

①②

# DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 28 novembre 1983.

③① Priorité : JP, 29 novembre 1982, n° 210490.

④③ Date de la mise à disposition du public de la demande : BOPI « Brevets » n° 34 du 24 août 1984.

⑥① Références à d'autres documents nationaux appar-  
entés :

⑦① Demandeur(s) : Société dite : OTSUKA KAGAKU YAKU-  
HIN KABUSHIKI KAISHA. — JP.

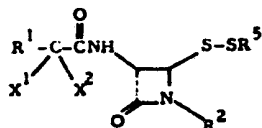
⑦② Inventeur(s) : Junzo Nokami, Michio Sasaoka, Sigeru  
Torii, Hideo Tanaka, Norio Saito et Takashi Siroi.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) : Armengaud Aîné.

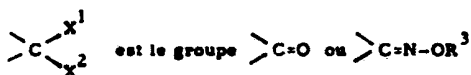
⑤④ Dérivés d'azétidinone et procédé pour leur préparation.

⑤⑦ Dérivés d'azétidinone de formule I :



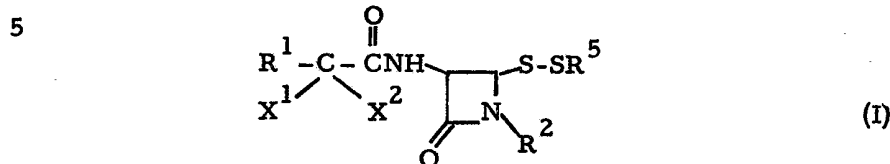
dans laquelle R<sup>1</sup> est un groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe phénoxy substitué ou non substitué, R<sup>2</sup> est de l'hydrogène, un reste hydrocarbure éventuellement substitué ou un groupe de protection de la fonction amine choisi parmi les radicaux acyle, silyle, sulfonyle et phosphonyle dérivés d'un acide organique ou minéral,

substitué, un groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, un groupe amino ou de l'hydrogène, de X<sup>1</sup> et X<sup>2</sup> l'un est de l'hydrogène quand l'autre ne l'est pas, et R<sup>5</sup> est un groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe hétérocyclique substitué ou non substitué. L'invention se réfère également à un procédé pour la préparation de ces composés.



(où R<sup>3</sup> est de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur), X<sup>1</sup> et X<sup>2</sup> sont identiques ou différents et sont chacun un halogène, un groupe hydroxyle, alcoxy, acyloxy, SR<sup>4</sup> (où R<sup>4</sup> est un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, substitué ou non

La présente invention se réfère à des dérivés d'azétidinone et à un procédé pour leur préparation et plus en particulier aux nouveaux dérivés d'azétidinone de formule (I)

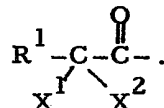


dans laquelle  $\text{R}^1$  est un groupe phényle substitué ou non substitué ou un  
 10 groupe phénoxy substitué ou non substitué,  $\text{R}^2$  est de l'hydrogène, un  
 reste hydrocarbure éventuellement substitué ou un groupe de protection  
 de la fonction amine choisi parmi les radicaux acyle, silyle, sulfonyle  
 et phosphonyle dérivés d'un acide organique ou minéral,

15  $\begin{array}{c} \diagup \quad \diagdown \\ \text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{X}^1 \quad \text{X}^2 \end{array}$  est le groupe  $\text{C}=\text{O}$  ou  $\text{C}=\text{N}-\text{OR}^3$  (où  $\text{R}^3$  est de l'hy-  
 drogène ou un groupe alkyle inférieur),  $\text{X}^1$  et  $\text{X}^2$  sont identiques ou dif-  
 férents et sont chacun un halogène, un groupe hydroxyle, alcoxy, acyloxy,  
 $\text{SR}^4$ , (où  $\text{R}^4$  est un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée  
 substitué ou non substitué, un groupe phényle substitué ou non substi-  
 20 tué ou un groupe hétérocyclique substitué ou non substitué), un groupe  
 amino ou de l'hydrogène, de  $\text{X}^1$  et  $\text{X}^2$  l'un est de l'hydrogène quand l'au-  
 tre ne l'est pas, et  $\text{R}^5$  est un groupe phényle substitué ou non substitué  
 ou un groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, ainsi qu'à un  
 procédé pour la préparation de ces composés.

25 Les dérivés d'azétidinone de formule (I) selon la pré-  
 sente invention sont des composés nouveaux qui n'ont pas encore été  
 décrits dans la littérature. Bien que de nombreux procédés aient été  
 développés jusqu'à ce jour pour la synthèse des dérivés d'azétidinone de  
 formule (I) dans laquelle  $\text{X}^1$  et  $\text{X}^2$  sont tous deux de l'hydrogène, on ne  
 30 connaît pas encore un procédé pour la synthèse des dérivés de formule (I)  
 dans laquelle au moins l'un des deux  $\text{X}^1$  et  $\text{X}^2$  est un groupe fonctionnel.  
 En général il y a plusieurs types de céphalosporine ayant une activité

anti-bactérienne et qui sont de ce fait utiles en tant qu'agents antibactériens, possédant un groupe fonctionnel tel qu'amino, imino, hydroxyle ou similaire en position 7 dans la chaîne amide. Habituellement l'introduction d'une chaîne amide possédant un groupe fonctionnel est effectuée  
 5 par désacylation du groupe amido en position 7 afin de le convertir en groupe amino en introduisant le groupe



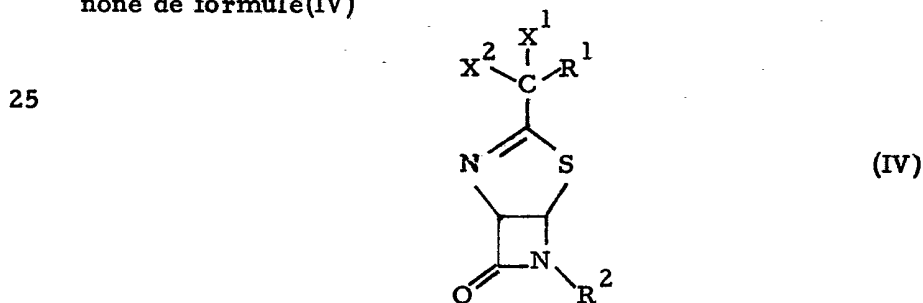
Les dérivés d'azétidinone de formule I de la présente invention, renfermant un groupe amido possédant le groupe fonctionnel requis, peuvent être transformés directement en une céphalosporine renfermant le groupe fonctionnel requis, ce qui apparaît dans une équation de la réaction représentée plus bas.

Un premier but de l'invention est de pourvoir à de nouveaux  
 15 dérivés d'azétidinone de formule (I) possédant un groupe fonctionnel sur la chaîne amide.

Un autre but de l'invention est de pourvoir à un procédé pour la préparation de nouveaux dérivés d'azétidinone de formule (I).

D'autres particularités de la présente invention apparaissent dans la description ci-après.

Selon la présente invention les dérivés de formule (I) visés peuvent être préparés en faisant réagir un dérivé de thiazolino-azétidinone de formule (IV)



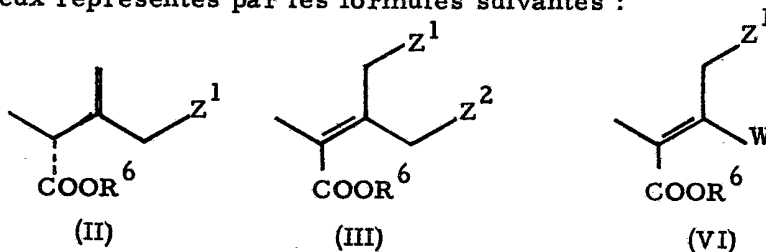
30 dans laquelle  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{X}^1$  et  $\text{X}^2$  ont la signification donnée ci-dessus, avec un disulfure de formule (V)



où  $R^5$  a la signification donnée ci-dessus, dans un solvant hydraté en présence d'un acide.

