

82476

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Brevet N°
 du 21 mai 1980
 Titre délivré :



Monsieur le Ministre
 de l'Economie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

cyb m.
21.11.80

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite RHONE-POULENC INDUSTRIES, 22 avenue Montaigne, (1)
 75360 Paris Cédex 08 France, représentée par Monsieur
 Charles Munchen, conseil en brevets à Luxembourg, agissant (2)
 en qualité de mandataire
 dépose ce vingt et un mai 1980 quatre-vingts (3)
 à 15.00 heures, au Ministère de l'Economie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
 "Nouvelles céphalosporines et leur préparation", (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l(es) inventeur(s) est (sont) :
 Messieurs Daniel FARGE, 30, rue des Pins Sylvestres, 94320 Thiais, (5)
 France; Pierre LE ROY, 2, Allée des Cerisiers, 94320 Thiais, France;
 Claude MOUTONNIER, 3, rue Auguste Rodin, 92350 Le Plessis Robinson,
 France; Jean-François PEYRONEL, 36, par d'Ardenay, 91120 Palaiseau,
 France

2. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 25 avril 1980
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
 4. 11 planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 21 mai 1980
 revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet d'invention déposée(s) en (7) France
 le 23 mai 1979 sous le no 79 13097 (8)

au nom de la déposante (9)
 élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
 11a, boulevard Prince-Henri (10)

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à six mois.

Le

Charles Munchen

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Economie Nationale
 et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :
 21 mai 1980

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
 de l'Economie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu, agissant en qualité de mandataire — (3) date du
 dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité
 — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

82476

GRAND-DUCHÉ DE LUXEMBOURG

Brevet N°
 du 21 mai 1980
 Titre délivré :



Monsieur le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes
 Service de la Propriété Industrielle
 LUXEMBOURG

ayb m.
21.11.80

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite RHONE-POULENC INDUSTRIES, 22 avenue Montaigne, (1)
 75360 Paris Cédex 08 France, représentée par Monsieur
 Charles Munchen, conseil en brevets à Luxembourg, agissant (2)
 en qualité de mandataire
 dépose ce vingt et un mai 1980 quatre-vingts (3)
 à 15.00 heures, au Ministère de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes, à Luxembourg :
 1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant :
 "Nouvelles céphalosporines et leur préparation", (4)

déclare, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :
 Messieurs Daniel FARGE, 30, rue des Pins Sylvestres, 94320 Thiais, (5)
 France; Pierre LE ROY, 2, Allée des Cerisiers, 94320 Thiais, France;
 Claude MOUTONNIER, 3, rue Auguste Rodin, 92350 Le Plessis Robinson,
 France; Jean-François PEYRONEL, 36, par d'Ardenay, 91120 Palaiseau,
 France

2. la délégation de pouvoir, datée de Paris le 25 avril 1980
 3. la description en langue française de l'invention en deux exemplaires;
 4. 11 planches de dessin, en deux exemplaires;
 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg,
 le 21 mai 1980
 revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
 (6) brevet d'invention déposée(s) en (7) France
 le 23 mai 1979 sous le no 79 13097 (8)

au nom de la déposante (9)
11a, boulevard Prince-Henri (10)
 élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg

sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes
 susmentionnées, — avec ajournement de cette délivrance à six mois.

Le

Charles Munchen
 mandataire

II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie Nationale
 et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Industrielle à Luxembourg, en date du :
21 mai 1980

à 15.00 heures



Pr. le Ministre
 de l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,
 p. d.

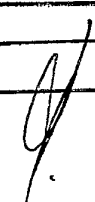
A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu, agissant en qualité de mandataire — (3) date du
 dépôt en toutes lettres — (4) titre de l'invention — (5) noms et adresses — (6) brevet, certificat d'addition, modèle d'utilité
 — (7) pays — (8) date — (9) déposant originaire — (10) adresse — (11) 6, 12 ou 18 mois.

