

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 22 septembre 1983.

③0 Priorité US, 27 septembre 1982, n° 424.132.

④3 Date de la mise à disposition du public de la
demande : BOPI « Brevets » n° 13 du 30 mars 1984.

⑥0 Références à d'autres documents nationaux appa-
rentés :

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

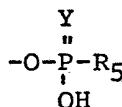
⑦2 Inventeur(s) : William A. Slusarchyk, Tamara Dejneka,
William H. Koster et Eric M. Gordon.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : William J. Rezac.

⑤4 Ester 3-acylamino-2-oxo-1-azétidinyliques d'acides phosphoniques, de l'acide phosphorique et d'esters de l'acide phosphorique.

⑤7 L'invention concerne une nouvelle famille d'antibiotiques
 β -lactames.
 β -lactame portant un substituant



en position 1 et un substituant acylamine en position 3, éventuellement sous la forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables; dans la formule ci-dessus, Y est un atome d'oxygène ou de soufre et R₅ est un radical hydroxyle, alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, alcoxy, alkylthio, (alkylsubstitué)oxy, (alkyl substitué)thio, phényloxy, phénylthio, (phényl substitué)-oxy ou (phényl substitué)thio.

Ces composés font preuve d'une action antibactérienne ou antimicrobienne.

1

Esters 3-acylamino-2-oxo-1-azétidinyliques d'acides
phosphoniques, de l'acide phosphorique et d'esters
de l'acide phosphorique

5 La présente invention concerne une nouvelle famille
d'antibiotiques β -lactames, ainsi que l'utilisation de ces
composés comme agents antibactériens. Il a été découvert que
le noyau β -lactame pouvait être activé biologiquement par un
substituant de formule



et par des sels pharmaceutiquement acceptables de ce
substituant, fixés à l'atome d'azote du noyau.

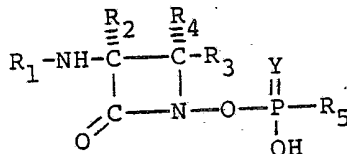
15 Les β -lactames portant un substituant $\begin{array}{c} \text{Y} \\ || \\ -\text{O}-\text{P}-\text{R}_5 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$

(ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci) en
position 1 et un substituant acylamine en position 3

20 font preuve d'une action contre toute une gamme de
bactéries gram-négatives et gram-positives.

Des membres représentatifs de cette nouvelle
famille d'antibiotiques β -lactames selon la présente
invention sont ceux qui sont englobés par la formule

25 I



30 ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

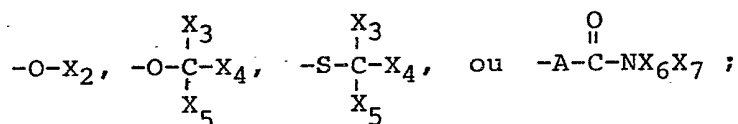
Tels qu'ils sont utilisés dans la formule I et dans
l'ensemble de la description, les symboles ont les définitions
ci-dessous.

R_1 est un radical acyle ;

35 R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy ;

R_3 et R_4 sont identiques ou différents et sont
chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle,
alcynyle, cycloalkyle, phényle ou phényle substitué, ou un

hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons (symbolisé ci-après par R_6), ou bien l'un de R_3 et R_4 est un atome d'hydrogène et l'autre est un radical azide, halométhyle, dihalométhyle, trihalométhyle, alcoxycarbonyle, 2-phényléthényle, 2-phényl-éthynyle, carboxyle, ou un radical de formule $-CH_2X_1$, $-S-X_2$,



10 X_1 est un radical azide, amine ($-NH_2$), hydroxy, alcanoylamine, alkylsulfonyloxy, phénylsulfonyloxy (phényl substitué)sulfonyloxy, phényle, phényle substitué, cyano, $-S-X_2$ ou $-O-X_2$;

X_2 est un radical alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, phénylalkyle, (phényl substitué)-alkyle, alcanoyl, alcanoyl substitué, phénylcarbonyl, (phényl substitué)carbonyl ou hétéroarylcarbonyl ;

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

X_5 est un radical formyle, alcanoyl, phénylcarbonyl, (phényl substitué)carbonyl, phénylalkylcarbonyl, (phényl substitué)alkylcarbonyl, carboxyle, alcoxy-

25 carbonyl, aminocarbonyl $\begin{array}{c} O \\ || \\ (NH_2-C-) \end{array}$

(amino substitué)carbonyl, ou cyano ($-C\equiv N$) ;

A est $-CH=CH-$, $-CH_2-CH=CH-$, $-(CH_2)_n^-$ $-(CH_2)_n^+O^-$, $-(CH_2)_n^-NH-$, ou $-(CH_2)_n^-S-CH_2-$;

30 n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

n' est égal à 1 ou 2 ;

X_6 et X_7 sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien X_6 est un atome d'hydrogène et X_7 est un radical amine, amine substitué, acylamine ou alcoxy ;

35 R_5 est un radical hydroxyle, alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, alcoxy, alkylthio, (alkyl substitué)oxy, (alkyl substitué)thio, phényloxy, phénylthio, (phényl substitué)oxy ou (phényl substitué)thio ;

et

Y est un atome d'oxygène ou de soufre.

On trouvera ci-dessous les définitions des
5 différents termes utilisés pour décrire les β -lactames selon
la présente invention. Ces définitions s'appliquent aux
termes tels qu'ils sont utilisés dans l'ensemble de la
description (à moins qu'ils soient limités d'une autre façon
dans des cas spécifiques), soit isolément soit en tant que
10 partie d'un groupement plus important.

Les termes "alkyle" et "alcoxy" se rapportent à des
radicaux à chaîne droite ou à chaîne ramifiée. On préfère
les radicaux ayant de 1 à 10 atomes de carbone.

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

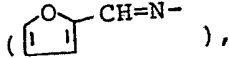
Le terme "alkyle substitué" désigne un radical
alkyle substitué par un ou plusieurs radicaux azide, amine
($-\text{NH}_2$), halogène, hydroxy, carboxy, cyano, alcoxycarbonyle,
20 aminocarbonyle, alcanoyloxy, alcoxy, phényloxy, (phényl
substitué)oxy, R_6 -oxy, mercapto, alkylthio, phénylthio,
(phényl substitué)thio, alkylsulfinyle ou alkylsulfonyle.

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

Les termes "halogène" et "halo" désignent un atome
de fluor, de chlore, de brome ou d'iode.

Le terme "carboxyle protégé" désigne un radical
carboxyle qui a été estérifié par un groupement protecteur
30 d'acide classique. Ces radicaux sont bien connus dans la
technique ; voir par exemple le brevet des Etats-Unis
d'Amérique N° 4.144.333. Les radicaux carboxyle protégés
préférés sont les esters benzylique, benzhydrique, t-
butylique, para-méthoxybenzylique, et para-nitrobenzylique.

35 Le terme "phényle substitué" désigne un radical
phényle substitué par 1, 2 ou 3 radicaux amine ($-\text{NH}_2$),
halogène, hydroxyle, trifluorométhyle, alkyle (de 1 à 4
atomes de carbone), alcoxy (de 1 à 4 atomes de carbone),
ou carboxyle.

- L'expression "hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons" (désigné par "R_G") se rapporte à des radicaux aromatiques ou non aromatiques, substitués ou non substitués, qui contiennent
- 5 un ou plusieurs atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre. Des exemples de substituants sont les radicaux oxo (=O), halogène, hydroxy, nitro, amine, cyano, trifluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfonyl, phényle, phényle substitué, 2-furyl-
- 10 imine , benzylimine et alkyle substitués (dans lesquels le radical alkyle a de 1 à 4 atomes de carbone). Un type de "hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons" est le radical "hétéroaryle".
- 15 Ce terme "hétéroaryle" désigne les hétérocycles à 4, 5, 6 ou 7 chaînons qui sont aromatiques. Des exemples de radicaux hétéroaryle sont les radicaux pyridinyle, furanyle, pyrrolyle, thiényle, 1,2,3-triazolyle, 1,2,4-triazolyle, imidazolyle, thiazolyle, thiadiazolyle, pyrimidinyle, oxazolyle,
- 20 triazinyle, et tétrazolyle, substitués ou non substitués. Des exemples d'hétérocycles non aromatiques (c'est-à-dire de radicaux hétérocycliques totalement ou partiellement saturés) sont les radicaux azétinyle, oxétanyle, thiétanyle, pipéridinyle, pipérazinyle, imidazolidinyle, oxazolidinyle,
- 25 pyrrolidinyle, tétrahydropyrimidinyle, dihydrothiazolyle et hexahydroazépinyle, substitués ou non substitués. Des exemples des hétérocycles à 4, 5, 6 ou 7 chaînons substitués sont les radicaux 1-alkyl-3-azétinyle, 2-oxo-1-imidazol-
- 30 iminyle, 3-alkylsulfonyl-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-benzyl-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-alkyl-2-oxo-1-imidazol-
- 35 [(alcoyrcarbonyl)amino]-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-[(2-oxo-1-pyrrolidinyle, 2-oxo-3-oxazolidinyle, 4-hydroxy-6-méthyl-2-pyrimidinyle, 2-oxo-1-hexahydrozépinyne, 2-oxo-3-pyrrolidinyle, 2-oxo-3-furanyle, 2,3-dioxy-1-pipérazinyle, 2,5-dioxy-1-

pipérazinyle, 4-alkyl-2,3-dioxo-1-pipérazinyle et 4-phényl-2,3-dioxo-1-pipérazinyle.