Des exemples spécifiques des groupes représentés par  $R^1$  dans le composé de formule (IV), qui sert de produit de départ dans la présente invention, sont les groupes phényle, tolyle, xylyle, p-chlorophényle, p-nitrophényle, ainsi que des groupes phényle substitués ou non substitués similaires ; les groupes phénoxy, tolyloxy, xylyloxy, p-chlorophénoxy, p-nitrophénoxy ainsi que des groupes phénoxy substitués ou non substitués similaires.

Des exemples des groupes représentés par  $R^2$  sont l'hydrogène, un reste hydrocarbure éventuellement substitué ou un groupe de protection de la fonction amine tels que les radicaux acyle, silyle, sulfonyle, phosphonyle et similaires, dérivés d'un acide organique ou minéral. Des exemples des restes hydrocarbure éventuellement substitués sont ceux représentés par les formules suivantes :



dans lesquelles  $R^6$  est de l'hydrogène ou un groupe de protection du groupe carboxyle,  $Z^1$  et  $Z^2$  sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe contenant du soufre, un atome d'oxygène ou d'azote ou un atome similaire et W est un groupe hydroxyle protégé. Des exemples de groupes de protection du groupe carboxyle représentés par  $R^6$  sont les groupes benzyle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, diphénylméthyle, triphénylméthyle et des groupes phénylméthyle similaires ; les groupes phénoxyméthyle, p-nitrophénoxyméthyle, p-méthoxyphénoxyméthyle et des groupes phényloxyméthyle similaires ; les groupes méthyle, éthyle, tert. -butyle, 2-chloro-éthyle, 2,2,2-trichloro-éthyle et des groupes alkyle inférieur substitués ou non substitués similaires. Des exemples de substituants représentés par

$Z^1$  et  $Z^2$  sont le brome, le chlore, le fluor et des atomes d'halogène similaires ; les groupes méthylthio, éthylthio, phénylthio, p-nitrophénylthio, pentachlorophénylthio, 2-pyridylthio, 2-benzothiadiazolylthio, 1,3,4-thiadiazole-5-ylthio, 1,3,4-thiadiazole-5-ylthio substitué en position 2, 1,2,3,4-tétrazole-5-ylthio, 1,2,3,4-tétrazole-5-ylthio substitué en position 1, O-éthylthiocarbonate, N,N-diéthylthiocarbamate, phénylsulfonyl, p-méthylphénylsulfonyl et des groupes contenant du soufre similaires ; les groupes hydroxyle, méthoxy, éthoxy, acétoxy, benzoyloxy, nitroso-oxy, nitriloxy et des groupes contenant de l'oxygène similaires ; les groupes diméthylamino, pipéridine-1-yle et des groupes contenant de l'azote similaires. Des exemples des groupes hydroxyle protégés représentés par W sont les groupes diphénylphosphonyloxy, méthanesulfonate, N-morphonyl, diphénylméthoxy et similaires.

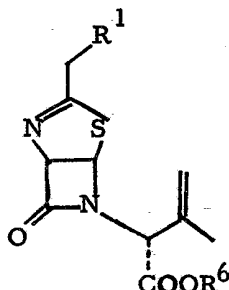
Des exemples de groupes représentés par  $R^3$  sont les groupes méthyle, éthyle, propyle, isobutyle, tert.-butyle et des groupes alkyle inférieur similaires.

Des exemples d'atomes ou de groupes représentés par  $X^1$  sont le chlore, le brome, le fluor et des atomes d'halogène similaires ; les groupes hydroxyle, méthoxy, éthoxy, propoxy, butoxy, isobutoxy, tert.-butoxy et des groupes alcoxy similaires ; les groupes acétoxy, propionyloxy, butyloxy, isobutyloxy et des groupes acyloxy similaires, les groupes méthylamino, diméthylamino, éthylamino, diéthylamino, propylamino, dipropylamino, butylamino, dibutylamino, cyclohexylamino et des groupes amino similaires ; les groupes méthylthio, éthylthio, isopropylthio, tert.-butylthio, phénylthio, p-nitrophénylthio, pentachlorophénylthio, 2-pyridylthio, 2-benzothiazolylthio, 1,3,4-thiadiazole-5-ylthio substitué en position 2, 1,2,3,4-tétrazole-5-ylthio substitué en position 1 et des groupes  $SR^4$  similaires.

Des exemples d'atomes ou de groupes représentés par  $X^2$  sont les mêmes que ceux décrits ci-dessus pour  $X^1$  ou de l'hydrogène.

Les composés de formule (IV) connus et utilisés comme produits de départ peuvent être préparés de la façon habituelle à partir

des dérivés d'azétidinone de formule (VII)



(VII)

5

dans laquelle  $R^1$  et  $R^6$  ont la signification donnée ci-dessus, [par exem-  
 10 ple selon le procédé décrit dans Tetrahedron Letter, 3193 (1981)] ou  
 bien par un traitement complémentaire des composés ainsi obtenus de la  
 façon habituelle.

Des exemples des disulfures représentés par la formule (V)  
 utilisés dans la réaction précédente, sont ceux dans lesquels  $R^5$  est un  
 15 groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe hétérocyclique  
 substitué ou non substitué. Des exemples de groupes phényle substitués  
 ou non substitués sont les groupes phényle, p-nitrophényle, pentachloro-  
 phényle, trichlorophényle, etc... Des exemples de groupes hétérocycli-  
 ques substitués ou non substitués sont les groupes 2-pyridyle, 2-benzo-  
 20 thiazolyle, 1,3,4-thiadiazole-2-yle, 5-méthyl-1,3,4-thiadiazole-2-yle,  
 5-phényl-1,3,4-thiadiazole-2-yle, 1,2,3,4-tétrazole-5-yle, 1-méthyl-  
 1,2,3,4-tétrazole-5-yle, 1-phényl-1,2,3,4-tétrazole-5-yle, benzimi-  
 dazolyle, et similaires.

Les quantités des composés de formule (IV) et du composé  
 25 de formule (V) à mettre en oeuvre ne sont pas liées à des limites parti-  
 culières et peuvent être choisies selon les besoins entre des limites es-  
 pacées. Le dernier composé est utilisé en une quantité comprise habi-  
 tuellement entre environ 1 et environ 10 moles, de préférence entre  
 environ 1 et environ 2 moles, par mole des premiers composés.