SC 4676 div./

2.4330

Revendication de la priorité
de(s) la demande(s) correspondante(s)
déposée(s) en France
le 23.05.79
sous le n° 79 13097



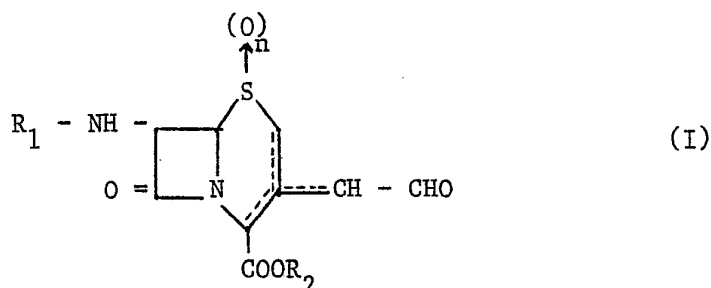
BREVET D'INVENTION

NOUVELLES CEPHALOSPORINES ET LEUR PREPARATION

RHONE-POULENC INDUSTRIES

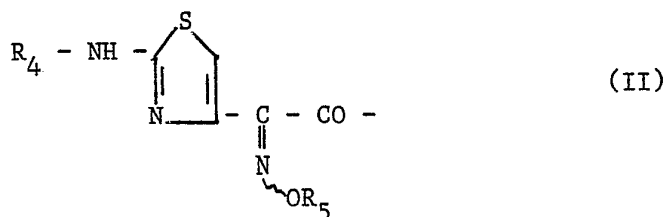


La présente invention concerne de nouvelles céphalosporines de formule générale :

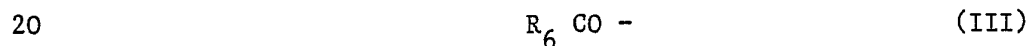


et leur préparation.

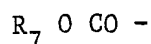
- 5 Le produit de formule générale (I), dans laquelle n égale 0 ou 1, se présente sous forme oxoéthyl-3 bicyclooctène-2 ou -3 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane lorsque n = 0 et sous forme oxoéthyl-3 bicyclooctène-2 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane lorsque n = 1 (selon la nomenclature des Chemical Abstracts) et
- 10 a) le symbole R_1 représente un radical de formule générale :



- dans laquelle R_4 est un radical protecteur (choisi parmi t.butoxy-carbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloracétyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxy-
- 15 carbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle, formyle ou trifluoracétyle) et R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle ou cyano-méthyle ou un groupement protecteur tel que trityle, tétrahydropyrannyle ou méthoxy-2 propyl-2], un radical benzhydryle ou trityle, un radical acyle de formule générale :



dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle [éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical phényle ou phénoxy] ou phényle, un radical de formule générale :



(IV)

15 \square dans laquelle R_7 est un radical alcoyle ramifié non substitué ou alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants \square choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux trialkoysilyle, phényle et phényle substitué (par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy, nitro ou phényle) \square , vinyle, allyle ou quinolye \square ou bien un radical nitro-phénylthio, ou bien

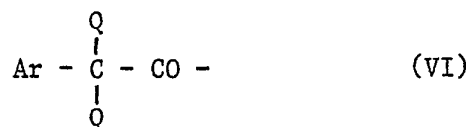
10 $R_1\text{NH-}$ est remplacé par un radical méthylèneimino dans lequel le radical méthylène est substitué par un groupement dialcoylamino ou aryle (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy ou nitro) et

le symbole R_2 représente un radical facilement éliminable par voie enzymatique de formule générale :



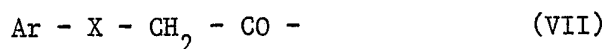
15 \square dans laquelle R_8 représente un radical alcoyle ou le radical cyclohexyle et R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle \square ou un radical protecteur choisi parmi méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle, ou bien

20 b) le symbole R_1 représente un radical alcanoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcanoyle contenant 2 à 8 atomes de carbone substitué (par des atomes de chlore ou de brome), un radical acyle de formule générale :



25 dans laquelle chaque Q est H ou méthyle et Ar représente un radical thiényl-2, thiényl-3, furyle-2, furyle-3, pyrrolyle-2, pyrrolyle-3 ou phényle \square éventuellement substitué par des atomes d'halogène ou des radicaux hydroxy, alcoyle (contenant 1 à 3 atomes de carbone), alcoyloxy (contenant 1 à 3 atomes de carbone), dont au moins l'un est situé en méta ou en para du phényle \square ,

un radical acyle de formule générale :



dans laquelle X est l'oxygène ou le soufre et Ar est défini comme ci-dessus ou X représente le soufre et Ar représente pyridyl-4,