Le terme "amine substitué " désigne un radical de
 5 formule $-NY_1Y_2$ dans laquelle Y_1 est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, phényle, phényle substitué, phénylalkyle ou (phényl substitué)alkyle, et Y_2 est un radical alkyle, phényle, phényle substitué, phénylalkyle, (phényl substitué)-alkyle, hydroxy, cyano, alcoxy, phénylalcoxy, ou amine
 10 $(-NH_2)$.

Le terme "alcanoyle substitué" englobe dans son champ d'application les composés de formule (alkyl substitué)

$$\begin{array}{c} O \\ || \\ -C- \end{array}$$
 (dans laquelle "alkyle substitué" a la même définition
 15 que ci-dessus) et le radical phénylalcanoyle.

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

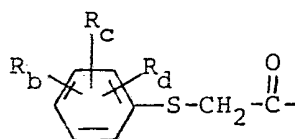
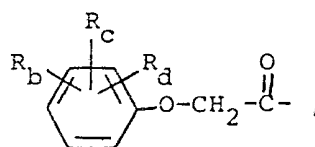
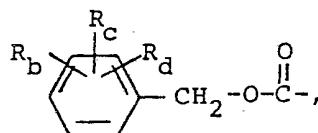
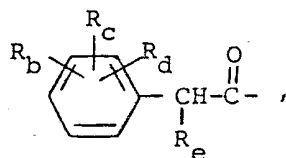
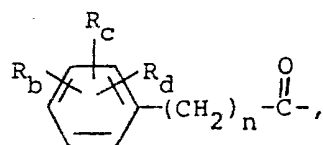
(a) radicaux aliphatiques de formule

6

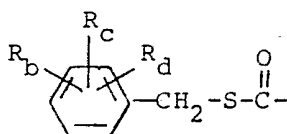


dans laquelle R_a est un radical alkyle ; cycloalkyle ;
 5 alcoxy ; alcényle ; cycloalcényle ; cyclohexadiényle ; ou
 bien alkyle ou alcényle substitué par un ou plusieurs
 atomes d'halogène ou radicaux cyano, nitro, amine, mercapto,
 alkylthio ou cyanométhylthio.

(b) radicaux aromatiques carbocycliques de
 10 formule



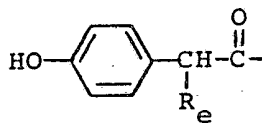
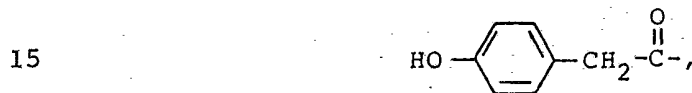
ou



7

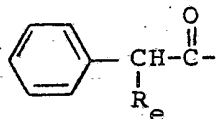
où n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ; R_b , R_c et R_d sont chacun, indépendamment, un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupement hydroxyle ou nitro, ou un radical amine, cyano, 5 trifluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, ou aminométhyle ; et R_e est un radical amine ou hydroxyle, un sel carboxylique, un radical carboxyle protégé, un radical formyloxy, un sulfosel, un sel de sulfoamine, un radical azide, un atome d'halogène, ou un 10 radical hydrazine, alkylhydrazine, phénylhydrazine ou [(alkylthio)thioxométhyl]thio.

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



(R_e est de préférence

25 un sel carboxylique ou un sulfosel) et

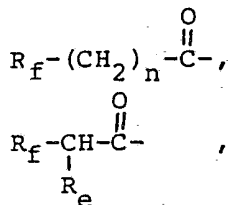


(R_e est de préférence

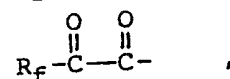
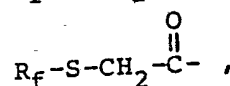
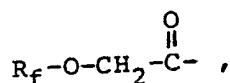
un sel carboxylique ou un sulfosel).

30

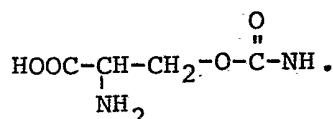
(c) radicaux hétéroaromatiques de formule



8



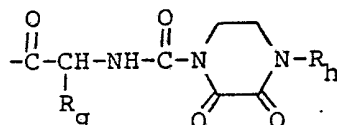
- 10 où n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ; R_e a la même définition que ci-dessus ; et R_f est un radical hétérocyclique à 5, 6 ou 7 chaînons, substitué ou non substitué (radical hétéroaryle) contenant 1, 2, 3 ou 4 (de préférence 1 ou 2) atomes d'azote, d'oxygène ou de soufre. Des exemples de radicaux hétéro-
- 15 cycliques sont les radicaux thiényle, furyle, pyrrolyle, pyridinyle, pyrazolyle, pyrazynyle, thiazolyle, pyrimidinyle, thiadiazolyle et tétrazolyle. Des exemples de substituants sont les atomes d'halogène, les radicaux hydroxyle, nitro, amine, amine protégé, cyano, trifluoro-
- 20 méthyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, ou le radical de formule



25

- Les radicaux acyle hétéroaromatiques préférés comprennent ceux qui répondent aux formules ci-dessus dans lesquelles R_f est un radical 2-amino-4-thiazolyle, 2-amino-5-halo-4-thiazolyle, 4-aminopyrimidin-2-yle, 5-amino-1,2,4-
- 30 thiadiazol-3-yle, 2-thiényle, 2-furanyle, ou 6-aminopyridin-2-yle.

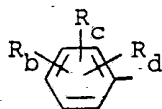
(d) radicaux $\left[\left[(4\text{-substitué-2,3-dioxo-1-pipérazinyl) carbonyl} \right] \text{amino} \right] \text{arylacétyle}$ de formule



35

dans laquelle R_g est un radical aromatique (y compris des radicaux aromatiques carbocycliques tels que ceux de formule

5



et les radicaux hétéroaromatiques entrant dans la définition de R_f ; et R_h est un radical alkyle, alkyle substitué (dont le radical alkyle est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux cyano, nitro, amine ou mercapto), arylméthylèneamine (c'est-à-dire de formule $-N=CH-R_g$ dans laquelle R_g a la même définition que ci-dessus), arylcarbonylamine (c'est-à-dire de formule

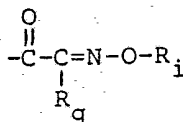
15

$\begin{array}{c} O \\ || \\ -NH-C-R_g \end{array}$ dans laquelle R_g a la même définition que ci-dessus) ou alkylcarbonylamine.

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

(e) Radicaux (oxyimino substitué)arylacétyle de formule

25



dans laquelle R_g a la même définition que ci-dessus et R_i est un atome d'hydrogène, R_6 , un radical alkyle, cycloalkyle, alkylaminocarbonyle, arylaminocarbonyle (c'est-à-dire de

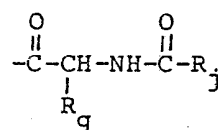
$\begin{array}{c} O \\ || \\ -C-NH-R_g \end{array}$ dans laquelle R_g a la même définition que ci-dessus) ou alkyle substitué (dont le radical alkyle est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux cyano, nitro, amine, mercapto, alkylthio, aromatiques (selon la définition de R_g), carboxyle (y compris leurs sels), amide, alcoxycarbonyle, phénylméthoxycarbonyle, diphenyl-

35

méthoxycarbone, hydroxyalcoxyphosphinyle, dihydroxyphosphinyle, hydroxy(phénylméthoxy)phosphinyle, ou dialcoxyphosphinyle).

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

(f) Radicaux (acylamino)arylacétyle de formule



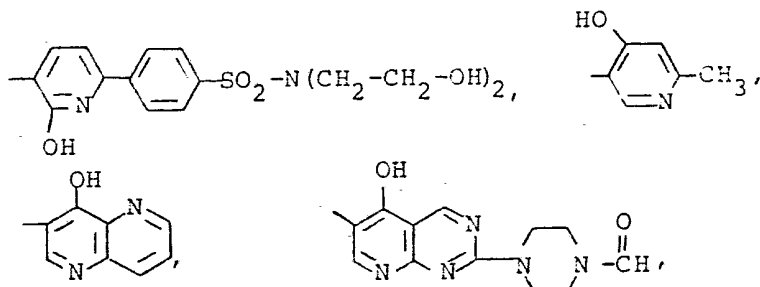
15

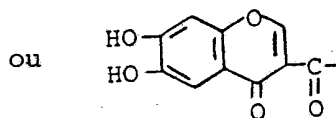
dans laquelle R_g a la même définition que ci-dessus et R_j est un radical de formule



20

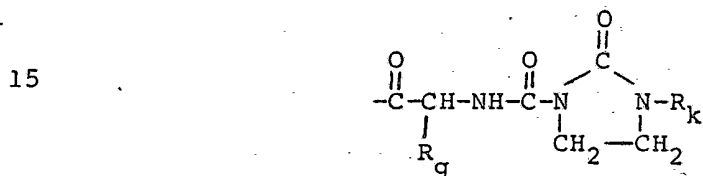
un radical amine, alkylamine, (cyanoalkyl)amine, amide,
25 alkylamide, (cyanoalkyl)amide, ou un radical de formule





Les radicaux (acylamino)arylacétyle préférés de la formule ci-dessus comprennent ceux dans lesquels R_j est un radical amine ou amide. Sont également préférés les radicaux dans lesquels R_g est un radical phényle ou 2-thiényle.