30 La réaction selon la présente invention est effectuée dans  
 un solvant organique hydraté en présence d'un acide. La teneur en eau  
 du solvant organique hydraté est, bien qu'elle ne soit pas particulière-  
 ment limitative, comprise entre environ 1 et environ 1000 équivalents,

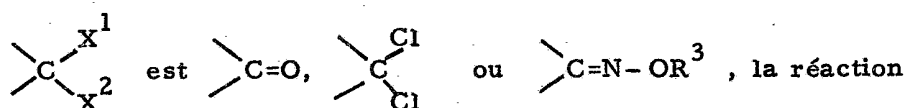
de préférence entre environ 10 et environ 500 équivalents, par rapport au composé de formule (IV). Parmi les solvants organiques appropriés on peut citer à titre d'exemples : le pentane, l'hexane, le benzène, le toluène et des hydrocarbures similaires ; le chlorure de méthylène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, le dichlorobenzène et les hydrocarbures halogénés similaires ; le formiate de méthyle, l'acétate de méthyle, l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle et les esters similaires ; l'éther diéthylique, l'éther diméthylique, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, et des éthers similaires ; le méthanol, l'éthanol, le butanol, l'éthylèneglycol et les alcools similaires ; les acides formique, acétique, propionique et les acides carboxyliques similaires ; l'acétonitrile, le benzonitrile et les nitriles similaires ; le diméthylformamide, le diméthylacétamide et des amides similaires ; le diméthylsulfoxyde et les sulfoxydes similaires ; le nitrométhane, le nitro-éthane et les hydrocarbures nitrés similaires ; l'acétone, le cyclohexanone et des cétones similaires. Ces solvants organiques peuvent être utilisés seuls ou en mélange. Parmi ces solvants il est préférable d'utiliser les éthers, les cétones, les alcools, les amides, les sulfoxydes ou des solvants polaires hydrophiles similaires ou un mélange d'au moins un de ces solvants hydrophiles et d'au moins un autre des solvants ci-dessus cités. La quantité de solvant est habituellement comprise entre environ 1 et environ 1000 parties, de préférence entre environ 2 et environ 500 parties en poids, sur la base du poids du composé de formule (IV), bien qu'elle varie en fonction du type de composé de départ de formule (IV) et du disulfure de formule (V).

Le groupe d'acides appropriés comprend une grande variété d'acides minéraux et organiques ayant une acidité suffisante pour décomposer le noyau de thiazoline du composé de formule (I), tels que les halogénures d'hydrogène, les acides sulfurique, nitrique, phosphorique, perchlorique, chlorhydrique et les acides minéraux similaires, les acides alcanesulfoniques, arylsulfoniques, arylalkylsulfoniques,  $\alpha$ -halogéno-alcanesulfoniques et les acides sulfoniques similaires ; les acides  $\alpha$ -halogénocarboxylique, polycarboxylique et les acides carboxyliques

similaires. Parmi ces acides on préfère ceux dont la constante de dissociation est supérieure à environ 0,01. Parmi ces derniers sont particulièrement préférentiels les acides perchlorique, trifluoro-acétique, trichloro-acétique, dichloro-acétique, trifluorométhanesulfonique, trichlorométhanesulfonique, chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, fluorhydrique, nitrique, phosphorique, benzènesulfonique, toluène sulfonique, etc... La quantité d'acide, bien qu'elle soit variable en fonction du type de composé de formule (IV) et du solvant, de la température réactionnelle et d'autres conditions, est habituellement comprise entre environ 0,01 et environ 50 moles, de préférence entre environ 0,1 et environ 10 moles, par mole de composé de formule (IV).

Dans le cas où une réaction secondaire est provoquée par la décomposition du noyau d'azétidinone ou du groupe de protection du groupe amino représenté par  $R^2$ , le composé recherché peut être préparé avec un rendement élevé en déterminant les conditions réactionnelles, telles que le type et la concentration de l'acide, la température réactionnelle, la durée de la réaction, etc..

La réaction entre les composés de formules (IV) et (V) est effectuée en général à la température ambiante et est normalement achevée en un intervalle de temps compris entre environ 10 mn et environ 3 h. Si l'on prépare un composé de formule (I) dans laquelle



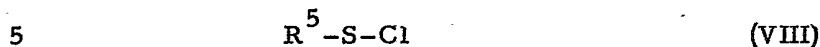
est conduite à la température ambiante pendant environ 24 à 120 h ou à une température entre 30 et 80°C environ pendant environ 1 à 48 h, ce qui permet d'obtenir le composé de formule (I) avec un rendement élevé.

Des exemples de groupes représentés par  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  et  $R^5$  dans les présents composés de formule (I) sont les mêmes que ceux donnés ci-dessus pour les composés de formules (IV) et (V).

Le procédé selon la présente invention implique essentiellement la réaction entre le composé de formule (IV) et le composé de

- 8 -

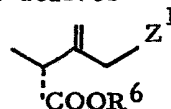
formule (V). Le composé de formule (I) ne peut pas être préparé, comme le montre l'exemple de comparaison décrit plus loin, si l'on fait réagir de la même façon que ci-dessus, le composé de formule IV avec un composé de formule (VIII)



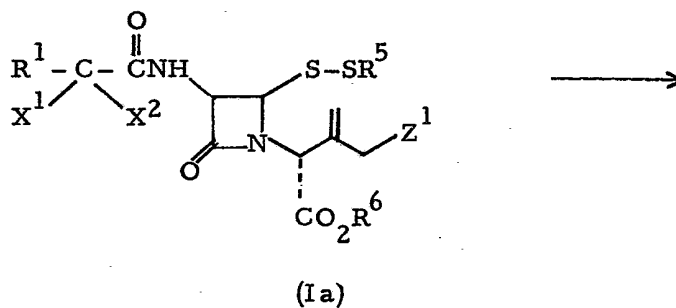
dans laquelle  $R^5$  a la signification donnée ci-dessus, en remplacement du composé de formule (V).

Après l'achèvement de la réaction, le composé envisagé ainsi obtenu est extrait et séparé du mélange réactionnel de la façon  
10 habituelle et peut être purifié facilement par exemple par précipitation, filtration recristallisation et chromatographie.

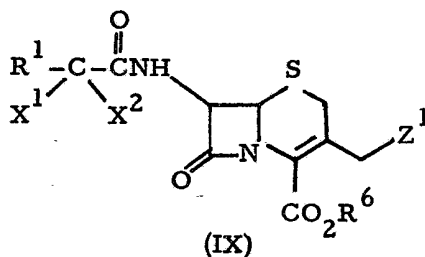
Les dérivés d'azétidinone de formule (I) selon la présente invention sont utiles en tant que produits intermédiaires pour la synthèse des antibiotiques du type céphalosporine. Par exemple, les dérivés  
15 d'azétidinone de formule (I) dans laquelle  $R^2$  est un groupe



[ces dérivés seront désignés ci-après comme étant de formule (Ia)]  
peuvent être transformés en dérivés de céphalosporine de formule (IX) en les faisant réagir avec de l'ammoniac dans un solvant organique afin  
20 d'obtenir la fermeture du cycle.



- 9 -

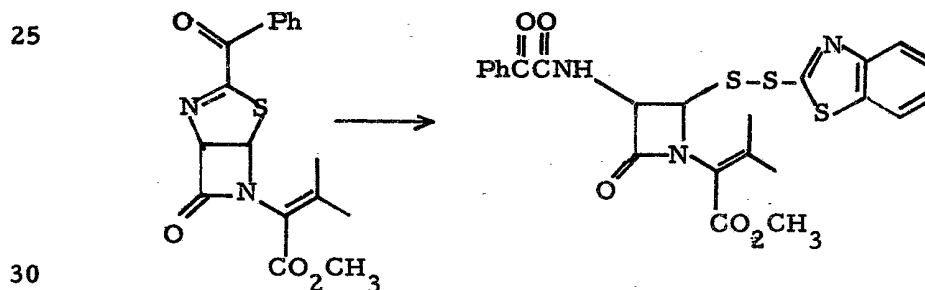


Dans ces formules  $R^1$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $X^1$ ,  $X^2$  et  $Z^1$  ont la signification donnée ci-dessus.

De très nombreux solvants organiques inertes peuvent être  
 10 utilisés dans la réaction ci-dessus, parmi lesquels on préfère le diméthylformamide, le diméthylacétamide et les solvants polaires non protomiques similaires, le meilleur étant le diméthylformamide. Les quantités de composé de formule (I) et d'ammoniac mises en oeuvre ne sont pas  
 15 soumises à des limites particulières et peuvent être choisies dans une gamme large. L'ammoniac est habituellement utilisé en une quantité comprise entre 1 et 10 moles environ, de préférence entre 1 et 3 moles environ, par mole de composé de formule (I). La réaction se déroule  
 20 favorablement à une température habituellement comprise entre  $-78$  et  $20^\circ\text{C}$  environ, de préférence entre  $-40$  et  $5^\circ\text{C}$  environ et est achevée en un intervalle de temps compris entre 1 et 60 mn environ.

