,12 (m, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) ; 3,51 et 3,60 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ;
 5 3,85 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{ON}=\text{}$) ; 4,12 (t, J = 6, 2H, $>\text{NCH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$) ; 5,12
 (d, J = 4, 1H, H_6) ; 5,67 (dd, J = 4 et 9, 1H, H_7) ; 6,44 (d, J = 8,
 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 6,73 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,2 (s large, 2H, $-\text{NH}_2$) ;
 8,18 (s, 1H, H du formiate) ; 9,55 (d, J = 9, 1H, $-\text{NHCO}-$).

L'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyl-
 10 oxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn,
 forme E peut être obtenu de la manière suivante :

On agite à 35°C pendant 2 heures une solution de 54,3 g
 de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5
 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E
 15 et de 30,4 g d'acide p.toluènesulfonique hydraté dans 1,4 litre d'acéto-
 nitrile. On concentre à sec à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa),
 reprend dans 1 litre d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 500 cm³ d'une
 solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 500 cm³ d'une
 solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de
 20 sodium et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le
 résidu est trituré dans 200 cm³ d'éther. On obtient 28,13 g d'amino-7
 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5
 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une
 poudre brun clair.

25 Rf = 0,32 chromatoplaque de silicagel [chlorure de méthylène-
 méthanol 85-15 (vol.)].

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8
 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
 peut être préparé de la manière suivante :

30 Dans une solution refroidie à -10°C de 180,56 g de benzhydryl-
 oxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5
 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (ou -3) (mélange des formes E et Z) dans
 1,4 litre de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte en
 2 heures une solution de 55,22 g d'acide m.chloroperbenzoïque à 85 %
 35 dans 600 cm³ de chlorure de méthylène. Le mélange est lavé par
 1,5 litre d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois

1,5 litre d'eau, séché sur sulfate de sodium et concentré à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) jusqu'au volume de 300 cm³. Cette solution est chromatographiée sur une colonne de 3 kg de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 9,2 cm ;
 5 hauteur : 145 cm). On élue par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle, successivement : 15 litres [80-20 (vol.)] et 32 litres [70-30 (vol.)] en recueillant des fractions de 600 cm³. Les fractions 27 et 28 sont recueillies et évaporées, on obtient 5,56 g de la forme Z du benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5
 10 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 1,49 (s, 9H, -C(CH₃)₃); 2,44 (s, 3H, -CH₃); 3,36 et 4,04 (2d, J = 19,
 15 2H, -SCH₂-); 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H en 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-);
 5,81 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, H en 7); 6,42 (d, J = 7, 1H, -CH=CH-OSO₂-);
 6,46 (d, J = 7, 1H, =CH-OSO₂-); 6,89 (s, 1H, -COOCH<); 7,77 (d, J = 9,
 2H, H en ortho du tosyle).

Dans les fractions 29 à 34, on obtient 26 g du mélange des
 20 formes Z et E.

Enfin dans les fractions 35 à 58, on obtient 43 g de la forme E du produit :

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745

25 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 2,46 (s, 3H, -CH₃); 3,16 et 3,81 (2d, J = 18,
 2H, -SCH₂-); 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H en 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-);
 5,8 (dd, J = 9 et 4,5, 1H, H en 7); 6,83 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-OSO₂-);
 6,83 (s, 1H, -COOCH<); 7,08 (d, J = 13, 1H, =CH-OSO₂-); 7,73 (d, J = 9,
 30 2H, H en ortho du tosyle).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (ou -3) (mélange des formes E et Z) peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution de 113,7 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) dans 1 litre de tétrahydrofuranne, on ajoute une solution de 50 cm³ d'acide formique dans 500 cm³ d'eau.

5 On agite la solution homogène à 20°C pendant 20 minutes puis on la concentre au quart de son volume sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa à 20°C). On reprend le concentrat dans 2 litres d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 500 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium, 2 fois 500 cm³ d'eau et 2 fois 500 cm³ d'une solution saturée

10 de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa). On recueille 112,4 g de produit brut qui sont traités en solution dans 250 cm³ de pyridine à 5°C par 57,2 g de chlorure de tosyle. Après 30 minutes à 5°C et 1 heure à 20°C, on verse la solution dans 1 litre d'un mélange

15 eau-glace pilée. On sépare la phase aqueuse et lave l'insoluble par 300 cm³ d'eau distillée. Le produit pâteux est mis en solution dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle, on lave par 2 fois 750 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, 2 fois 750 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 4 fois 750 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre

20 à sec sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa à 20°C). On obtient 121 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (ou -3) (mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue brune brute.