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



dans laquelle R_g a la même définition que ci-dessus et R_k est un atome d'hydrogène, un radical alkylsulfonyle, arylméthylène-amine (c'est-à-dire de formule $-N=CH-R_g$ dans laquelle R_g a la

même définition que ci-dessus), $-C(=O)-R_m$ (où R_m est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle ou alkyle substitué par halogène), un radical aromatique (selon la définition de R_g ci-dessus), un radical alkyle éventuellement substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux cyano, nitro, amine ou mercapto).

Les radicaux [[[3-substitué-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]amino]arylacétyle préférés de la formule ci-dessus comprennent ceux dans lesquels R_g est un radical phényle ou 2-thiényle. Sont également préférés les radicaux dans lesquels R_k est un atome d'hydrogène ou un radical méthylsulfonyle, phénylméthylèneamine ou 2-furylméthylèneamine.

Les termes "sel" et "sels" se rapportent aux sels basiques formés avec des bases minérales ou organiques. De tels sels comprennent les sels d'ammonium, les sels de métaux alcalins comme le sodium et le potassium (lesquels ont la

préférence), les sels de métaux alcalino-terreux comme le calcium et le magnésium, les sels formés avec des bases organiques, par exemple le sel de dicyclohexylamine, les sels de benzathine, de N-méthyl-D-glucamine, d'hydrabamine, les sels formés avec des acides aminés comme l'arginine, la lysine et les acides aminés similaires. On préfère les sels pharmaceutiquement acceptables et non toxiques, mais d'autres sels sont également utilisables, par exemple pour isoler ou purifier le produit.

On forme les sels d'une manière classique en faisant réagir la forme acide libre du produit avec un ou plusieurs équivalents de la base appropriée apportant le cation voulu, dans un solvant ou dans un milieu dans lequel le sel est insoluble, ou bien dans l'eau, et en éliminant l'eau par lyophilisation. En neutralisant le sel à l'aide d'un acide insoluble comme une résine d'échange de cations sous la forme hydrogène (par exemple une résine d'acide polystyrène sulfonique comme le "Dowex 50"), ou bien à l'aide d'un acide aqueux et en extrayant avec un solvant organique, par exemple l'acétate d'éthyle, le dichlorométhane ou un solvant similaire, il est possible d'obtenir la forme acide libre et, le cas échéant, de former un autre sel.

Les β -lactames portant un substituant $\begin{array}{c} \text{Y} \\ | \\ \text{O}-\text{P}-\text{R}_5 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$ (ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci) en position 1 et un substituant amine ou acylamine en position 3 contiennent au moins un centre chiral - l'atome de carbone (en position 3 du noyau β -lactame) auquel le substituant amine ou acylamine est fixé. L'invention vise les β -lactames qui ont été décrits ci-dessus, dont la stéréochimie au centre chiral en position 3 du noyau β -lactame est la même que la configuration sur l'atome de carbone en position 6 des pénicillines naturelles (la pénicilline G par exemple) et que la configuration sur l'atome de carbone en position 7 des céphamycanes naturelles (la céphamycine C par exemple).

En ce qui concerne les β -lactames préférés de formule I, les formules développées ont été dessinées pour

faire apparaître la stéréochimie au centre chiral en position 3. Pour des raisons de convention de nomenclature, les composés de formule I dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène ont la configuration S, et les composés de formule I dans laquelle R_2 est un radical méthoxy ont la configuration R.

Sont également englobés dans le champ d'application de l'invention les mélanges racémiques qui contiennent les β -lactames décrits ci-dessus.

Les β -lactames portant un substituant $\begin{array}{c} Y \\ || \\ -O-P-R_5 \\ | \\ OH \end{array}$ (ou

un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci) en position 1 du noyau β -lactame, et un substituant acylamine en position 3 de ce même noyau, font preuve d'activité contre toute une gamme d'organismes gram-négatifs et gram-positifs. Le substituant

$\begin{array}{c} Y \\ || \\ -O-P-R_5 \\ | \\ OH \end{array}$

(ou un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci) est indispensable à l'action des composés selon la présente invention.

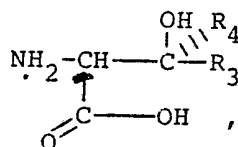
Les composés selon la présente invention peuvent être utilisés comme agents pour combattre les infections bactériennes (y compris les infections de l'appareil urinaire et les infections respiratoires) chez diverses espèces de mammifères tels que les animaux domestiques (par exemple les chiens, les chats, les vaches, les chevaux, etc.) et chez l'homme.

Pour combattre les infections bactériennes chez les mammifères, un composé selon la présente invention peut être administré à un mammifère malade dans une quantité d'environ 1,4 mg/kg/jour à environ 350 mg/kg/jour, de préférence d'environ 14 mg/kg/jour à environ 100 mg/kg/jour. Tous les modes d'administration qui ont été utilisés dans le passé pour délivrer les pénicillines et les céphalosporines au

foyer de l'infection sont également envisagés pour la nouvelle famille de β -lactames selon la présente invention. Ces modes d'administration comprennent l'administration orale, 5 intraveineuse, intramusculaire, et sous forme de suppositoires.

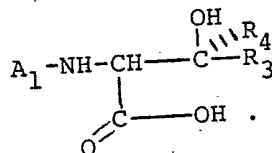
Les β -lactames selon la présente invention peuvent être préparés à partir d'acides hydroxamiques de formule VIII (infra.), lesquels peuvent être obtenus à partir d'un acide aminé de formule

10 II



15 en utilisant la méthodologie décrite dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.337.197. Comme décrit dans ce brevet, on commence par protéger le groupement amine à l'aide d'un groupement protecteur classique (par exemple le radical t-butoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, o-nitrophénylsulfényle, 20 etc.), ce qui donne un composé de formule

III

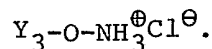


25

Dans la formule III et dans l'ensemble de la description, le symbole "A₁" désigne un groupement protecteur de l'azote.

On fait ensuite réagir le groupement carboxyle d'un 30 amino acide protégé de formule III avec un sel d'amine de formule

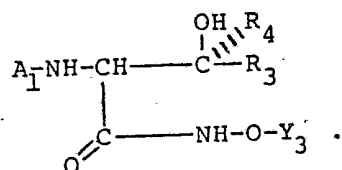
IV



Dans la formule IV et dans l'ensemble de la 35 description, le symbole "Y₃" désigne un radical benzyle, pivaloyle, -CH₂(NHA)CO₂alkyle, t-butyle, p-nitrobenzyle, benzhydryle, 2-cyanoéthyle, 2-triméthylsilyléthyle, trichloréthyle, entre autres. La réaction se fait en présence d'un

agent de combinaison tel que le 1-éthyl-3-(3-diméthylamino-propyl)carbodiimide ou le dicyclohexylcarbodiimide, et donne un composé de formule

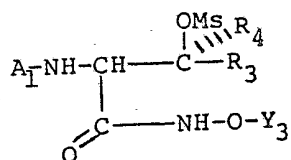
5 V



10 On transforme le groupement hydroxyle d'un composé de formule V en un groupement labile, en utilisant, par exemple, un réactif classique tel que le chlorure de méthanesulfonyle (le radical méthanesulfonyle est symbolisé ci-après par "Ms").

15 On cyclise le composé totalement protégé, de formule

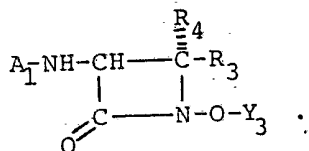
VI



20

par traitement avec une base, le carbonate de potassium par exemple. On mène de préférence la réaction dans un solvant organique tel que l'acétone, dans des conditions de reflux, et la réaction donne un composé de formule

25 VII



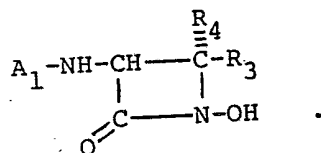
30 Ou bien, on peut réaliser la cyclisation d'un composé de formule V sans transformer d'abord le groupement hydroxyle en un groupement labile. Le traitement d'un composé de formule V par la triphénylphosphine et l'azodicarboxylate de diéthyle ou le tétrachlorure de carbone, la triphényl-
35 phosphine et une base telle que la triéthylamine, donne un composé de formule VII.

Les deux procédés indiqués ci-dessus pour la cyclisation d'un composé de formule V aboutissent à l'inversion de la stéréochimie sur l'atome de carbone qui est lié

aux substituants R_3 et R_4 .