La présente invention sera décrite plus en détail à l'aide des exemples non limitatifs ci-après et de l'exemple comparatif dans lequel Ph représente un groupe phényle.

#### Exemple 1

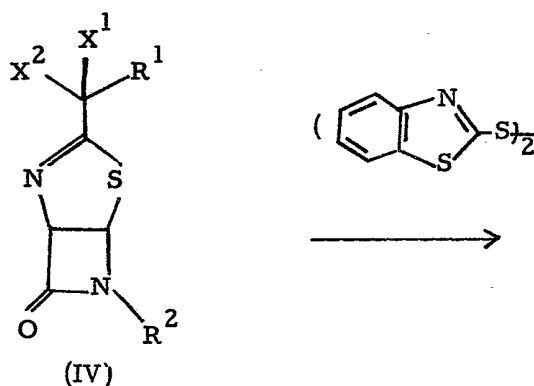


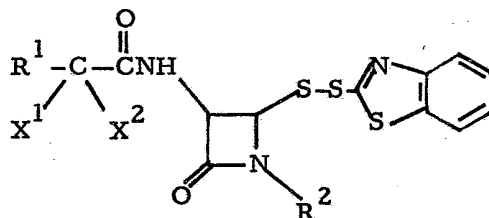
Dans 1 ml de tétrahydrofurane sont dispersés 11,2 mg de 2-(3-benzoyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hepta-2-ène-6-yl)-3-méthyl-2-buténate de méthyle et 15,4 mg de disulfure de dibenzothiazolyle. A la dispersion est ajouté 0,25 ml d'une solution aqueuse à 20 % d'acide perchlorique et le mélange est agité pendant 24 h à la température ambiante. Au mélange réactionnel sont ajoutés ensuite 5 ml d'acétate d'éthyle et les produits insolubles sont éliminés à l'aide d'un filtre en verre. Le filtrat est lavé avec de l'eau et séché sur du sulfate de sodium anhydre et le solvant est écarté par distillation. Le résidu (24,3 mg) est séparé et purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice, et on obtient ainsi 13,6 mg de 2-(4-(2-benzothiazolyl)-dithio-3-benzoylamido-2-oxazétidine-1-yl)-3-méthyl-2-buténate de méthyle avec un rendement de 82 %.

Analyses :

Lumière i. r. ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3370, 1778, 1723, 1695, 1670  $\text{cm}^{-1}$   
 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  2,13 (s, 3H), 2,20 (s, 3H),  
 3,15 (s, 3H), 5,37 (dd, 1H, 4,7Hz, 8Hz),  
 5,62 (d, 1H, 4,7Hz) , 7,2-7,7 (m, 7H),  
 7,85 (d, 1H, 8Hz) , 8,2-9,0 (m, 2H)

## Exemples 2 à 15





(I)

La thiazolino-azétidinone de formule (IV) et le disulfure de dibenzothiazolyle sont dispersés dans du tétrahydrofuranne puis un acide est ajouté à la dispersion obtenue. Le mélange est agité à la température ambiante pendant l'intervalle de temps indiqué dans le tableau I annexé. La réaction est conduite dans les conditions décrites dans l'exemple 1, à l'exception de celles indiquées dans le tableau I annexé, et ensuite on applique le même traitement que dans l'exemple 1 pour obtenir le dérivé d'azétidinone de formule (I) recherché.

Le tableau I montre les conditions de réaction et les rendements, et le tableau II donne les résultats des analyses à la lumière i. r. et par  $^1\text{H}$  RMN obtenus pour les dérivés de formule (I).

Tableau I

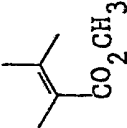
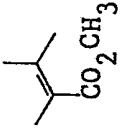
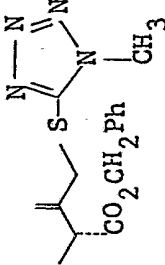
| Ex. | Composé (IV)   |                |                                                                                      | Acide                 | Temps de<br>réaction<br>heures | Rendement (%) |                   |
|-----|----------------|----------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|---------------|-------------------|
|     | R <sup>1</sup> | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup>                                                                       |                       |                                | (I)           | recueilli<br>(IV) |
| 2   | Ph             | =O             |   | 5% HCl                | 40                             | 60            | 40                |
| 3   | Ph             | =O             |   | 5% HCl                | 120                            | 83            | 9 -               |
| 4   | Ph             | =O             |  | 5% HCl                | 14                             | 65            | -                 |
| 5   | Ph             | Cl             | Cl                                                                                   | 20% HClO <sub>4</sub> | 24                             | 53            | 32                |

Tableau I (suite)

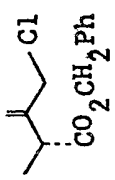
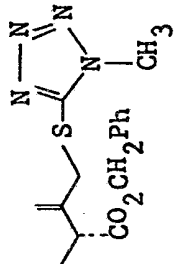
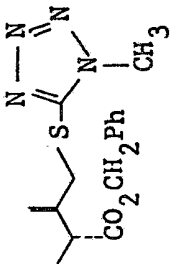
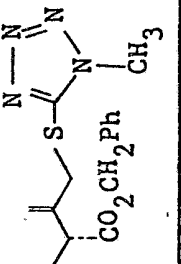
| Ex. | Composé (IV)   |                |                                                                                             | Acide                 | Temps de<br>réaction<br>heures | Rendement (%)    |      |
|-----|----------------|----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|------------------|------|
|     | R <sup>1</sup> | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> R <sup>2</sup>                                                               |                       |                                | recueilli<br>(I) | (IV) |
| 6   | Ph             | Cl             | Cl<br>   | 12% HCl               | 57                             | 57               | -    |
| 7   | Ph             | Cl             | Cl<br>   | 30% p-TsOH            | 52                             | 56               | 17   |
| 8   | Ph             | Cl             | Cl<br>  | 12% HCl               | 47                             | 63               | -    |
| 9   | Ph             | Cl             | Cl<br> | 20% HClO <sub>4</sub> | 54                             | 65               | 20   |

Tableau I (suite)

| Ex. | Composé (IV)   |                     |                |                | Acide                 | Temps de<br>réaction<br>heures | Rendement %<br>recueilli |      |
|-----|----------------|---------------------|----------------|----------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------|------|
|     | R <sup>1</sup> | X <sup>1</sup>      | X <sup>2</sup> | R <sup>2</sup> |                       |                                | (I)                      | (IV) |
| 10  | Ph             | Cl                  | Cl             |                | 70% HClO <sub>4</sub> | 54                             | 54                       | 29   |
| 11  | Ph             | =N-OCH <sub>3</sub> |                |                | 20% HClO <sub>4</sub> | 72                             | 38                       | 38   |
| 12  | Ph             | OCOCH <sub>3</sub>  | H              |                | 5% HCl                | 2                              | 75                       | -    |
| 13  | Ph             | OH                  | H              |                | 5% HCl                | 0.6                            | 56                       | -    |

Tableau I (suite)