Le mélange des formes E et Z du benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 et -3 peut être obtenu en opérant de la manière suivante :

On dissout 90,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans

30 400 cm³ de N,N diméthylformamide anhydre. La solution obtenue est chauffée à 80°C sous atmosphère d'azote. On ajoute alors rapidement une solution de 36,1 g de bis-diméthylamino t.butoxyméthane dans 60 cm³ de N,N diméthylformamide anhydre préchauffée à 80°C. Le mélange réactionnel est maintenu à 80°C pendant 5 minutes puis versé dans

3 litres d'acétate d'éthyle. Après addition de 1 litre d'eau distillée, la phase organique est décantée, lavée par 4 fois 1 litre d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium et filtrée en présence de noir décolorant. On concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ;
 5 2,7 kPa) à 30°C et obtient 101 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'une meringue orangée.

Rf = 0,29 ; chromatoplaque silicagel [cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (vol.)].

10 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 peut être obtenu de la manière suivante :

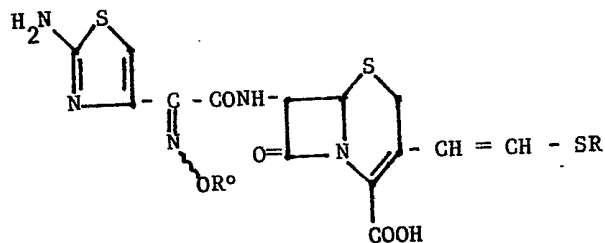
A une solution de 188,6 g de t.butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 dans
 15 2100 cm³ d'acétonitrile on ajoute goutte à goutte, en 45 minutes, à température comprise entre 25 et 30°C, une solution de 116,5 g de diphenyldiazométhane dans 800 cm³ d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 heures à 22°C puis concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est redissous dans
 20 2 litres d'acétate d'éthyle et la solution est lavée par 700 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, puis par 700 cm³ de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et par 700 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de sodium, traitée au noir décolorant et filtrée puis concentrée à sec sous
 25 pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) à 40°C. Le résidu est dissous dans 600 cm³ d'acétate d'éthyle à ébullition. On ajoute 1 litre de cyclohexane, chauffe au reflux puis laisse refroidir. Les cristaux apparus sont séparés par filtration, lavés par 3 fois 250 cm³ d'éther diéthylique puis séchés. On obtient 191 g de benzhydryloxy-
 30 carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme de cristaux blancs (F = 179°C). En concentrant les liqueurs mères à 500 cm³, on obtient une deuxième fraction de produit (32,6 g, F = 178°C).

Le t.butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être obtenu de la manière suivante :

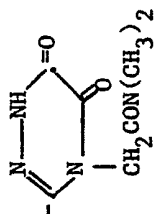
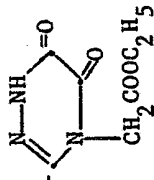
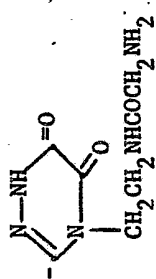
- 371 g d' amino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sont dissous dans une solution de 307 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 2 litres d'eau distillée et 2 litres de dioxanne. On ajoute en 10 minutes une solution de 421 g de di t.butyldicarbonate dans 2 litres de dioxanne. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à 25°C. La suspension obtenue est concentrée sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) à 50°C jusqu'à volume résiduel d'environ 2 litres, puis diluée par 1 litre d'acétate d'éthyle et 2 litres d'eau distillée. La phase aqueuse est décantée, lavée par 500 cm³ d'acétate d'éthyle et acidifiée à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique 6N en présence de 1500 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 1 litre d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par 2 fois 250 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) à 50°C. On obtient 486 g de t.butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme de cristaux jaunes (F = 190°C, décomposition).