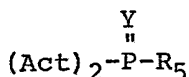
Une réduction sélective d'un composé de formule VII (en utilisant une hydrogénation catalytique si Y_3 est un radical benzyle, ou en procédant par traitement avec une base telle que le sulfure de sodium ou la soude si Y_3 est un radical pivaloyle, ou avec DBU si Y_3 est un radical $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{NHA})\text{CO}_2\text{alkyle}$) donne le composé correspondant de formule

10 VIII



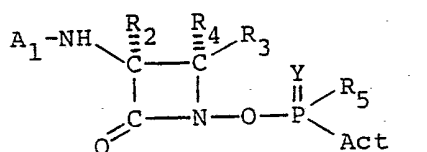
15 On peut réaliser la phosphorylation d'un acide hydroxamique de formule VIII en traitant d'abord le composé par une base (la 2,6-lutidine ou la triéthylamine par exemple) pour former l'anion correspondant, puis en faisant réagir le sel avec un dérivé phosphoreux de formule

20 IX



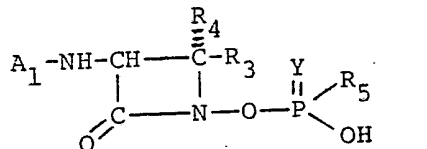
dans laquelle le groupement activateur "Act" est, dans le meilleur des cas, le chlore, pour obtenir le composé correspondant de formule

25 X



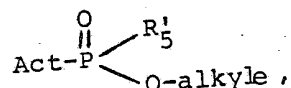
30 L'hydrolyse d'un composé de formule X dans des conditions neutres ou faiblement acides donne le composé correspondant de formule

XI



Ou bien, on peut réaliser la phosphorylation d'un acide hydroxamique de formule VIII en traitant d'abord le composé par une base (la 2,6-lutidine par exemple), puis en faisant réagir le composé résultant avec un dérivé phosphoreux ayant pour formule

XII

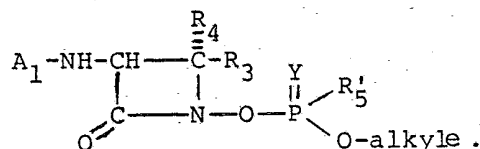


10

dans laquelle R'_5 est un radical alkyle ou alcoxy, pour obtenir le composé correspondant de formule

XIII

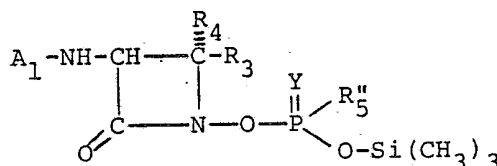
15



Le traitement d'un composé de formule XIII par un "épurateur d'acide" et un agent desséchant tel que le bis-triméthylsilylacétamide, suivi d'un traitement par le bromure de triméthylsilyle, fournit un ester silylique intermédiaire de formule

XIV

25



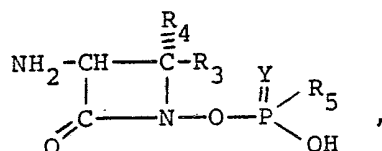
30 dans laquelle R''_5 est un radical alkyle ou un radical de formule $-\text{O-Si(CH}_3\text{)}_3$. On transforme facilement un composé de formule XIV en un sel du composé correspondant de formule XI par traitement avec un tampon aqueux dans l'intervalle de pH 2,5 à pH 6, avec ou sans alcool.

35 On peut réaliser l'élimination du groupement protecteur du substituant 3-amine d'un composé de formule XI en utilisant des techniques couramment admises. Si, par exemple, le groupement protecteur est le radical t-butoxy-

carbonyle, on peut utiliser de l'acide trifluoracétique et de l'anisole pour éliminer le groupement protecteur du groupement amine. Si le groupement protecteur est le radical benzyloxycarbonyle, on peut avoir recours à une hydrogénation catalytique (en utilisant par exemple du palladium sur charbon). Si le groupement protecteur est le radical o-nitrophénylsulfényle, on peut utiliser l'acide para-toluènesulfonique en association avec du p-thiocrésol.

10 Le composé ainsi privé de protection a pour formule

XV



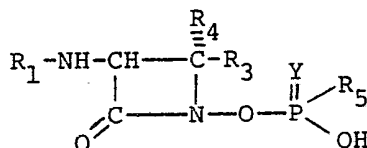
15

et c'est un intermédiaire-clé pour la préparation des composés selon la présente invention.

On peut utiliser des techniques d'acylation bien connues pour transformer un composé de formule XV en le

20 composé correspondant ayant pour formule

XVI



25

Des exemples de ces techniques comprennent la réaction avec un acide carboxylique (R_1-OH) ou avec un halogénure ou un anhydride d'acide carboxylique correspondant. Les réactions avec un acide carboxylique se font le mieux en

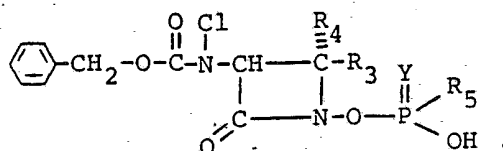
30 présence d'un carbodiimide tel que le dicyclohexylcarbodiimide, et d'une substance capable de former un intermédiaire réactif in situ, telle que le N-hydroxybenzotriazole ou la 4-diméthylaminopyridine. Dans les cas où le radical acyle (R_1) contient des fonctions réactives (par exemple des radicaux

35 amine ou carboxyle), il est éventuellement nécessaire de protéger d'abord ces radicaux fonctionnels, puis de procéder à la réaction d'acylation, et enfin d'éliminer la protection du produit résultant.

Les produits de formule I dans laquelle R_2 est un radical méthoxy peuvent être préparés à partir des composés correspondants de formule XI dans laquelle A_1 est un radical benzyloxycarbonyle. L'halogénéation (de préférence la chloruration) de l'azote amide d'un composé de formule XI donne un composé de formule

XVII

10

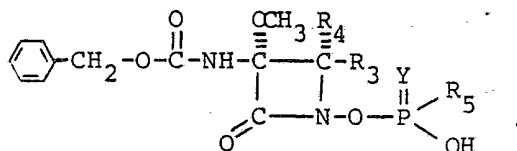


Les réactifs et les modes opératoires de N-chloruration des amides sont connus dans la technique. Des exemples de réactifs sont l'hypochlorite de tert.-butyle, l'hypochlorite de sodium et le chlore. On peut mener la réaction dans un solvant organique (par exemple dans un alcool inférieur tel que le méthanol) ou bien dans un mélange de solvants à deux phases (eau et chlorure de méthylène par exemple) en présence d'une base telle que le borate de sodium décahydraté. On mène de préférence la réaction à une température réduite.

La réaction d'un composé de formule XVII avec un agent méthoxylant, par exemple avec un méthylate de métal alcalin, donne un composé (en association avec son énantiomère si R_3 et R_4 sont identiques ou bien si le composé XVII est sous la forme d'un mélange racémique) ayant pour formule

XVIII

30



On peut mener la réaction dans un solvant organique, par exemple dans un solvant organique polaire tel que le tétrahydrofurane, à une température réduite.

Ou bien, on peut transformer un composé de formule XI, dans laquelle A_1 est un radical benzyloxycarbonyle, en

un composé de formule XVIII en utilisant un mode opératoire en une seule étape. On peut d'abord mélanger l'agent méthoxylant avec un composé de formule XI, puis ajouter le réactif de N-chloruration au mélange réactionnel.

On peut réaliser la transformation d'un composé de formule XVIII en un produit voulu de formule I en utilisant les modes opératoires qui sont décrits ci-dessus pour la transformation d'un intermédiaire de formule XI en un produit selon la présente invention.

Les exemples suivants constituent des formes de réalisation spécifiques de la présente invention.

Exemple 1

Sel de potassium de l'ester [3S-[3 α (Z),4 β]]-3-[[[2-amino-4-thiazolyl](méthoxyimino)acétyllamino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique

A) Hydroxamate de O-benzyl- α -N-t-butoxycarbonyl-L-thréonine

A une solution agitée de 10,95 g (50 mmoles) de N-t-butoxycarbonyl-L-thréonine dans 50 ml d'eau, on a ajouté une solution de 8,75 g (55 mmoles) de chlorhydrate de O-benzylhydroxylamine et 50 ml d'eau, que l'on avait ajustée à pH 4,0 à l'aide de potasse 2 N. Après cette addition, on a ajusté le pH à 4,0, et on a ajouté, en 10 minutes, une solution de 10,55 g (55 mmoles) de chlorhydrate de 1-éthyl-3-[(3-diméthylamino)propyl]carbodiimide (carbodiimide soluble dans l'eau) dans 50 ml d'eau, tout en maintenant le pH entre 4,0 et 4,5 à l'aide d'acide chlorhydrique 1 N. On a poursuivi la réaction pendant 20 minutes dans cet intervalle de pH, puis on a extrait le mélange réactionnel à l'acétate d'éthyle. On a lavé l'extrait dans l'acétate d'éthyle à pH 8,5 (bicarbonate de sodium aqueux) puis à pH 3,0 (acide chlorhydrique 1 N), on l'a séché sur sulfate de sodium, et on l'a fait évaporer en un résidu cristallin. Le traitement par un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane a donné 9,60 g d'un produit cristallin.