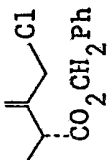
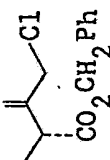
| Ex. | Composé (IV)   |                                 |                | Acide                                                                               | Temps de<br>réaction<br>heures | Rendement (%)  |     |      |
|-----|----------------|---------------------------------|----------------|-------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|----------------|-----|------|
|     | R <sup>1</sup> | X <sup>1</sup>                  | X <sup>2</sup> |                                                                                     |                                | R <sup>2</sup> | (I) | (IV) |
| 14  | Ph             | SC <sub>6</sub> Cl <sub>5</sub> | H              |  | 20% HClO <sub>4</sub>          | 53             | 40  | -    |
| 15  | PhO            | SPh                             | H              |  | 20% HClO <sub>4</sub>          | 116            | 85  | -    |

Tableau II

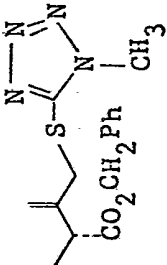
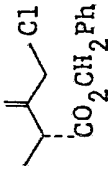
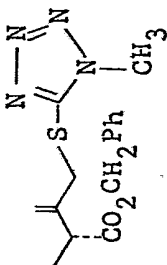
| Composé (I) |                |                |                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-------------|----------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ex.         | R <sup>1</sup> | X <sup>2</sup> | R <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                         |
| 4           | Ph             | =O             |                                                                                                                                                                                     |
|             |                |                | IR (CHCl <sub>3</sub> ) 3370, 1780, 1740, 1670 cm <sup>-1</sup><br>NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,78 (s, 3H), 4,23 (bs, 2H), 5,18 (s, 3H), 5,3-5,6 (m, 1H), 5,43 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,67 (d, 1H, 4Hz), 7,2-8,0 (m, 13H), 8,0-8,5 (m, 2H)                             |
| 5           | Ph             | Cl             |                                                                                                                                                                                     |
|             |                |                | IR (CHCl <sub>3</sub> ) 3380, 1782, 1740, 1700, 1500 cm <sup>-1</sup><br>NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 4,21 (s, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,27 (s, 2H), 5,36 (dd, 1H, 4Hz, 8Hz), 5,55 (s, 1H), 5,57 (d, 1H, 4Hz), 7,28 (s, 5H), 7,2-7,6 (m, 5H), 7,6-8,0 (m, 5H)                 |
| 7           | Ph             | Cl             |                                                                                                                                                                                   |
|             |                |                | IR (CHCl <sub>3</sub> ) 3390, 1780, 1740, 1705, 1505 cm <sup>-1</sup><br>NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ 3,74 (s, 3H), 4,18 (bs, 2H), 5,10 (s, 2H), 5,15 (s, 1H), 5,36 (s, 1H), 5,37 (dd, 1H, 5Hz, 8Hz), 5,50 (s, 1H), 5,64 (d, 1H, 5Hz), 7,1-7,5 (m, 10H), 7,5-8,0 (m, 5H) |

Tableau II (suite)

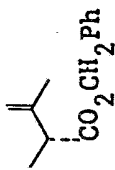
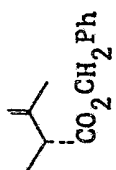
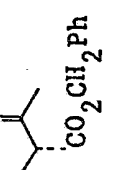
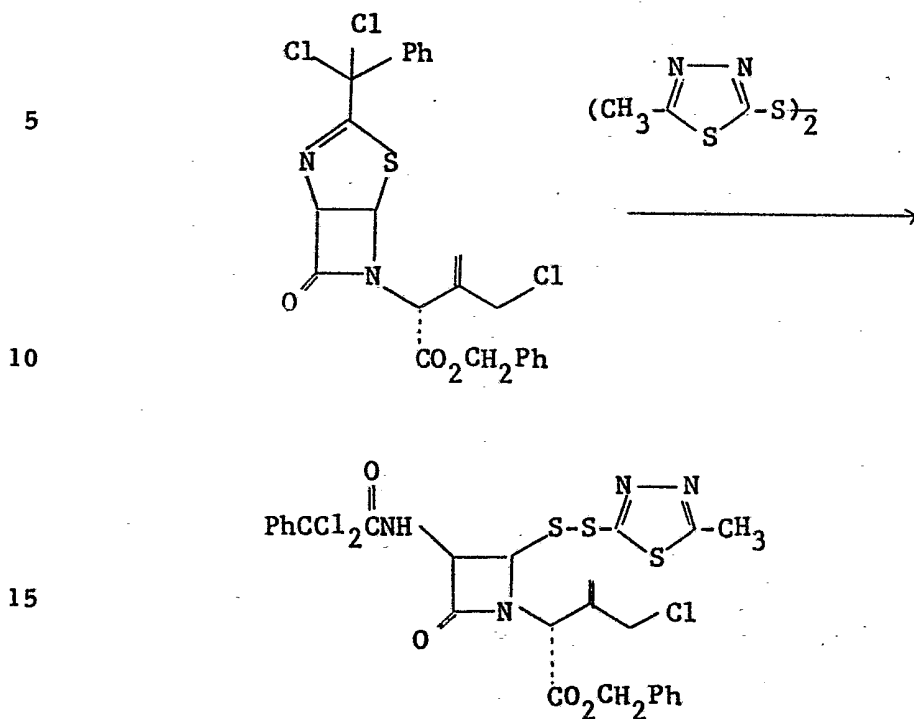
| Composé (i)        |                |                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|----------------|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Ex. R <sup>1</sup> | X <sup>1</sup> | X <sup>2</sup>      | R <sup>2</sup>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 11                 | Ph             | =N-OCH <sub>3</sub> |  <p>IR (CHCl<sub>3</sub>) 3380, 1780, 1740, 1690, 1680 cm<sup>-1</sup><br/> NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,93 (s, 3H), 4,02 (s, 3H), 5,00 (s, 1H), 5,08 (s, 1H), 5,19 (s, 3H), 5,63 (m, 2H), 7,30 (s, 5H), 7,3-7,9 (m, 10H)</p>                           |
| 12                 | Ph             | OCOCH <sub>3</sub>  |  <p>IR (CHCl<sub>3</sub>) 3390, 1778, 1745, 1738, 1696, 1510, 1423 cm<sup>-1</sup><br/> NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,92 (s, 3H), 2,17 (s, 3H), 4,93 (s, 1H), 5,00 (s, 1H), 5,13 (s, 3H), 5,48 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 7,1-7,9 (m, 15H)</p>               |
| 13                 | Ph             | OH                  |  <p>IR (CHCl<sub>3</sub>) 3380, 1775, 1739, 1683, 1507 cm<sup>-1</sup><br/> NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,89 (s, 3H), 4,96 (bs, 2H), 5,13 (s, 2H), 5,13-5,20 (m, 2H), 5,29 (dd, 1H, 4Hz, 8,5Hz), 5,52 (d, 1H, 4Hz), 7,30 (s, 5H), 7,1-7,9 (m, 10H)</p> |

Tableau II (suite)

| Ex. | Composé (I)    |                  |                |                                                                                                                                                                                                                                          |
|-----|----------------|------------------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     | R <sup>1</sup> | X <sup>2</sup>   | R <sup>2</sup> |                                                                                                                                                                                                                                          |
| 14  | Ph             | SCl <sub>5</sub> | H              | <p>IR (CHCl<sub>3</sub>) 3380, 1780, 1735, 1673, 1330 cm<sup>-1</sup></p> <p>NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,24 (bs, 2H), 5,17 (s, 2H), 5,1-5,3 (m, 1H), 5,27 (bs, 2H), 5,33 (s, 1H), 5,41 (s, 1H), 5,55 (m, 1H), 7,2-8,0 (m, 15H)</p>        |
|     |                |                  |                |                                                                                                                                                                                                                                          |
| 15  | Ph             | SPh              | H              | <p>IR (CHCl<sub>3</sub>) 3400, 1783, 1740, 1690, 1490 cm<sup>-1</sup></p> <p>NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ 4,32 (bs, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,23 (s, 2H), 5,31 (s, 1H), 5,45-5,65 (m, 1H), 5,50 (bs, 1H), 5,83 (d, 1H, 5Hz), 7,2-8,0 (m, 20H)</p> |
|     |                |                  |                |                                                                                                                                                                                                                                          |