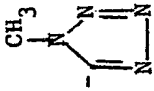
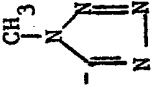
EXEMPLES DE REFERENCE 2 A 8 -

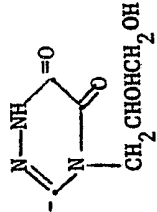
En opérant de manière analogue, les thiolesters selon l'invention peuvent être mis en oeuvre pour la préparation des produits de formule générale :

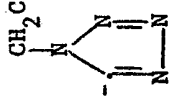


identifiés ci-après :

Ex.	R	R ₅	Stereo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
2		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3420, 3320, 3210, 1780, 1720, 1690, 1660, 1530, 1040, 945 2) 2,88 et 3,08 (2s, 2 x 3H, -CON(CH ₃) ₂) ; 3,61 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,85 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 4,80 (s large, 2H, -CH ₂ CON<) ; 5,21 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,79 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H thiazole) ; 6,88 et 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,19 (s large, 2H, -NH ₂) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C ₇ -) ; 12,73 (s, 1H, -N=C-OH ou -NH-C(=O)- triazine)
3		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3340, 3220, 3130, 1780, 1725, 1690, 1590, 1530, 1040, 945 2) 1,22 (t, J = 7, 3H, CH ₃ -CH ₂ -) ; 3,60 et 3,85 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,85 (s, 3H, -OCH ₃) ; 4,15 (q, J = 7, 2H, -OCH ₂ -CH ₃) ; 4,66 (s, 2H, >N-CH ₂ CO-) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,77 (dd, J = 4 et 11, 1H, H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,87 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,08 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,15 (s large, 2H, -NH ₂) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,80 (s, 1H, =NNHCO- ou =N-N=C-OH)
4		-CH ₃	isomère syn, forme E	Produit obtenu à l'état de formiate. 1) 3700 à 2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930 2) 3,2 à 3,6 (m, 8H, -SCH ₂ -, >NCH ₂ CH ₂ NC< et -COCH ₂ N<) ; 3,85 (s, =NOCH ₃) ; 5,12 (d, J = 4, H ₆) ; 5,67 (dd, J = 4 et 9, H ₇) ; 6,35 (d, J = 16, -CH=CHS-) ; 6,73 (s, H du thiazole) ; 7,15 (s large, -NH ₂) ; 8,2 (s, H du formiate) ; 8,6 (m, -CH ₂ NHCO-) ; 9,54 (d, J = 9, -NHCO-)

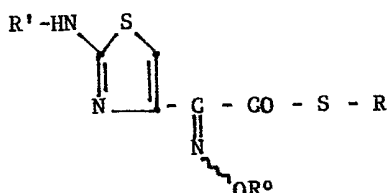
Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
5		$-\text{CH}=\text{CH}_2$		<p>1) 3340, 1770, 1680, 1620, 1530 et 1380</p> <p>2) 3,64 et 3,89 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,0 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 4,22 (dd, J = 2 et 6, 1H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ; 4,65 (dd, J = 2 et 14, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 6,96 (dd, J = 6 et 14, 1H, $-\text{OCH}=\text{CH}_2$) ; 7,13 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$) ; 9,83 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$)</p>
6		$-\text{CH}_2\text{CN}$		<p>1) 1770, 1680, 1620, 1530, 1380</p> <p>2) 3,66 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,02 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 5,0 (s, 2H, $-\text{OCH}_2-$) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,89 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,99 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 7,12 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$) ; 9,82 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$)</p>

Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton-350 MHz, DMSO d ₆ + D ₂ O, δ en ppm, J en Hz
7		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>Produit contenant environ 25 % d'ester formique de l'une ou l'autre des fonctions -OH</p> <p>1) 3650—2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945</p> <p>2) diol-3,87 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,75 (d, J = 4, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 et 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; ester formique : 3,87 (s, 3H, =NOCH₃) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,93 et 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 8,22 (s, 1H, -HCOO⁻)</p>

Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, CF ₃ CO ₂ D, σ en ppm, H en Hz
8		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3350, 1780, 1680, 1655, 1620, 1530, 1120, 1040, 940</p> <p>2) 3,61 (s, 6H, >C(OCH₃)₂) ; 3,92 (s large, 2H, -SCH₂-) ; 4,31 (s, 3H, =NOCH₃-) ; 4,73 (d, J = 6, 2H, >NCH₂-) ; 5,0 (t, J = 6, 1H, -CH₂-CH<) ; 5,38 (d, J = 4, H₆) ; 6,05 (dd, J = 4 et 9, H₇) ; 7,16 et 7,88 (2d, J = 16, -CH=CH-) ; 7,50 (s, H du thiazole)</p>

R E V E N D I C A T I O N S

1 - Un nouveau thiolester caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :



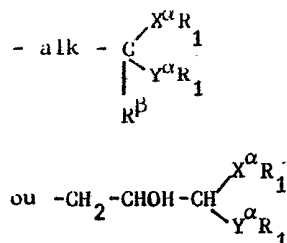
5 dans laquelle

α/le symbole R° est un radical vinyle ou cyanométhyle

le symbole R est choisi parmi les significations suivantes :

- 1) alcoyle, L-amino-2 carboxy-2 éthyle , phényle,
- 2) pyridyl-2, pyridyl-3 ou pyridyl-4 et leurs N-oxydes,
- 10 3) pyrimidinyl-2; pyridazinyl-3 substitué en position -6 (par un radical alcoyle, méthoxy, amino ou acylamino) et éventuellement N-oxydé ou tétrazolo [4,5-b] pyridazinyl-6,
- 4) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ; triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4
- 15 yl-5 substitués en position -1
- a) par un radical alcoyle, non substitué ou substitué par un radical alcoyloxy, alcoylthio, phényle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, alcoyloxycarbonyle ou thiazolidinyl-2,
- b) par un radical allyle ; dihydroxy-2,3 propyle ; dihydroxy-1,3 propyl-2 ;
- 20 formyloxy-3 hydroxy-2 propyle ; bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyl-oxy-1,3 propyl-2,
- c) par un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone, substitué par un radical hydroxy, carbamoxyloxy, acyloxy (dont la partie acyle peut être substituée par un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino),
- 25 alcoylsulfinyle, alcoylsulfonylamine, amino, alcoylamino, dialcoylamino, sulfoamino, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (dont la partie acyle est éventuellement substituée par hydroxy, amino, alcoyl-amino ou dialcoylamino), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido, dialcoyluréido,

d) par un radical répondant à l'une des formules générales :



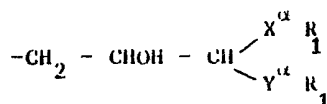
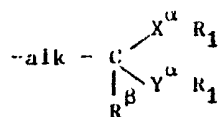
dans lesquelles alk est un radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes
 5 de carbone, X^α et Y^α sont identiques et représentent des atomes
 d'oxygène ou de soufre, et R_1 représente un radical alcoyle, ou bien
 X^α et Y^α sont identiques ou différents et représentent des atomes
 d'oxygène ou de soufre, et les radicaux R_1 forment ensemble un radical
 alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone, et R^β représente un
 10 atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 3 atomes de
 carbone,

e) par un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone substitué
 par un radical alcoyloxyimino ou hydroxyimino,

- 5) dialcoyl-1,4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 ;
 15 alcoyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 ;
 alcoyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3,
 6) triazol-1,3,4 yl-5 ; triazol-1,2,3 yl-5 ou alcoyl-1 triazol-1,2,4
 yl-5 non substitué ou substitué en position -3 par alcoyloxycarbonyle,
 7) a)- thiadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un
 20 radical alcoyle, trifluorométhyle, alcoyloxy, alcoylthio, hydroxy-
 alcoylthio dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone,
 alcoylsulfonyle, hydroxy, hydroxyalcoyle, carboxy, carboxyalcoyle,
 amino, alcoylamino, dialcoylamino, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle,
 dialcoylaminoalcoyle, acylamino ou acylaminoalcoyle,
 25 b)- thiadiazol-1,2,4 yl-5 substitué par un radical alcoyle ou
 alcoyloxy,
 8) a)- oxadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un radical
 alcoyle, trifluorométhyle, phényle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle,
 dialcoylaminoalcoyle ou acylaminoalcoyle,
 30 b)- oxazolyl-2 ou alcoyl-4 oxazolyl-2.