5 un radical acyle répondant à la formule générale :



dans laquelle Ar est défini comme précédemment et B représente un radical amino protégé [par un groupement benzyloxycarbonyle, alcoyl-oxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle, cyclohexyloxycarbonyle,

10 benzhydryloxycarbonyle, trityle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle], un radical sulfo, un radical hydroxy ou carboxy [éventuellement protégés par estérification respectivement avec un acide alcanoïque ou un alcool (contenant 1 à 6 atomes de carbone)], ou un radical amino-5 adipoyle [dans lequel le groupement amino est

15 protégé par un radical alcanoyle (contenant 1 à 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un atome de chlore) et dans lequel le groupe carboxy est protégé par un groupe benzhydryle, trichloro-2,2,2 éthyle, t.alcoyle (contenant 4 à 6 atomes de carbone) ou nitro-benzyle] ou bien

20 $\text{R}_1\text{NH}-$ est remplacé par un groupement imide cyclique d'un acide dicarboxylique et

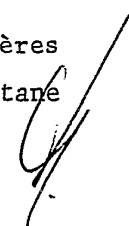
le symbole R_2 représente un radical t.alcoyle contenant 4 à 6 atomes de carbone, t.alcényle contenant 6 ou 7 atomes de carbone, t.alcynyle contenant 6 ou 7 atomes de carbone, benzyle, méthoxybenzyle, nitro-

25 benzyle, trichloro-2,2,2 éthyle, benzhydryle, succinimidométhyle ou phtalimidométhyle.

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

30 carbone.

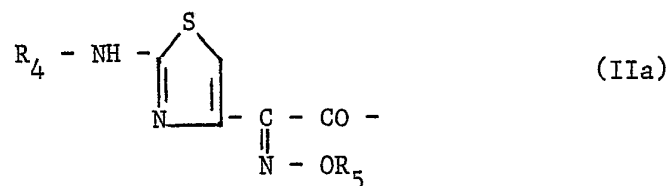
Il est également entendu que les mélanges des isomères oxoéthyl-3 bicyclooctène-2 et -3 et oxoéthylidène-3 bicyclooctane



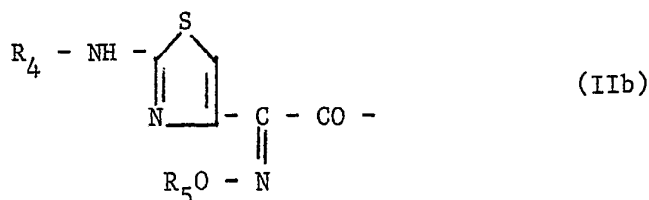
entrent dans le cadre de la présente invention.


Par ailleurs, il est entendu que le groupement $-OR_5$ du radical de formule générale (II) peut se trouver dans l'une des positions syn ou anti et que ces isomères et leurs mélanges entrent
5 aussi dans le cadre de la présente invention.

La forme syn peut être représentée par la formule :



La forme anti peut être représentée par la formule :



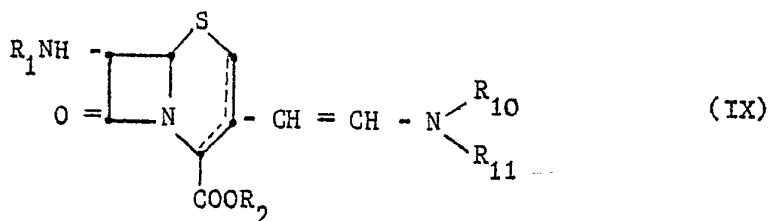
- 10 Parmi les significations de R_1 citées ci-dessus, peuvent être citées notamment :
- méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétyle
 - méthoxyimino-2 (t.butoxycarbonylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétyle
 - trityloxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétyle
 - 15 - tétrahydropyranyloxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétyle
 - trityle
 - formyle
 - acétyle
 - chloracétyle
 - 20 - trichloracétyle
 - phénylacétyle
 - phénoxyacétyle
 - benzoyle
 - t.butoxycarbonyle
 - 25 - chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
- 

- trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle
- trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
- cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
- triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyle
- 5 - benzyloxycarbonyle
- p.méthoxybenzyloxycarbonyle
- diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle
- p.nitrobenzyloxycarbonyle
- diphénylméthoxycarbonyle
- 10 -(biphénylyl-4)-2 isopropyloxycarbonyle
- vinyloxycarbonyle
- allyloxycarbonyle
- quinoyl-8 oxycarbonyle
- o.nitrophénylthio
- 15 -p.nitrophénylthio

Comme exemples de radicaux méthylèneimino on peut citer :

- diméthylaminométhylèneimino
- diméthoxy-3,4 benzylidèneimino
- nitro-4 benzylidèneimino

- 20 1° Selon l'invention les produits de formule générale (I) pour lesquels $n = 0$ peuvent être obtenus par hydrolyse d'une énamine de formule générale :



- (ou du mélange de ses isomères) dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment et R_{10} et R_{11} , qui sont identiques ou différents, représentent
- 25 des radicaux alcoyle (éventuellement substitués par un radical hydroxy, alcoylox, amino, alcoylamino ou dialcoylamino) ou phényle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle,
- 30 étant entendu que l'énamine de formule générale (IX) se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 et que le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie cis ou trans.

Dans ce qui suit la stéréoisométrie trans sera désignée par E et la stéréoisométrie cis sera désignée par Z.

De préférence on hydrolyse une énamine de formule générale (IX) dans laquelle R_{10} et R_{11} représentent un radical méthyle.

5 On opère généralement dans un acide organique (par exemple acide formique, acide acétique) ou minéral (par exemple acide chlorhydrique, acide sulfurique) en présence ou non d'un solvant, en milieu aqueux ou organique, à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du mélange réactionnel, puis traite éventuellement par une base minérale (bicarbonate
10 alcalin) ou organique (amine tertiaire ou pyridine).

Lorsque l'on opère en milieu organique, l'hydrolyse est réalisée par addition d'eau au mélange réactionnel; lorsque l'on opère en présence d'un solvant, il n'est pas nécessaire que le solvant soit miscible à la phase aqueuse acide : le contact est alors réalisé par agitation vive.

15 Parmi les solvants utilisables peuvent être cités les solvants chlorés l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane, l'acétonitrile, le diméthylformamide, les alcools.

L'hydrolyse en milieu acide conduit, le cas échéant, à des sels d'addition des produits de formule générale (I) avec les acides utilisés, et ces sels
20 d'addition font également partie de l'invention.

2° Selon l'invention les produits de formule générale (I), pour lesquels $n = 1$, peuvent être obtenus par oxydation des produits de formule générale (I) pour lesquels $n = 0$ par toute méthode connue, notamment par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand DE 2 637 176.


25 Les produits de formule générale (IX) pour lesquels R_{10} et R_{11} ont les définitions données précédemment (à l'exception de représenter alcoyle— substitué par hydroxy, amino ou alcoylamino) peuvent être obtenus par action d'un produit éventuellement préparé in situ de formule générale :



30 Dans laquelle R_{10} et R_{11} sont définis comme précédemment et R_{12} et R_{13} , qui sont identiques ou différents, soit représentent des groupements de formule générale :



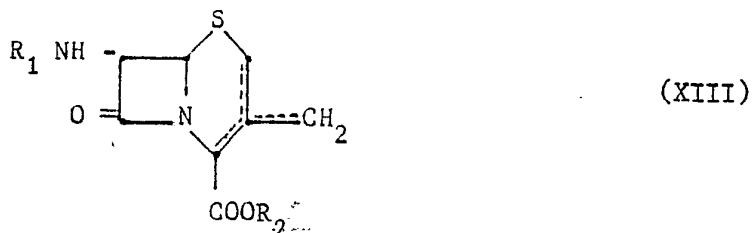
(dans laquelle X_2 est un atome d'oxygène et R_{14} représente un radical alcoyle
35 ou phényle), soit représentent l'un un radical de formule générale (XI) dans



laquelle X_2 est oxygène ou soufre et l'autre un radical amino de formule générale :