B) Hydroxamate de O-benzyl- α -N-t-butoxycarbonyl-L-(O-mésyl-thréonine)

A une solution agitée d'hydroxamate de O-benzyl- α -N-t-butoxycarbonyl-L-thréonine (0,60 g ; 29,6 mmoles) dans

21

24 ml de pyridine sèche, à 0-5°C, sous azote, on a ajouté goutte à goutte 2,63 ml (34 mmoles) de chlorure de méthylsulfonyle. On a agité le mélange réactionnel à cette
 5 température pendant 4 heures, puis on l'a versé dans 250 ml d'eau, on a ajusté son pH à 3,5 à l'aide d'acide chlorhydrique 3 N, on l'a traité par une solution saturée de chlorure de sodium, et on l'a extrait à plusieurs reprises avec de l'acétate d'éthyle. On a lavé l'ensemble des extraits dans
 10 l'acétate d'éthyle avec de l'eau, puis avec de l'eau à pH 7, on les a séchés sur sulfate de sodium et on les a fait évaporer pour obtenir 11,68 g du produit recherché, sous la forme d'une masse cristalline.

C) [3S-(3 α ,4 β)]-3-[[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl]amino]-4-méthyl-2-oxo-1-(phénylméthoxy)azétidine
 15

On a ajouté du carbonate de potassium (12 g ; 0,087 mole) à une solution agitée de 11,65 g (0,029 mole) d'hydroxamate de O-benzyl- α -N-t-butoxycarbonyl-L-(O-mésyl-thréonine) dans 490 ml d'acétone sous azote, et on a mis le
 20 mélange réactionnel au reflux. Au bout de 6 heures, on a refroidi le mélange réactionnel et on l'a filtré sur de la "Celite". L'évaporation du filtrat a donné un résidu cristallin que l'on a recristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'hexane pour obtenir 4,65 g d'un produit
 25 cristallin

D) [3S-(3 α ,4 β)]-3-[[(1,1-diméthyléthoxy) carbonylamino]-4-méthyl-2-oxo-1-hydroxyazétidine

A une solution de [3S-(3 α ,4 β)]-3-[[(1,1-diméthyléthoxy) carbonyl]amino]-4-méthyl-2-oxo-1-(phénylméthoxy)-
 30 azétidine (1,22 g ; 4 mmoles) dans 40 ml de méthanol, on a ajouté du palladium à 10 % sur charbon (0,8 g), et on a réduit le mélange réactionnel à la pression atmosphérique pendant 15 minutes (jusqu'à ce que l'absorption d'hydrogène cesse). On a ensuite filtré le mélange réactionnel sur de la
 35 "Celite" et on l'a concentré sous vide. On a séché sur de l'anhydride phosphorique à 45°C le solide ainsi obtenu, avec un rendement de 0,75 g de produit.

E) Sel de potassium de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-[[(1,1-

diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique
de l'acide méthylphosphonique

On a dissous partiellement de la [3S-(3 α ,4 β)]-3-
5 [[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-4-méthyl-2-oxo-1-
hydroxyazétidine (1,02 g ; 4,7 mmoles) dans 14 ml de dichloro-
méthane sec, et on a refroidi la solution à - 10°C sous azote.
On a ensuite ajouté de la 2,6-lutidine (0,6 ml ; 4,9 mmoles),
puis, goutte à goutte, du dichlorure méthylphosphonique
10 (0,62 g ; 4,6 mmoles) dans 5 ml de dichlorométhane. A la fin
de l'addition, on a agité le mélange réactionnel à - 10°C
pendant une heure. On a laissé la température s'élever à 0°C,
puis on a ajouté 20 ml de KH₂PO₄ 0,5 M contenant 2 ml de
potasse 2 N et 15 ml de tétrahydrofurane (pH 6,6). On a
15 agité cette solution à 0-15°C pendant 5 heures et on a
maintenu le pH à 4,2 par addition de potasse 1 N. On a
concentré le mélange réactionnel sous vide pour chasser le
solvant et on a lyophilisé le reste. On a lavé le lyophilisat
avec deux fractions de 200 ml de dichlorométhane, et on a
20 concentré sous vide les eaux de lavage obtenues pour obtenir
1,63 g de substance brute. On a dissous celle-ci dans 5 ml
d'eau (pH 4,5) et on l'a fait passer à travers 60 ml de
résine "Dowex 50" (K⁺ ; 0,7 méq/ml) pour obtenir 1,03 g de
produit brut. On a fait subir à ce produit une nouvelle
25 purification par chromatographie sur 80 ml de résine "HP-20",
en utilisant l'eau comme éluant. Le produit, qui s'élueait
dans une large bande (500 ml) a donné, après lyophilisation,
0,4 g d'une substance hygroscopique.

F) Sel d'acide trifluoracétique de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-
30 amino-2-méthyl-4-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthyl-
phosphonique

On a mis en suspension dans 1,5 ml de dichloro-
méthane et 1,25 ml d'anisole le sel de potassium de l'ester
[3S-(3 α ,4 β)]-3-[[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-4-
35 méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique
(0,35 g ; 1 mmole). On a refroidi à - 10°C le mélange
réactionnel, et on lui a ajouté 0,95 ml d'acide trifluor-
acétique. On a agité le tout sous azote à - 10°C pendant une

heure. On a ensuite fait évaporer le mélange réactionnel sous vide en un résidu, que l'on a fait évaporer deux fois dans du toluène pour obtenir une huile visqueuse. On a ajouté de 5 l'éther, et l'huile s'est alors solidifiée. On a fait décanté l'éther et on a séché le produit sous vide.

G) Sel de potassium de l'ester [3S-[3 α (Z),4 β]]-3-[[2-amino-4-thiazolyl](méthoxyimino)acétyl]amino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique

10 On a dissous dans 3 ml de diméthylformamide sec, sous azote, du 1-hydroxybenzotriazole (0,169 g ; 1,1 mmole) et de l'acide (Z)-(2-amino-4-thiazolyl)(méthoxyimino)acétique (0,223 g ; 1,1 mmole). On a refroidi la solution obtenue à 0°C, puis on a ajouté par fractions du N,N'-dicyclohexylcarbo-
15 diimide (0,228 g ; 1,1 mmole). A la fin de l'addition, on a agité le mélange réactionnel à 0°C pendant une heure. On a ensuite ajouté une solution du sel d'acide trifluoracétique de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-amino-2-méthyl-4-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique, dans 2 ml de diméthyl-
20 formamide et 1,1 ml de N,N-diisopropyléthylamine à 0°C. On a agité le mélange réactionnel à 0°C pendant une heure puis à la température ambiante pendant une nuit. On a filtré la solution, et on a concentré le filtrat sous vide. On a dissous le résidu dans de l'eau (pH 4,5) et on a lavé la solution avec
25 du dichlorométhane. On a fait passer la solution aqueuse à travers 80 ml de résine "Dowex 50" (K⁺ ; 0,7 méq/ml). On a procédé à une purification partielle du produit en prélevant des fractions de 8 ml. On a rassemblé et lyophilisé les fractions qui contenaient le produit (4 à 8, 40 ml) pour
30 obtenir 0,4 g d'une substance à laquelle on a fait subir une nouvelle purification par chromatographie sur 150 ml de résine "HP-20" en utilisant l'eau comme éluant. Une lyophilisation a donné 32 mg du produit recherché, contenant environ 0,1 à 0,2 équivalent de 1-hydroxybenzotriazole ; point
35 de fusion 160-180°C avec décomposition.

Analyse calc. pour C₁₁H₁₅N₅O₆SPK : C, 31,81 ; H, 3,64 ;
N, 16,86 ; S, 7,72 ; P, 7,46.

Trouvé : C, 30,24 ; H, 3,71 ; N, 16,22 ; S, 7,23 ; P, 5,6.

Exemple 2

Sel dipotassique de l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxyméthylphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

A) Sel d'acide trifluoracétique de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-amino-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique

10 On a mis en suspension dans 0,53 ml d'anisole et 0,53 ml de dichlorométhane sec, sous azote, du sel de potassium de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-[[1-(1,1-diméthyléthoxy)-carbonyllamino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique (0,223 g ; 0,7 mmole ; voir l'Exemple 1E). On a ajouté goutte à goutte
15 à 0°C 1,0 ml d'acide trifluoracétique, et on a agité le mélange réactionnel à 0°C-5°C pendant deux heures. On a concentré le tout sous vide pour obtenir un résidu que l'on a séché par concentration deux fois dans des fractions de 30 ml de toluène. On a trituré deux fois le produit
20 réactionnel brut avec de l'éther pour obtenir, après séchage, un solide.

B) Sel de potassium de l'ester diphénylméthylrique de l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxyméthylphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a dissous dans 4 ml de diméthylformamide sec, sous azote, de l'acide (Z)-(2-amino-4-thiazolyl) [[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]acétique (0,310 g ;
30 0,7 mmole) et du 1-hydroxybenzotriazole (0,108 g ; 0,7 mmole). On a refroidi cette solution à 0°C, et on a ajouté par fractions du N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (0,145 g ; 0,7 mmole). A la fin de l'addition, on a agité le mélange réactionnel à 0°C pendant une heure. On a ensuite ajouté une
35 solution du sel d'acide trifluoracétique de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-amino-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique (environ 0,7 mmole) dans 2 ml de diméthylformamide et 0,5 ml de N,N-diisopropyléthylamine à 0°C.