- 9) tétrazolyl-5 non substitué ou substitué en position -1 par
- a) - un radical alcoyle non substitué ou substitué par alcoyloxy, sulfo, carboxy ou sulfamoyle,
- b)- un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué
- 5 par hydroxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, carboxy-alcoylamino, sulfamoylamino, sulfoamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido,
- c)- un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone substitué par hydroxyimino ou alcoyloxyimino,
- 10 d)- un radical phényle, dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2, formyloxy-3 hydroxy-2 propyle, bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2,
- e)- un radical de formule générale $-\text{alk CR}^{\beta}(\text{X}^{\alpha}\text{R}_1)(\text{Y}^{\alpha}\text{R}_1)$ pour lequel R^{β} est un atome d'hydrogène, ou un radical de formule générale
- 15 $-\text{CH}_2-\text{CHOH CH}(\text{X}^{\alpha}\text{R}_1)(\text{Y}^{\alpha}\text{R}_1)$ et le symbole R' représente un atome d'hydrogène ou un radical protecteur choisi parmi t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloracétyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle, formyle ou trifluoracétyle, ou bien
- 20 $\beta/$ le symbole R^{α} est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou un radical protecteur et, soit le symbole R est défini comme ci-dessus en $\alpha/$ et le symbole R' est un radical formyle ou trifluoracétyle, soit le symbole R est choisi parmi les significations :
- 1) pyrimidinyl-2
- 25 2) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par
- a) un radical alcoyle substitué par alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, acyle, alcoyloxycarbonyle ou thiazolidinyl-2,
- 30 b) un radical dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2, formyl-oxy-3 hydroxy-2 propyle, bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2,

- c) un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par amino, alcoylamino, dialcoylamino, sulfoamino, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino substitué (par hydroxy, amino, alcoylamino, ou dialcoylamino), alcoyloxy-carbonylamino, uréido, alcoyluréido,
- 5 dialcoyluréido,
- d) un radical répondant à l'une des formules générales



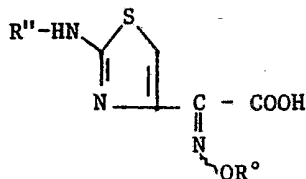
- dans lesquelles alk, X^α , Y^α et R_1 sont définis comme
- 10 ci-dessus et R^β représente un radical alcoyle contenant 1 à 3 atomes de carbone.
- e) un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone substitué par un radical alcoyloxyimino ou hydroxyimino
- 3) triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxy-carbonyl-2 triazol-1,3,4
- 15 yl-5 substitués en position -1 par
- a) un radical alcoyle non substitué ou substitué par un radical alcoyloxy, alcoylthio, phényle, ou carbamoyle
- b) un radical allyle
- c) un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par
- 20 hydroxy, carbamoyloxy, acyloxy (dont la partie acyle peut être substituée par un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino) alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyle ou acylamino
- d) un radical de formule générale (II) telle que définie dans le brevet principal.
- 25 4) dialcoyl-1,4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3; alcoyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3; alcoyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3,
- 5) alcoyl-1 triazol-1,2,4 yl-5,
- 6) thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par hydroxyalcoylthio
- 30 dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone,

- 7) a) oxadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un radical alcoyle, trifluorométhyle, phényle, aminoalcoyle, alcoyl-aminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle ou acylaminoalcoyle,
b) oxazolyl-2 ou alcoyl-4 oxazolyl-2
- 5 8) tétrazolyl-5 substitué en position -1 par
- a) sulfamoylalcoyle
b) un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par carboxyalcoylamino, sulfoamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyl-uréido
- 10 c) un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone substitué par hydroxyimino ou alcoyloxyimino
d) un radical dihydroxy-2,3 propyle; dihydroxy-1,3 propyl-2; formyloxy-3 hydroxy-2 propyle; bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2, ou
- 15 e) un radical de formule générale $-Alk - CR^{\beta} (X^{\alpha}R_1)(Y^{\alpha}R_1)$ dans laquelle R_{β} est un atome d'hydrogène, ou un radical de formule générale $-CH_2CHOHCH(X^{\alpha}R_1)(Y^{\alpha}R_1)$ et le symbole R' est défini comme ci-dessus en a/, étant entendu que les groupements amino ou alcoylamino contenus
- 20 certains radicaux R sont protégés et les groupements carboxy ou hydroxy sont libres ou protégés, et que les portions ou radicaux alcoyle ou acyle cités ci-dessus sont (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone, ses isomères syn, anti et leurs mélanges et, lorsque le radical R
- 25 contient un groupement carboxy ou sulfo, leurs sels métalliques et leurs sels d'addition avec les bases azotées tertiaires.
- 2 - Un nouveau thiolester selon la revendication 1, caractérisé en ce que R^0 est un radical protecteur choisi parmi trityle, tétrahydropyranylle et méthoxy-2 propyle-2.
- 30 3 - Un nouveau thiolester selon la revendication 1, caractérisé en ce que, lorsque R contient un radical amino ou alcoylamino, celui-ci est protégé par un groupement protecteur choisi parmi t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloracétyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle,
- 35 p.méthoxybenzyloxycarbonyle, formyle ou trifluoracétyle.