[dans laquelle R_{15} et R_{16} sont définis comme R_{10} et R_{11} dans la formule générale (X)], soit encore représentent chacun un radical de formule générale (XII)] sur un dérivé de céphalosporine de formule générale :



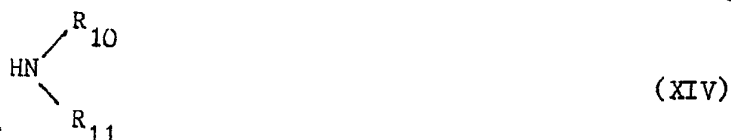
dans laquelle, R_1 et R_2 étant définis comme précédemment pour le produit de formule générale (I), le dérivé se présente sous forme méthyl-3 bicyclo-
10 octène-2 ou -3 ou méthylène-3 bicyclooctane.

On opère généralement dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'hexaméthylphosphotriamide, le diméthylacétamide ou l'acétonitrile ou dans un mélange de solvants (diméthylformamide-tétrahydrofuranne, diméthylformamide-diméthylacétamide, diméthylformamide-
15 éther ou diméthylformamide-dioxanne par exemple) à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Lorsque l'on choisit un produit de formule générale (X) dans laquelle le radical (XII) est différent de $-N R_{10} R_{11}$, il est préférable de choisir un tel produit de manière que l'amine $HN R_{15} R_{16}$ soit plus volatile que
20 $HN R_{10} R_{11}$.

Les produits de formule générale (IX) dans laquelle R_{10} et R_{11} , qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle substitués par hydroxy, amino ou alcoylamino, peuvent être obtenus par transamination à partir d'un produit de formule générale (IX) dans laquelle R_{10} et R_{11} repré-
25 sentent des radicaux alcoyle, de préférence méthyle.

La réaction s'effectue par action d'une amine de formule générale :

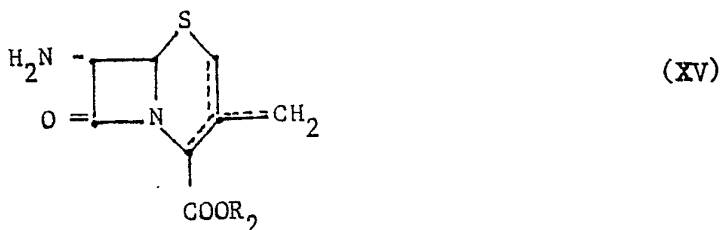


(dans laquelle R_{10} et R_{11} ont les définitions correspondantes) sur le produit de formule générale (IX), et l'on opère dans des conditions analogues à

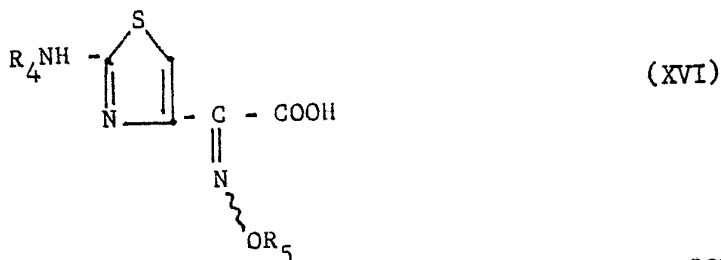
celles décrites précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (X) sur un dérivé de formule générale (XIII).

Les produits de formule générale (X) peuvent être préparés selon les méthodes décrites par H. BREDERECK et coll., Chem. Ber. 101 41 (1968),
5 Chem. Ber. 101, 3058 (1968) et Chem. Ber. 106, 3725 (1973).

Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (XIII) dans laquelle R_1 représente un radical de formule générale (II) peuvent être préparés à partir des produits de formule générale :



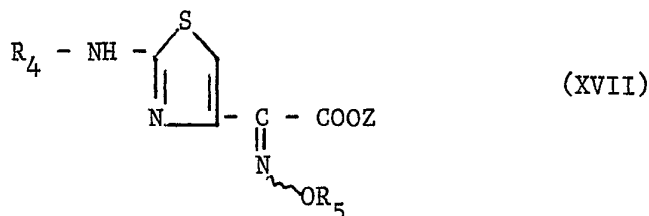
10 [dans laquelle R_2 est défini comme précédemment et la position de la double liaison est définie comme pour le produit de formule générale (XIII)]
par action d'un acide de formule générale :



[dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme précédemment à l'exception/de représen-
15 senter l'hydrogène], ou d'un dérivé réactif de cet acide. Il est entendu que l'acide de formule générale (XVI) sous forme syn, anti ou leurs mélanges, conduit respectivement aux produits de formule générale (XIII) de forme syn, anti ou leurs mélanges.