On a agité le mélange réactionnel à 0°C pendant une heure puis à la température ambiante pendant une nuit. On a filtré la solution et on a concentré le filtrat sous vide. On a dissous le résidu dans 50 ml de dichlorométhane et on l'a lavé avec 2 ml d'eau (pH 4,5). On a concentré sous vide la solution dans le dichlorométhane pour obtenir 0,581 g de produit brut. On a purifié partiellement ce dernier en le dissolvant dans 20 ml d'acétate d'éthyle et en le lavant avec des fractions de 5 ml d'un tampon de KH_2PO_4 à pH 4,5 (quatre fois). On a lyophilisé pendant une nuit les eaux de lavage aqueuses pour obtenir 0,261 g d'un résidu que l'on a fait passer à travers 10 ml de résine "Dowex 50" ($\text{K}^{\oplus}$; 0,7 méq/ml) en utilisant de l'eau, et que l'on a lyophilisé pour obtenir 0,233 g d'un produit brut contaminé par de l'hydroxybenzotriazole.

C) Sel dipotassique de l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxyméthylphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidine]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a dissous dans 1,8 ml de dichlorométhane, 0,5 ml d'anisole et 1,5 ml d'acide trifluoracétique du sel de potassium de l'ester diphénylméthylrique de l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxyméthylphosphinyl)oxy]-2-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidine]aminoloxy]-2-méthylpropanoïque (0,223 g), et on a agité la solution sous azote à 0°C pendant deux heures. On a concentré sous vide le mélange réactionnel et on l'a fait évaporer deux fois dans du toluène. On a lavé le résidu avec un mélange 1:1 d'éther et d'acétate d'éthyle (trois fois) pour obtenir le sel d'acide trifluoracétique sous la forme d'un solide blanc. On a dissous ce dernier dans 1,5 ml de KH_2PO_4 0,5 M à pH 4,5, et on a ajusté le pH à 6,5 avec de la potasse 1 N. On a fait subir à cette fraction aqueuse une chromatographie sur 80 ml de résine "HP-20" avec de l'eau pour obtenir 94 mg du produit recherché, point de fusion 60-70°C.

Analyse calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_8\text{PS} \cdot 2\text{K} \cdot 3,75 \text{ H}_2\text{O}$:

C, 28,35 ; H, 4,33 ; N, 11,80 ; P, 5,22.

Trouvé : C, 28,61 ; H, 3,76 ; N, 11,45 ; P, 4,9.

Exemple 3

Sel de potassium de l'ester [3S-[3 α (R),4 β]]-3-[[[(4-éthyl-2,3-dioxo-1-pipérazinyl)carbonyl]amino]phénylacétyl]amino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique

- 5 On a mis en suspension dans 8 ml de dichlorométhane sec, à - 10°C sous azote, de la (3S-trans)-3-[[[(4-éthyl-2,3-dioxo-1-pipérazinyl)carbonyl]amino]phénylacétyl]amino]-1-hydroxy-4-méthyl-2-azétidinone (0,22 g ; 0,53 mmole ; voir le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.337.197). On a
- 10 ajouté de la 2,6-lutidine (0,07 ml ; 0,6 mmole), puis, goutte à goutte, du dichlorure méthylphosphonique dans 0,5 ml de dichlorométhane. A la fin de l'addition, on a agité le mélange réactionnel à - 10°C pendant deux heures. On a laissé la température s'élever à 0°C, on a ajouté 8 ml de KH₂PO₄ 0,5 M
- 15 contenant 0,6 ml de potasse 2 N (pH 6,6), et on a agité le mélange réactionnel à la température ambiante pendant deux heures. On a séparé la couche organique et on a lyophilisé la couche aqueuse. On a lavé trois fois le lyophilisat avec des fractions de 100 ml de dichlorométhane. On a concentré
- 20 sous vide les eaux de lavage obtenues, on a dissous le résidu dans 2 ml d'eau à pH 4,5, et on l'a fait passer à travers 10 ml de résine "Dowex 50" (K⁺ ; 0,7 méq/ml) pour obtenir 120 mg de produit brut. On a fait subir à ce dernier une chromatographie sur 50 ml de résine "HP-20" garnissant une
- 25 colonne d'eau ; on a élué le produit avec un mélange de 20 % d'acétone et d'eau. Après lyophilisation, on a obtenu 62 mg de produit analytique, point de fusion 175-180°C avec décomposition.

Analyse calc. pour C₂₀H₂₅N₅O₈PK.2,25 H₂O:

- 30 C, 41,85 ; H, 5,18 ; N, 12,20 ; P, 5,40.
 Trouvé : C, 42,05 ; H, 5,01 ; N, 12,08 ; P, 5,0.

Exemple 4

Sel de potassium de l'ester (S)-2-oxo-3-[(phénylacétyl)amino]-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique

- 35 On a dissous dans 3 ml de dichlorométhane sec du (S)-N-(1-hydroxy-2-oxo-3-azétidiny)-2-phénylacétamide (0,119 g ; 0,55 mmole ; voir le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.337.197), et on a refroidi la solution à

- 10°C sous azote. On a ajouté de la 2,6-lutidine (0,065 ml ; 0,56 mmole), puis, goutte à goutte, une solution de dichlorure méthylphosphonique dans 1 ml de dichlorométhane.
- 5 A la fin de l'addition, on a agité le mélange réactionnel à - 10°C pendant deux heures. On a hydrolysé à la température ambiante le substituant chlore restant, avec 8 ml de KH_2PO_4 0,5 M contenant 0,6 ml de potasse 1 N (pH 6,0). On a agité énergiquement la solution pendant deux heures. On a séparé
- 10 la couche dichlorométhane et on a lyophilisé la couche aqueuse. On a lavé trois fois le lyophilisat avec des fractions de 100 ml de dichlorométhane puis avec 100 ml d'éthanol. On a concentré sous vide les eaux de lavage obtenues, on les a réunies et on les a dissoutes dans 2 ml
- 15 d'eau. On a ajusté le pH de cette solution à 4,5 avec de la potasse 1 N, à partir du pH 2,5. On a fait passer la substance résultante à travers 8 ml de résine "Dowex" ($\text{K}^{\oplus}$; 0,7 méq/ml) pour obtenir 67 mg de produit brut. On a placé celui-ci sur 15 ml de résine "HP-20" et on a élué le produit avec
- 20 de l'eau. Après lyophilisation, on a obtenu 20 mg de produit analytique, point de fusion 135-140°C avec décomposition.

Analyse calc. pour $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_5\text{PK.H}_2\text{O}$:

C, 40,64 ; H, 4,56 ; N, 7,90 ; P, 8,73.

Trouvé : C, 40,64 ; H, 4,47 ; N, 7,89 ; P, 8,4.

25

Exemple 5

Sel dipotassique de l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[(hydroxyméthoxyphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyllamino]-2-oxoéthylidine]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

- 30 A) Sel de potassium de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-[[[1,1-diméthyléthoxy)carbonyllamino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphorique

- On a dissous partiellement dans 14 ml de dichlorométhane sec de la [3S-(3 α ,4 β)]-3-[[[1,1-diméthyléthoxy)-
- 35 carbonyllamino]-4-méthyl-2-oxo-1-hydroxyazétidine (1,18 g ; 5,46 mmoles ; voir l'Exemple 1D), et on a refroidi la solution à - 70°C sous azote, On a ajouté de la triéthylamine (0,78 ml ; 5,46 mmoles), puis, goutte à goutte, du

dichlorure méthylphosphonique (0,79 g ; 5,46 mmoles) dans 6 ml de dichlorométhane. On a agité le mélange réactionnel pendant 1,2 heure tout en réchauffant de - 60°C à - 30°C. On a ajouté 55 ml d'une solution tampon de KH_2PO_4 0,5 M à pH 5,5, et on a agité énergiquement le mélange réactionnel. On a retiré le ballon de réaction du bain de refroidissement et on a agité la solution à la température ambiante pendant 45 minutes. Pendant ce temps, on maintenait le pH entre 3,5 et 4,0 en ajoutant de temps en temps de la potasse 2 N. On a lyophilisé la couche aqueuse. On a lavé le lyophilisat avec trois fractions de 150 ml chacune de dichlorométhane, et on a concentré sous vide la couche dichlorométhane pour obtenir le sel de triéthylammonium brut (1,8 g). On a dissous ce sel dans de l'eau à pH 4,2 et on a fait passer la solution à travers 90 ml de résine "Dowex 50" (K^+ ; 0,7 méq/ml) pour obtenir 0,87 g de substance brute, à laquelle on a fait subir une nouvelle purification par chromatographie sur 100 ml de résine "HP-20" garnissant une colonne d'eau. On a élué le produit avec un mélange de 20 % d'acétone et d'eau (170 ml) pour obtenir, après lyophilisation 0,22 g d'une substance analytiquement pure, point de fusion 143° avec décomposition.