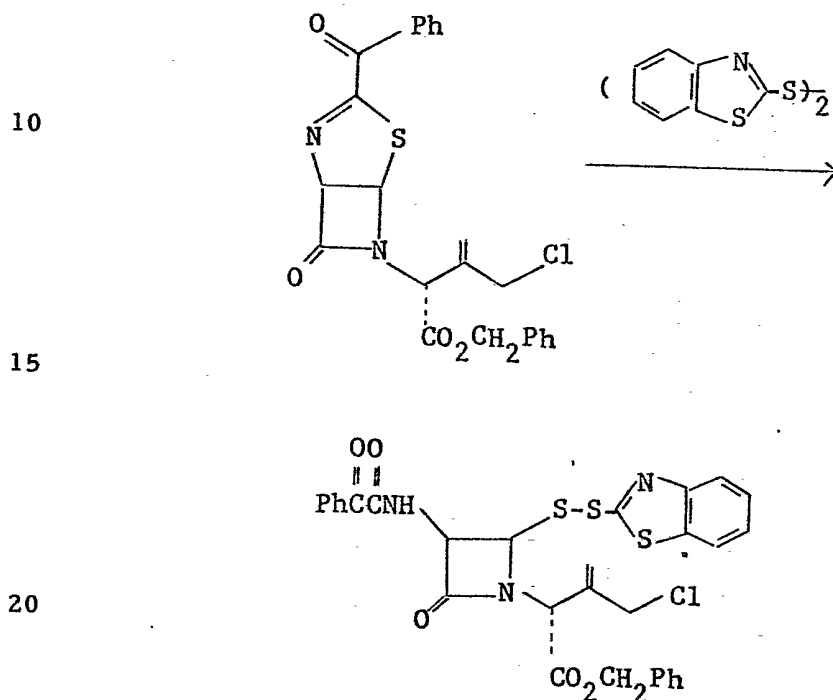
Exemple 16

Dans 2 ml de tétrahydrofurane sont dispersés 111,9 mg de 2-(3-phényldichlorométhyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo [3,2,0]-hepta-2-ène-6-yl)-3-chlorométhyl-3-buténate de benzyle et 79,6 mg de disulfure de di-5-méthyl-1,3,4-thiadiazolyle. A la dispersion est ajouté 0,5 ml d'une solution aqueuse à 20 % d'acide perchlorique et le mélange est agité pendant 70 h à la température ambiante. Le traitement ultérieur est effectué de la même façon que dans l'exemple 1, ce qui permet d'obtenir 107,3 mg de 2-(4-(5-méthyl-1,3,4-thiadiazole-2-yl) dithio-3-phényldichloracétamide-2-oxazétidine-1-yl)-3-chlorométhyl-3-buténate de benzyle avec un rendement de 74 %.

Analyses :

30 Lumière i. r. ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3380, 1780, 1740, 1700, 1505  $\text{cm}^{-1}$

RMN ( $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  2,67 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 5,19 (s, 2H),  
 5,24 (s, 2H), 5,28 (dd, 1H, 5Hz, 7Hz),  
 5,48 (s, 1H), 5,64 (d, 1H, 5Hz),  
 7,32 (s, 5H), 7,2-7,5 (m, 3H),  
 7,5-7,8 (m, 2H), 8,06 (d, 1H, 7Hz)

Exemple 17

Dans 3 ml d'acétone et 2 ml de chlorure de méthylène sont dispersés  
 93,9 mg de 2-(3-benzoyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hepta-  
 2-ène-6-yl)-3-chlorométhyl 3-buténate de benzyle et 77,3 mg de disul-  
 fure de dibenzothiazolyle. A cette dispersion est ajouté 0,5 ml d'une  
 solution aqueuse à 10 % d'acide perchlorique et le mélange est agité  
 pendant 103 h à la température ambiante. Le traitement ultérieur est  
 effectué de la même façon que dans l'exemple 1, ce qui produit 99,0 mg

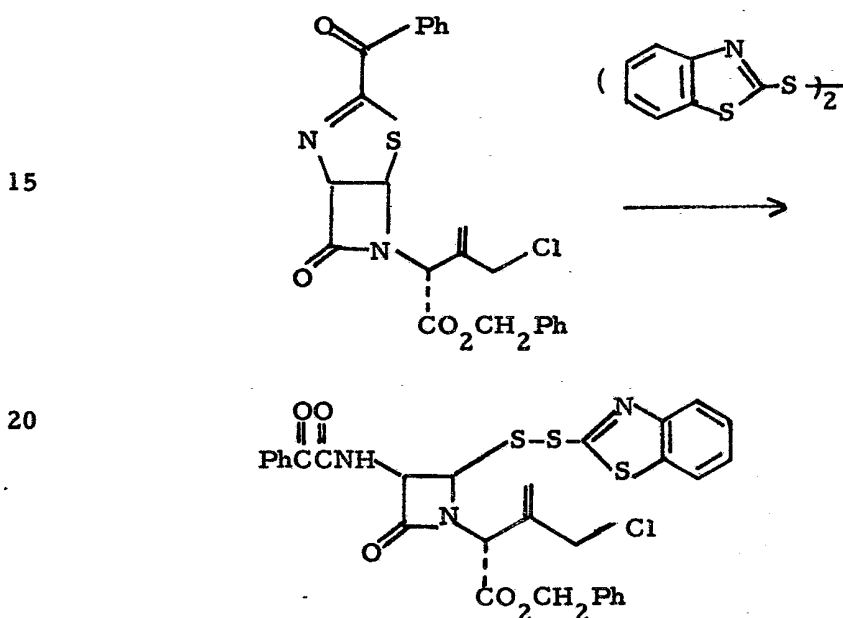
2-(4-(2-benzothiazolyl)dithio-3-benzoylamide-2-oxazétidine-1-yl)-3-chlorométhyl-3-buténate de benzyle avec un rendement de 75 %.

Analyses :

Lumière i. r. ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3370, 1780, 1740, 1670  $\text{cm}^{-1}$

5 RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  4,26 (s, 2H) , 5,20 (s, 2H), 5,28 (s, 1H),  
5,32 (s, 1H), 5,3-5,56 (m, 1H),  
5,56 (s, 1H), 5,66 (d, 1H, 4Hz),  
7,30 (s, 5H), 7,2-8,0 (m, 8H),  
8,0-8,4 (m, 2H)