Généralement on effectue la condensation du produit de formule générale (XVI) dont la fonction acide est libre sur l'amino-7 céphalosporine de
20 formule générale (XV), dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le chlorure de méthylène ou le chloroforme en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide), le N N'-carbonyldiimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxy-
25 carbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine, à une température comprise entre -20 et 40°C

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



- 5 [dans laquelle, R_4 et R_5 étant définis comme précédemment, Z représente un radical succinimido, benzotriazolyl-1, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido], ou bien des dérivés réactifs tels qu'un thiolester défini ci-après par la formule générale (XLII) ou un halogénure d'acide, par exemple le chlorure de l'acide
- 10 de formule générale (XVI).

Lorsque l'on met en oeuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un halogénure d'acide (qui peuvent être préparés in situ), on effectue la condensation dans un solvant organique inerte tel qu'un éther (par exemple tétrahydrofuranne ou dioxanne), un solvant chloré (par

15 exemple chloroforme ou chlorure de méthylène), un amide (par exemple diméthylformamide ou diméthylacétamide) ou une cétone (par exemple l'acétone), ainsi que des mélanges des solvants ci-dessus, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'un époxyde (par exemple l'oxyde de propylène) ou tel qu'une base organique azotée comme la pyridine, la

20 diméthylaminopyridine, la N-méthylmorpholine, ou une trialkcoylamine (par exemple triéthylamine), ou dans un milieu hydroorganique en présence d'un agent alcalin de condensation tel que le bicarbonate de sodium, et l'on opère à une température comprise entre -40 et $+40^\circ\text{C}$.

Il est également possible de mettre en oeuvre une amino-7

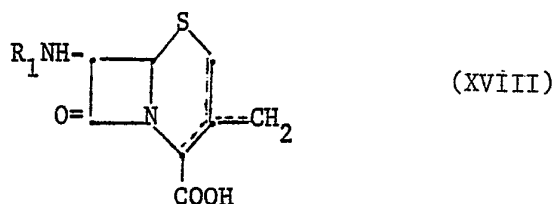
25 céphalosporine de formule générale (XV) préalablement silylée par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 804 040.

Lorsque l'on met en oeuvre un ester réactif de formule générale (XVII) ou un thiolester, on opère généralement en présence

30 d'une trialkcoylamine (par exemple triéthylamine) dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 0 et 40°C .

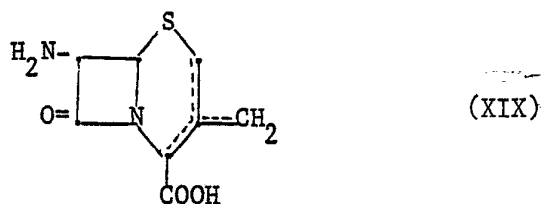
Les dérivés de la céphalosporine de formules générales (XIII) et (XV), dans lesquelles R_2 représente un radical de formule générale (V), peuvent être obtenus par estérification de l'acide correspondant par toute méthode connue en soi pour préparer un ester à partir d'un acide, sans toucher au reste de la molécule.

Généralement on fait réagir un sel alcalin ou un sel d'amine tertiaire d'un produit de formules générales :

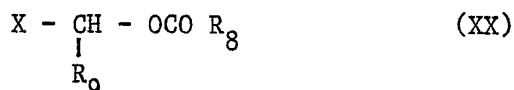


dans laquelle R_1 est défini comme précédemment, ou

10



[dans lesquelles la position de la double liaison est définie comme pour les produits de formules générales (XIII) et (XV)], sur un halogénure de formule générale :



15 dans laquelle R_8 et R_9 sont définis comme précédemment et X représente un atome d'halogène, dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 30°C.