4 - Un nouveau thiolester selon la revendication 1, caractérisé en ce que, lorsque R comporte un radical carboxy protégé, le groupement protecteur est choisi parmi méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle et p.méthoxybenzyle.

- 5 5 - Un nouveau thiolester selon la revendication 1, caractérisé en ce que, lorsque R comprend un ou des radicaux hydroxy/protégés, le groupement protecteur est choisi parmi trityle, tétrahydropyrannyle, méthoxy-2 propyle-2, ou bien diméthyl-2,2 dioxolanyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxanyl-5 lorsqu'il s'agit de la protection des radicaux
- 10 dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyle-2.

6 - Un procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un acide (ou un dérivé réactif de l'acide) de formule générale

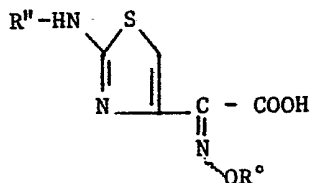


- 15 dans laquelle R° est défini comme dans la revendication 1, étant entendu que l'oxime est préalablement protégé si R° représente l'hydrogène, et R'' est défini comme R' dans la revendication 1 à l'exception de représenter l'hydrogène (ou peut représenter un atome d'hydrogène lorsque le dérivé réactif est le chlorure d'acide) sur un thiol (libre ou à
- 20 l'état de sel alcalin ou alcalinoterreux) de formule générale



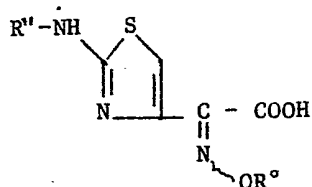
- dans laquelle R est défini selon la revendication 1, puis le cas échéant élimine les radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel métallique ou en un sel d'addition avec une base orga-
- 25 nique azotée tertiaire lorsque R contient un radical carboxy ou sulfo.

7 - Un procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'acide de formule générale

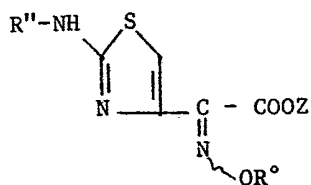


5 est utilisé sous forme d'un dérivé réactif choisi parmi l'anhydride, un anhydride mixte, un ester réactif ou le chlorure d'acide.

8 - Un procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'on utilise comme dérivé réactif de l'acide de formule générale



10 un ester réactif de formule générale

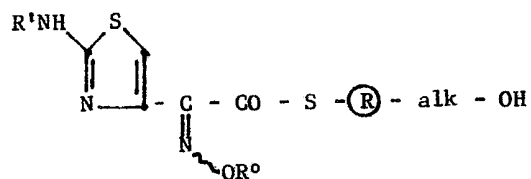


dans laquelle R'' est défini comme R' dans la revendication 1 à l'exception de représenter l'hydrogène,

R° est défini comme dans la revendication 1 et Z est un radical succi-

15 nimido, benzotriazolyl-1 nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, penta-chlorophényle ou phtalimido.

- 9 - Un procédé de préparation des produits selon la revendication 1 pour lesquels R contient un radical carbamoyloxyalcoyle ou acyloxyalcoyle (dont la partie acyle est éventuellement substituée par un radical amino ou alcoylamino protégés ou par un radical dialcoylamino),
- 5 caractérisé en ce que l'on transforme le thiolester correspondant de formule générale :



- dans laquelle R' et R⁰ sont définis comme dans la revendication 1 à l'exception de représenter des atomes d'hydrogène, et (R)-alk OH représente un radical R contenant un substituant hydroxyalcoyle, par toute
- 10 méthode connue pour obtenir un carbamate ou un ester à partir d'un alcool sans toucher au reste de la molécule, puis élimine éventuellement les groupements protecteurs.

- 10 - Un procédé selon la revendication 9, caractérisé en
- 15 ce que la transformation en carbamate s'effectue par action d'isocyanate de chlorosulfonyle ou de trichloracétyle, suivie du traitement par une base.

- 11 - Un procédé selon la revendication 9, caractérisé en
- ce que l'estérification s'effectue par condensation d'un dérivé réactif
- 20 de l'acide en présence d'une base azotée ou d'un agent alcalin de condensation.