# 10 Exemple 18

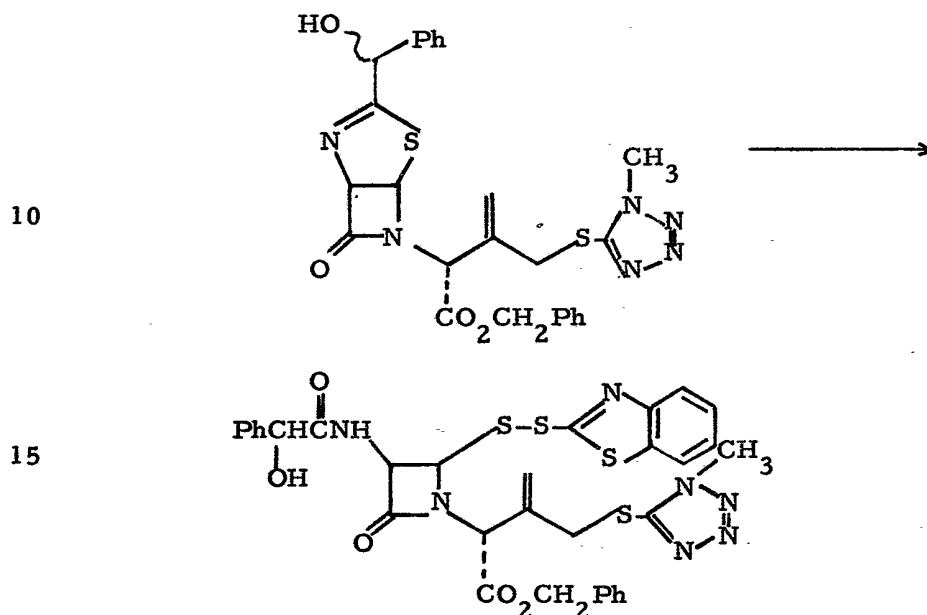


25 Dans 1,5 ml de tétrahydrofurane sont dispersés 39,1 mg de 2-(3-benzoyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hepta-2-ène-6-yl)-3-chlorométhyl-3-buténate de benzyle et 34,9 mg de disulfure de dibenzothiazolyle. A cette dispersion est ajouté 0,4 ml d'une solution aqueuse à 5 % d'acide chlorhydrique et le mélange est agité pendant 10 h à une

30 température entre 60 et 70°C. Le traitement ultérieur est effectué comme dans l'exemple 1, donnant 36,9 mg de 2-(4-(2-benzothiazolyl)dithio-

3-benzoylamido-2-oxazétidine-1-yl)-3-chlorométhyl-3-buténate de benzyle avec un rendement de 67 %. Les résultats des analyses à l'aide des spectres i. r. et RMN du produit obtenu sont identiques à ceux obtenus pour le composé de l'exemple 17.

5 Exemple 19

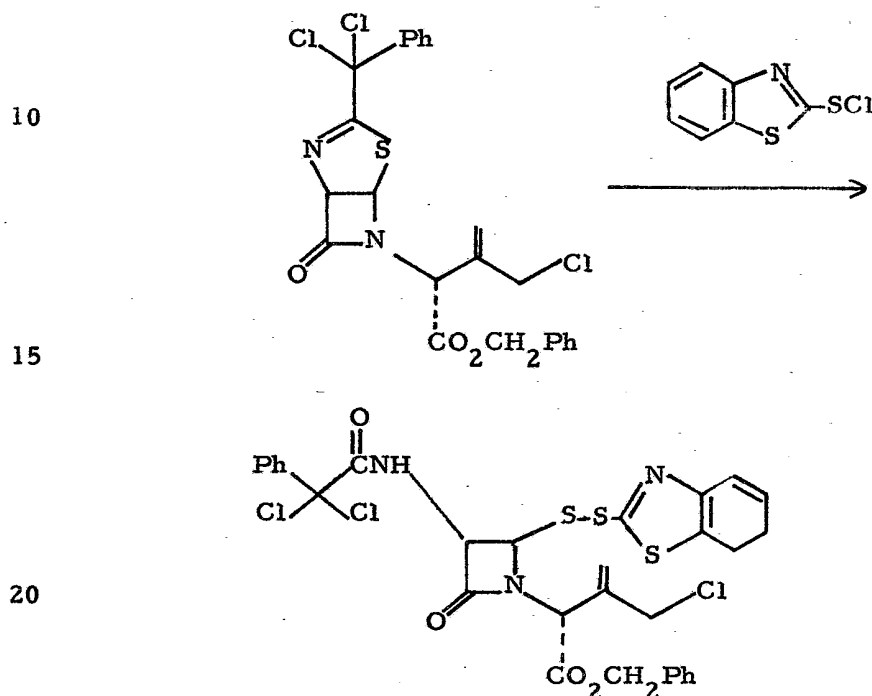


20 Dans 0,6 ml de tétrahydrofurane sont dispersés 14,3 mg de 2-(3-phénylhydroxyméthyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]hepta-2-ène-6-yl)-3-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrazole-5-ylthio)méthyl-3-buténate de benzyle et 10,6 mg de disulfure de dibenzothiazolyle. A cette dispersion est ajouté 0,15 ml d'une solution aqueuse à 5 % d'acide chlorhydrique et le mélange est agité à la température ambiante pendant 1 heure.

25 Au mélange réactionnel est ajouté de l'acétate d'éthyle et les produits insolubles sont éliminés à l'aide d'un filtre en verre. Le filtrat est lavé avec de l'eau et séché sur du sulfate de sodium anhydre. Ensuite le solvant est éliminé par distillation, donnant 25 mg de résidu qui est séparé et purifié par chromatographie sur une colonne de gel de silice, donnant

30 15,9 mg de 2-(4-(2-benzothiazolyl)dithio-3-phényl-hydroxyacétamido-2-oxazétidine-1-yl)-3-(1-méthyl-1,2,3,4-tétrazole-5-ylthio)méthyl-3-buténate de benzyle avec un rendement de 83 %.

## Analyses :

Lumière i. r. ( $\text{CHCl}_3$ ) : 3380, 1778, 1742, 1685  $\text{cm}^{-1}$ 
 $^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  3,72 (s, 3H), 4,15 (bs, 2H),  
 4,0-4,5 (bm, 1H), 5,09 (s, 2H),  
 5,0-5,6 (m, 6H), 7,0-7,9 (m, 15H)
Exemple de comparaison

Une quantité de 0,6 ml de dioxanne est ajoutée à 29,0 mg de 2-(3-phényldichlorométhyl-7-oxo-4-thia-2,6-diazabicyclo[3,2,0]-hepta-2-ène-6-yl)-3-chlorométhyl-3-buténate de benzyle donnant une solution homogène. A cette solution est ajouté 0,06 ml d'une solution aqueuse à 5 % d'acide chlorhydrique. Le mélange est agité à la température ambiante pendant 15 mn.

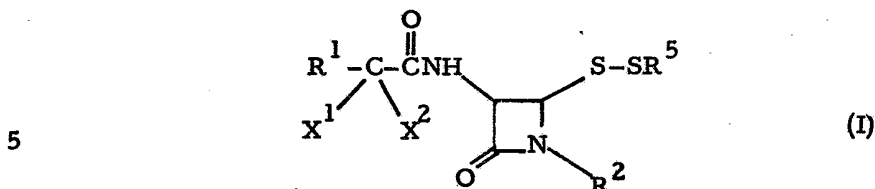
Parallèlement, on ajoute 2 ml de dioxanne à 37,9 mg de disulfure de 2-benzothiazolyle et le mélange est chauffé au bain-marie pour obtenir une solution homogène. A cette solution est ajouté 0,14 ml d'une solution de tétrachlorure de carbone contenant 0,59 mole de chlore, et on fait réagir pendant 15 mn. Le mélange réactionnel obtenu est

ajouté à la solution dans le dioxanne obtenue précédemment et le mélange est agité pendant 30 mn à la température ambiante.

Le mélange réactionnel ainsi obtenu est soumis à une chromatographie sur colonne de gel de silice à l'aide d'acétate d'éthyle et l'effluent est concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans du benzène et le benzène est écarté par distillation sous pression réduite, laissant des solides incolores et un mélange résiduel sous forme d'huiles incolores, qui sont soumis à une chromatographie sur gel de silice d'abord avec du benzène puis avec un mélange benzène/acétate d'éthyle (10/1), ce qui permet de recueillir 29,0 mg du produit de départ.