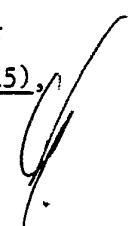
Les produits de formule générale (XX) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 350 230.

20

L'introduction des groupements protecteurs R_1 et/ou R_2 des produits de formule générale (XIII) pour lesquels R_1 et R_2 sont définis comme précédemment en a) [à l'exception pour R_1 de représenter un radical de formule générale (II) et pour R_2 de représenter un radical de formule générale (V)] et des produits de formule générale

25 (XV) pour lesquels R_2 est défini comme précédemment en a) [à l'exception

de représenter un radical de formule générale (V)] peut être effectuée sur une céphalosporine respectivement de formule générale (XV), (XVIII) ou (XIX) selon l'une des méthodes décrites dans les références suivantes :

- 5 - lorsque R_1 est un radical trityle : par analogie avec la méthode décrite par J.C. Sheehan et coll., J. Amer. Chem. Soc., 84, 2983 (1962),
 - lorsque R_1 est un radical formyle : selon J.C. Sheehan et coll. J. Amer. Chem. Soc. 80, 1156 (1958),
 - lorsque R_1 est acétyl, chloracétyl, trichloracétyl, phénylacétyl, phénoxyacétyl ou benzoyle : selon E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),
 - lorsque R_1 est un radical t.butoxycarbonyl : selon L. Moroder et coll., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357, 1651 (1976),
 - lorsque R_1 est trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyl : selon 15 J. Ugi et coll., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17(5), 361 (1978),
 - lorsque R_1 est trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl, chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyl, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyl, triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyl, benzyloxycarbonyl, p.méthoxybenzyloxycarbonyl, diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyl, p.nitrobenzyloxycarbonyl, vinyloxy- 20 carbonyl : par action d'un chloroformiate en milieu hydroorganique en présence d'un bicarbonate alcalin, ou selon la demande de brevet BE 788 885,
 - lorsque R_1 est diphénylméthoxycarbonyl : par action de l'azidoformiate correspondant en milieu hydroorganique, en présence d'un bicar- 25 bonate alcalin,
 - lorsque R_1 est (biphényl-4)-2 isopropyloxycarbonyl : par analogie avec la méthode décrite par Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),
 - lorsque R_1 est quinolyl-8 oxycarbonyl ou allyloxycarbonyl : par action du carbonate correspondant en milieu hydroorganique basique,
 - 30 - lorsque R_1 est o.nitrophénylthio ou p.nitrophénylthio : par analogie avec la méthode décrite par L. Zervas et coll., J. Amer. Chem. Soc. 85, 3660 (1963),
 - lorsque R_1NH est remplacé par diméthylamino méthylèneimino : par analogie avec la méthode décrite par J.F. Fitt, J. Org. Chem. 42(15), 35 2639 (1977),
- 

- lorsque R_1NH est remplacé par nitro-4 benzyldèneimino ou diméthoxy-3,4 benzyldèneimino : selon la méthode décrite par R.A. Sirestone, Tetrahedron Lett., 375 (1972),
- lorsque R_2 est méthoxyméthyle : selon S. Seki et coll., Tetrahedron Lett., 33, 2915 (1977),
- lorsque R_2 est t.butyle : selon R.J.-Stedman, J. Med. Chem., 9, 444 (1966),
- lorsque R_2 est benzhydryle : selon la demande de brevet néerlandais 73 03263,
- 10 - lorsque R_2 est p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle : selon R.R. Chauvette et coll., J. Org. Chem., 38(17), 2994 (1973).

Les dérivés de céphalosporine de formule générale (XIII) dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment en b) peuvent être préparés par acylation d'une amino-7 céphalosporine de formule
15 générale (XV) selon les méthodes décrites dans le brevet US 4 065 620.


Les acides de formule générale (XVI) dans laquelle R_5 est hydrogène, alcoyle ou trityle peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet BE 850 662.