B) Sel d'acide trifluoracétique de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-amino-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphorique

On a mis en suspension dans 0,65 ml de dichlorométhane et 0,65 ml d'anisole du sel de potassium de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-[[1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]amino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphorique (0,20 g ; 0,57 mmole). On a refroidi le mélange réactionnel à - 10°C, puis on a ajouté 1,3 ml d'acide trifluoracétique. On a ensuite agité à 0°C pendant une heure. On a concentré la solution sous vide pour obtenir un résidu que l'on a fait évaporer deux fois dans du benzène pour obtenir une huile visqueuse. On a trituré cette huile avec de l'éther pour obtenir un solide blanc, que l'on a séché sous vide.

C) Sel de potassium de l'ester diphenylméthylique de l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-

[(hydroxyméthoxyphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll-
amino]-2-oxoéthylidine]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a dissous dans 8 ml de diméthylformamide (DMF) 5 sec, sous azote, de l'acide (Z)-(2-amino-4-thiazolyl)[[2-diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]acétique (0,29 g ; 0,66 mmole) et du 1-hydroxybenzotriazole (0,10 g ; 0,66 mmole). On a refroidi cette solution à 0°C, et on a ajouté par fractions du N,N-dicyclohexylcarbodiimide (0,14 g ; 10 0,66 mmole). A la fin de l'addition, on a agité le mélange réactionnel à 0°C pendant une heure. On a ajouté à la chaîne latérale de l'acide activé du sel d'acide trifluoracétique de l'ester [3S-(3 α ,4 β)]-3-amino-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinyll-que de l'acide méthylphosphorique (0,57 mmole) dans 2 ml de 15 DMF et 0,5 ml de N,N-diisopropyléthylamine, et on a agité le mélange réactionnel pendant une nuit à la température ambiante. On a filtré la solution, et on a concentré le filtrat sous vide. On a dissous le résidu dans 8 ml d'eau, et on a ajusté le pH à 4,5 avec de la potasse 1 N. On a fait 20 passer cette solution à travers 100 ml de résine "Dowex 50" (K⁺ ; 0,7 méq/ml) en utilisant de l'eau, et on l'a lyophilisée pour obtenir 0,202 g d'une substance brute contaminée par de l'hydroxybenzotriazole.

D) Sel dipotassique de l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxyméthoxyphosphinyl)-oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyllamino]-2-oxoéthylidine]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a dissous dans 1,8 ml de dichlorométhane, 0,5 ml d'anisole et 1,5 ml d'acide trifluoracétique du sel de 30 potassium de l'ester diphénylméthylque de l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxyméthoxyphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyllamino]-2-oxoéthylidine]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, et on a agité la solution sous azote à - 10°C pendant une heure. On a concentré 35 sous vide le mélange réactionnel, et on a fait évaporer trois fois le résidu dans du benzène. On a ensuite lavé le résidu avec un mélange 1:1 d'éther et d'acétate d'éthyle puis avec un mélange 1:1 d'éther et d'acétonitrile pour obtenir un

30

solide blanc. On a dissous ce solide dans 2 ml de KH_2PO_4 0,5 M à pH 5,5, et on a ajusté le pH à 6,5 avec de la potasse 1 N. On a fait subir au produit obtenu une chromatographie 5 à travers 100 ml de résine "HP-20" avec de l'eau, pour obtenir 77 mg du produit recherché, point de fusion 178-185°C avec décomposition.

Analyse calc. pour $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{SPO}_9\text{K}_2 \cdot 2,4\text{H}_2\text{O}$:

C, 28,72 ; H, 3,92 ; N, 11,96 ; S, 5,47 ; P, 5,29.

10 Trouvé : C, 28,72 ; H, 3,73 ; N, 11,86 ; S, 5,51 ; P, 5,0.

D'autres exemples de composés entrant dans le champ d'application de l'invention sont les suivants :

Sel dipotassique de l'acide $[3\text{S}-[3\alpha(\text{Z}),4\alpha]]-2-[[[1-(2\text{-amino-}$
15 $4\text{-thiazolyl})-2-[[1-(\text{hydroxyméthylphosphinyl})\text{oxy}]-4\text{-méthyl-}$
 $2\text{-oxo-3-azétidinyllamino}]-2\text{-oxoéthylidène}]\text{amino}]\text{oxy}]-2\text{-}$
 méthylpropanoïque

Sel dipotassique de l'acide $[3\text{S}-[3\alpha(\text{Z}),4\alpha]]-2-[[[1-(2\text{-}$
 $\text{amino-4-thiazolyl})-2-[[1-(\text{hydroxyméthoxyphosphinyl})\text{oxy}]-4\text{-}$
20 $\text{méthyl-2-oxo-3-azétidinyllamino}]-2\text{-oxoéthylidène}]\text{amino}]\text{oxy}]-2\text{-}$
 méthylpropanoïque

Ester $[3\text{S}-[3\alpha(\text{Z}),4\beta]]-3-[[2\text{-aminothiazolyl}](2,2,2\text{-trifluor-}$
 $\text{éthoxyimino})\text{acétyllamino}]-4\text{-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique}$ de
l'acide méthylphosphonique.

25 Acide $[3\text{S}-[3\alpha(\text{Z}),4\beta]]-[[[1-(2\text{-amino-4-thiazolyl})-2-[[1-$
 $[(\text{hydroxyméthylphosphinyl})\text{oxy}]-4\text{-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll-}$
 $\text{amino}]-2\text{-oxoéthylidène}]\text{aminoloxylacétique}$

Ester $[3\text{S}-[3\alpha(\text{Z}),4\beta]]-3-[[2\text{-amino-4-thiazolyl}](2\text{-amino-2-}$
 $\text{oxoéthoxy})\text{imino}]\text{acétyllamino}]-4\text{-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique}$
30 de l'acide méthylphosphonique.

Ester $[3\text{S}-(3\alpha,4\beta)]-3-[(\text{S})-\alpha-(\text{aminocarbonyl})\text{amino}]-2\text{-}$
 $\text{thiophène-acétyllamino}]-4\text{-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique}$ de
l'acide méthylphosphonique.

Ester $[3\text{S}-(3\alpha,4\beta)]-3-[(\text{aminophénylacétyl})\text{amino}]-4\text{-méthyl-2-}$
35 $\text{oxo-1-azétidinylique}$ de l'acide méthylphosphonique.

Ester $[2\text{S}-(2\alpha,3\beta)]-3-[(\text{phénylsulfo})\text{acétyllamino}]-2\text{-méthyl-}$
 $4\text{-oxo-1-azétidinylique}$ de l'acide méthylphosphonique.

Ester $[3\text{S}-[3\alpha(\text{Z}),4\alpha]]-3-[[2\text{-amino-4-thiazolyl}](\text{méthoxyimino})-$

acétyllamino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique.

Acide [3S-[3 α (Z),4 α]]-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-(hydroxyméthylphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy acétique.

Ester [3S-[3 α (Z),4 α]]-3-[[[2-amino-4-thiazolyl(méthoxyimino)acétyllamino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphorique.

10 Ester [3S-[3 α (Z),4 α]]-3-[[[2-amino-4-thiazolyl][(2-amino-2-oxoéthoxy)iminolacétyllamino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphorique.

Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[(hydroxyphénylphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthylpropanoïque.

Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[hydroxy(4-méthoxyphényl)phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthylpropanoïque.

20 Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[hydroxy(4-diméthylaminophényl)phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthylpropanoïque.

Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[hydroxy(phénylméthyl)phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthylpropanoïque.

Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[azidométhyl]hydroxy]phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthylpropanoïque.

Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[hydroxy(méthoxyméthyl)phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthylpropanoïque.

Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[(hydroxyéthylphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthylpropanoïque.

- Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
[[hydroxy(2-propényl)phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-
azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthyl-
5 propanoïque.
- Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
[(hydroxyphénoxyphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll-
amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthylpropanoïque.
- Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
10 [[hydroxy(4-méthylphénoxy)phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-
3-azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthyl-
propanoïque.
- Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
[[hydroxy(phénylméthoxy)phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-
15 azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthyl-
propanoïque.
- Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
[(hydroxyéthoxy)phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyll-
amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthylpropanoïque.
- 20 Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
[(2-fluoréthoxy)hydroxyphosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-
oxo-3-azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthyl-
propanoïque.
- Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
25 [[hydroxy(méthylthio)phosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-
azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthyl-
propanoïque.
- Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
[[hydroxyméthyl]thiophosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-
30 azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthyl-
propanoïque.
- Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
[[hydroxyphényl]thiophosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-
azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthyl-
35 propanoïque.
- Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
[[hydroxyméthoxy]thiophosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-
azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthyl-
propanoïque.

Acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-
[[(hydroxyphénoxy) thiophosphinyl]oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-
azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy-2-méthyl-
propanoïque.

REVENDECATIONS

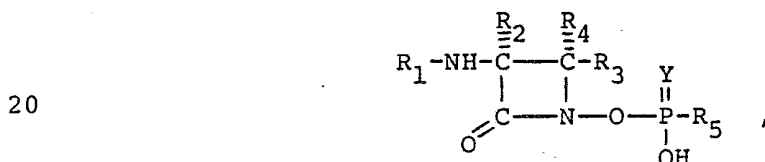
1. β -lactame portant un substituant

5
$$\begin{array}{c} \text{Y} \\ \parallel \\ -\text{O}-\text{P}-\text{R}_5 \\ | \\ \text{OH} \end{array}$$
 en position 1 et un substituant acylamine en

position 3, éventuellement sous la forme d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ; dans la formule ci-dessus Y est un atome d'oxygène ou de soufre et R₅ est un radical
10 hydroxyle, alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, alcoxy, alkylthio, (alkyl substitué)oxy, (alkyl substitué)thio, phényloxy, phénylthio, (phényl substitué)oxy ou (phényl substitué)thio.