REVENDEICATIONS

## 1. Dérivés d'azétidinone de formule (I)



dans laquelle  $\text{R}^1$  est un groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe phénoxy substitué ou non substitué,  $\text{R}^2$  est de l'hydrogène, un reste hydrocarbure éventuellement substitué ou un groupe de protection de la fonction amine choisi parmi les radicaux acyle, silyle, sulfonyle et phosphonyle dérivés d'un acide organique ou minéral,

10

$$\begin{array}{c}
 \text{X}^1 \\
 \diagup \\
 \text{C} \\
 \diagdown \\
 \text{X}^2
 \end{array}
 \text{ est le groupe } >\text{C}=\text{O} \text{ ou } >\text{C}=\text{N}-\text{OR}^3$$

15 (où  $\text{R}^3$  est de l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur),  $\text{X}^1$  et  $\text{X}^2$  sont identiques ou différents et sont chacun un halogène, un groupe hydroxyle, alcoxy, acyloxy,  $\text{SR}^4$  (où  $\text{R}^4$  est un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, substitué ou non substitué, un groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe hétérocyclique substitué ou non substitué),

20 un groupe amino ou de l'hydrogène, de  $\text{X}^1$  et  $\text{X}^2$  l'un est de l'hydrogène quand l'autre ne l'est pas, et  $\text{R}^5$  est un groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe hétérocyclique substitué ou non substitué.

2. Dérivés d'azétidinone selon la revendication 1, caractérisés en ce que

25

$$\begin{array}{c}
 \text{X}^1 \\
 \diagup \\
 \text{C} \\
 \diagdown \\
 \text{X}^2
 \end{array}
 \text{ est le groupe } >\text{C}=\text{O} \text{ et } \text{R}^1 \text{ est le groupe phényle}$$

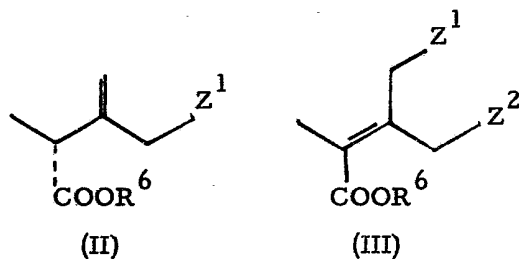
3. Dérivés d'azétidinone selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $\text{X}^1$  et  $\text{X}^2$  sont chacun un atome de chlore.

4. Dérivés d'azétidinone selon la revendication 1, caractérisés en ce que  $\text{X}^1$  est un groupe hydroxyle ou acyloxy et  $\text{X}^2$  est un atome d'hydrogène.

30

5. Dérivés d'azétidinone selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisés en ce que  $R^2$  est un atome d'hydrogène ou un groupe de formule (II) ou (III)

5



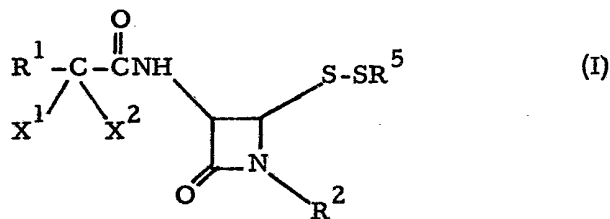
10

dans lesquelles  $R^6$  est un atome d'hydrogène ou un groupe de protection du groupe carboxyle,  $Z^1$  et  $Z^2$  sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène, ou un groupe renfermant du soufre, de l'oxygène ou de l'azote.

15

6. Dérivés d'azétidinone selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisés en ce que  $R^5$  est le groupe benzothiazole-2-yle, 5-méthyl-1,3,4-thiadiazole-2-yle ou 5-phényl-1,3,4-thiadiazole-2-yle.

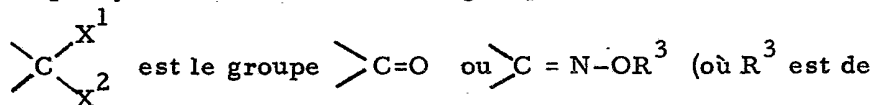
7. Procédé de préparation des dérivés d'azétidinone de formule (I)



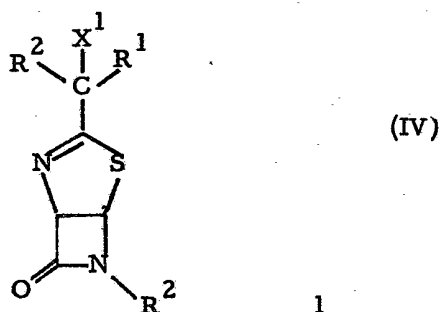
25

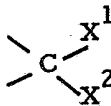
dans laquelle  $R^1$  est un groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe phénoxy substitué ou non substitué,  $R^2$  est de l'hydrogène, un reste hydrocarbure éventuellement substitué ou un groupe de protection de la fonction amine choisi parmi les radicaux acyle, silyle, sulfonyle et phosphonyle dérivés d'un acide organique ou minéral,

30



l'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur),  $X^1$  et  $X^2$  sont identiques ou différents et sont chacun un halogène, un groupe hydroxyle, alcoxy, acyloxy,  $SR^4$  (où  $R^4$  est un groupe alkyle inférieur à chaîne droite ou ramifiée, substitué ou non substitué, un groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe hétérocyclique substitué ou non substitué), un groupe amino ou de l'hydrogène, de  $X^1$  et  $X^2$  l'un est de l'hydrogène quand l'autre ne l'est pas, et  $R^5$  est un groupe phényle substitué ou non substitué ou un groupe hétérocyclique substitué ou non substitué, caractérisé en ce qu'on fait réagir dans un solvant organique hydraté, en présence d'un acide, un dérivé de thiazolino-azétidinone de formule (IV)

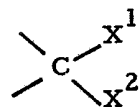


dans laquelle  $R^1$ ,  $R^2$  et  ont la signification donnée ci-dessus, avec un disulfure de



où  $R^5$  a la signification donnée ci-dessus.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que dans le composé de formule (IV) est le groupe  $>C=O$  et  $R^1$  dans ce composé est un groupe phényle.

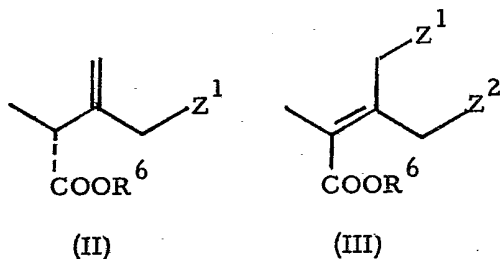


9. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que  $X^1$  et  $X^2$  dans le composé de formule (IV) sont chacun un atome de chlore.

10. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que  $X^1$  dans le composé de formule (IV) est un groupe hydroxyle ou acyloxy et  $X^2$  dans ce composé est un atome d'hydrogène.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 10, caractérisé en ce que  $R^2$  dans le composé de formule (IV) est un atome d'hydrogène ou un groupe de formule (II) ou (III)

5



10

dans lesquelles  $R^6$  est un atome d'hydrogène ou un groupe de protection du groupe carboxyle,  $Z^1$  et  $Z^2$  sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène ou d'halogène ou un groupe renfermant du soufre, de l'oxygène ou de l'azote.

15

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 11, caractérisé en ce que  $R^5$  dans le composé de formule (V) est le groupe benzothiazole-2-yle, 5-méthyl-1,3,4-thiadiazole-2-yle ou 5-phényl-1,3,4-thiazole-2-yle.

20

13. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 12, caractérisé en ce que l'acide utilisé dans la réaction entre le composé de formule (IV) et le composé de formule (V) est un acide organique ou minéral dont l'acidité est suffisante pour décomposer le noyau de thiazoline du composé de formule (IV).

25

14. Procédé selon l'une quelconque des revendications 7 à 13, caractérisé en ce que le solvant organique est un solvant polaire mis en oeuvre seul ou en mélange avec un autre solvant organique.