2. β -lactame selon la revendication 1, dans la
15 formule duquel Y est un atome d'oxygène.

3. β -lactame selon la revendication 1, ayant pour formule



éventuellement sous la forme d'un sel pharmaceutiquement acceptable, formule dans laquelle

25 R₁ est un radical acyle ;

R₂ est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy ;

R₃ et R₄ sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, phényle, phényle substitué, ou un
30 hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons, ou bien l'un de R₃ et R₄ est un atome d'hydrogène et l'autre est un radical azide, halométhyle, dihalométhyle, trihalométhyle, alcoxycarbonyle, 2-phényléthényle, 2-phényléthynyle, carboxyle, ou un radical de formule -CH₂X₁, -S-X₂, -O-X₂,

35
$$\begin{array}{c} \text{X}_3 \\ | \\ -\text{O}-\text{C}-\text{X}_4 \\ | \\ \text{X}_5 \end{array}, \quad \begin{array}{c} \text{X}_3 \\ | \\ -\text{S}-\text{C}-\text{X}_4 \\ | \\ \text{X}_5 \end{array}, \quad \text{ou} \quad \begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{A}-\text{C}-\text{NX}_6\text{X}_7 \end{array};$$

X₁ est un radical azide, amine, hydroxy, alcanoyl-

amine, alkylsulfonyloxy, phénylsulfonyloxy, (phényl substitué)sulfonyloxy, phényle, phényle substitué, cyano, -S-X₂ ou -O-X₂ ;

- 5 X₂ est un radical alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, phénylalkyle, (phényl substitué)-alkyle, alcanoyle, alcanoyle substitué, phénylcarbonyle, (phényl substitué)carbonyle ou hétéroarylcabonyle ;

10 l'un de X₃ et X₄ est un atome d'hydrogène et l'autre est un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien X₃ et X₄, pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont fixés, forment un radical cycloalkyle ;

- X₅ est un radical formyle, alcanoyle, phénylcarbonyle, (phényl substitué)carbonyle, phénylalkylcarbonyle, 15 (phényl substitué)alkylcarbonyle, carboxyle, alcoxycabonyle, aminocabonyle, (amino substitué)carbonyle ou cyano ;

A est -CH=CH-, -CH₂-CH=CH-, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n'-O, -(CH₂)_n'-NH-, ou -(CH₂)_n'-S-CH₂ ;

n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

- 20 n' est égal à 1 ou 2 ;

X₆ et X₇ sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien X₆ est un atome d'hydrogène et X₇ est un radical amine, amine substitué, acylamine ou alcoxy ;

- 25 R₅ est un radical hydroxyle, alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, alcoxy, alkylthio, (alkyl substitué)oxy, (alkyl substitué)thio, phényloxy, phénylthio, (phényl substitué)oxy ou (phényl substitué)thio ;
et

- 30 Y est un atome d'oxygène ou de soufre.

4. β-lactame selon la revendication 3, dans la formule duquel R₂ est un atome d'hydrogène et Y un atome d'oxygène.

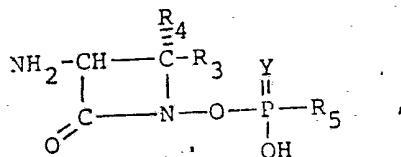
5. β-lactame selon la revendication 4, dans la 35 formule duquel R₃ et R₄ sont chacun un atome d'hydrogène.

6. β-lactame selon la revendication 4, dans la formule duquel R₃ est un atome d'hydrogène et R₄ un radical méthyle.

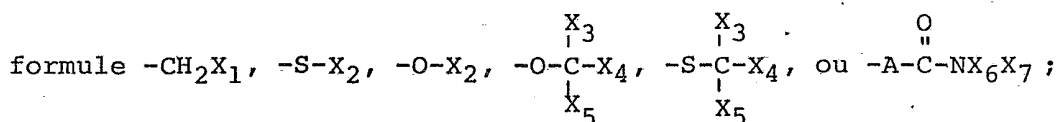
7. β -lactame selon la revendication 4, dans la formule duquel R_3 est un radical méthyle et R_4 un atome d'hydrogène.
- 5 8. β -lactame selon la revendication 4, dans la formule duquel R_5 est un radical alkyle ou alcoxy.
9. β -lactame selon la revendication 4, dans la formule duquel R_5 est un radical méthyle ou méthoxy.
- 10 10. β -lactame selon la revendication 4, dans la formule duquel R_1 est un radical (Z)-[(2-amino-4-thiazolyl)-(méthoxyimino)acétyle].
11. β -lactame selon la revendication 4, dans la formule duquel R_1 est un radical (Z)-2-amino-[(1-carboxy-1-méthyléthoxy)imino]-4-thiazole-acétyle.
- 15 12. β -lactame selon la revendication 3, dans la formule duquel Y est un atome d'oxygène, R_2 , R_3 et R_4 sont chacun un atome d'hydrogène et R_5 est un radical méthyle.
13. β -lactame selon la revendication 3, dans la formule duquel Y est un atome d'oxygène, R_2 et R_3 sont chacun un atome d'hydrogène et R_4 et R_5 sont chacun un radical méthyle.
- 20 14. β -lactame selon la revendication 3, dans la formule duquel Y est un atome d'oxygène, R_2 et R_4 sont chacun un atome d'hydrogène et R_3 et R_5 sont chacun un radical méthyle.
- 25 15. β -lactame selon la revendication 3, qui est l'ester [3S-[3 α (Z),4 β]]-3-[[2-amino-4-thiazolyl(méthoxyimino)acétyl]amino]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidinylique de l'acide méthylphosphonique, ou bien un sel de cet ester.
- 30 16. β -lactame selon la revendication 3, qui est l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[(hydroxyméthylphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]-2-méthylpropanoïque, ou bien un sel de cet acide.
- 35 17. β -lactame selon la revendication 3, qui est l'acide [3S-[3 α (Z),4 β]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[(hydroxyméthoxyphosphinyl)oxy]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyllamino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, ou bien un sel de cet acide.

18. β -lactame ayant pour formule

5



- éventuellement sous forme de sel, formule dans laquelle R_3 et R_4 sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène, un radical alkyle, alcényle, alcynyle, cycloalkyle, phényle ou phényle substitué, ou un hétérocycle à 4, 5, 6 ou 7 chaînons, ou bien l'un de R_3 et R_4 est un atome d'hydrogène et l'autre est un radical azide, halométhyle, dihalométhyle, trihalométhyle, alcoxycarbonyle, 2-phényl-éthényle, 2-phényléthynyle, carboxyle, ou un radical de

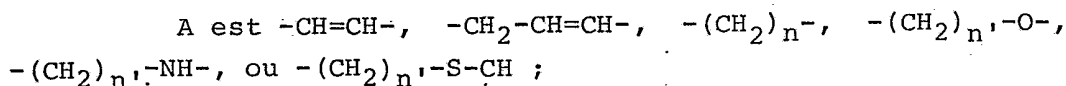


- X_1 est un radical azide, amine, hydroxy, alcanoylamine, alkylsulfonyloxy, phénylsulfonyloxy, (phényl substitué)-sulfonyloxy, phényle, phényle substitué, cyano, $-\text{S}-\text{X}_2$ ou $-\text{O}-\text{X}_2$;

- X_2 est un radical alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, phénylalkyle, (phényl substitué)alkyle, alcanoyl, alcanoyl substitué, phénylcarbonyl, (phényl substitué)carbonyl ou hétéroarylcabonyl ;

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

- X_5 est un radical formyle, alcanoyl, phénylcarbonyl, (phényl substitué)carbonyl, phénylalkylcarbonyl, (phényl substitué)alkylcarbonyl, carboxyle, alcoxycarbonyl, aminocarbonyl, (amino substitué)carbonyl ou cyano ;



n est égal à 0, 1, 2 ou 3 ;

n' est égal à 1 ou 2 ;

X_6 et X_7 sont identiques ou différents et sont chacun un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, ou bien X_6 est un atome d'hydrogène et X_7 est un radical amine, amine
5 substitué, acylamine ou alcoxy ;

R_5 est un radical hydroxyle, alkyle, alkyle substitué, phényle, phényle substitué, alcoxy, alkylthio, (alkyl substitué)oxy, (alkyl substitué)thio, phényloxy, phénylthio, (phényl substitué)oxy ou (phényl substitué)thio ;
10 et

Y est un atome d'oxygène ou de soufre.

19. β -lactame selon la revendication 18, dans la formule duquel Y est un atome d'oxygène.

20. β -lactame selon la revendication 19, dans la
15 formule duquel R_3 et R_4 sont chacun un atome d'hydrogène, éventuellement sous la forme d'un sel.

21. Composition à action thérapeutique, en particulier à action antibactérienne ou antimicrobienne, caractérisée en ce que son principe actif est un composé
20 selon l'une quelconque des revendications 1 à 20.