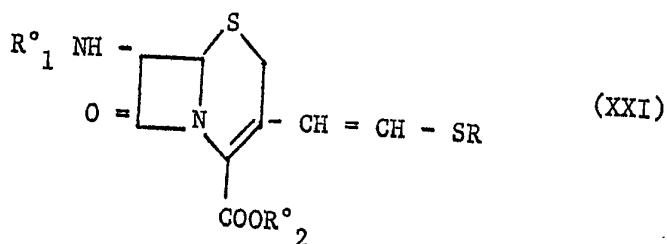
Les acides de formule générale (XVI) dans laquelle R_5 est
20 un radical vinyle peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet belge 869 079.

Les acides de formule générale (XVI) dans laquelle R_5 est un radical cyanométhyle peuvent être préparés selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 812 625.

25 Les acides de formule générale (XVI), dans laquelle R_5 est un radical protecteur, peuvent être préparés par protection de l'oxime d'un tel acide dans lequel R_5 est hydrogène, par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. La protection s'effectue notamment par les groupements trityle, tétrahydropyrannyle
30 ou méthoxy-2 propyl-2.

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





dans laquelle

a) le symbole R est choisi parmi les significations suivantes :

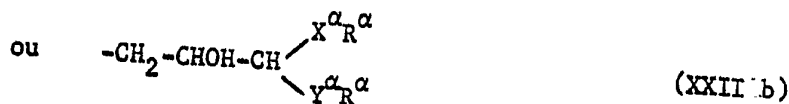
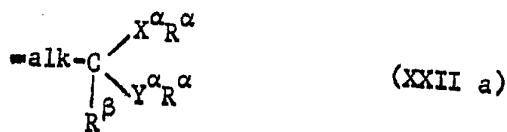
- 1) alcoyle, L-amino-2 carboxy-2 éthyle, phényle,
- 2) pyridyl-2, pyridyl-3 ou pyridyl-4 et leurs N-oxydes,
- 3) pyrimidinyl-2, pyridazinyl-3 substitué en position -6 (par un radical alcoyle, méthoxy, amino ou acylamino) et éventuellement N-oxydé ou tétrazolo[4,5-b]pyridazinyl-6
- 4) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1.

a) par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone non substitué ou substitué par un radical alcoyloxy, alcoylthio, phényle, formyle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, acyle, alcoyloxycarbonyle ou thiazolidinyl-2,

b) par un radical allyle, dihydroxy-2,3 propyle; dihydroxy-1,3 propyl-2 ; formyl-2 hydroxy-2 éthyle; formyloxy-3 hydroxy-2 propyle ; bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2,

c) par un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone, substitué par hydroxy, carbamoyloxy, acyloxy (dont la partie acyle peut être substituée par un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino), alcoylsulfinyle, alcoylsulfonyl, amino, alcoylamino, dialcoylamino, sulfoamino, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (dont la partie acyle est éventuellement substituée par hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido, dialcoyluréido,

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





dans laquelle alk est un radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes de carbone, X^{α} et Y^{α} sont identiques et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre, et R^{α} représente un radical alcoyle, ou bien X^{α} et Y^{α}

- 5 sont identiques ou différents et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre, et les radicaux R^{α} forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone, et R^{β} représente un atome d'hydrogène, un radical alcoyle contenant 1 à 3 atomes de carbone,

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

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

- 6) triazol-1,3,4 yl-5, triazol-1,2,3 yl-5 ou alcoyl-1 triazol-1,2,4
15 yl-5 non substitué ou substitué en position -3 par alcoyloxycarbonyle

- 7) a) thiadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un radical alcoyle, trifluorométhyle, alcoyloxy, alcoylthio, hydroxyalcoylthio dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone, alcoylsulfonyle, hydroxy, hydroxyalcoyle, carboxy, carboxyalcoyle, amino, alcoylamino,
20 dialcoylamino, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, acylamino ou acylaminoalcoyle,

b) thiadiazol-1,2,4 yl-5 substitué par un radical alcoyle ou alcoyloxy,

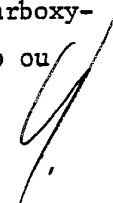
- 8) a) oxadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un radical
25 alcoyle, trifluorométhyle, phényle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle ou acylaminoalcoyle

b) oxazolyl-2 ou alcoyl-4 oxazolyl-2.

- 9) tétrazolyl-5 non substitué ou substitué en position -1 par

- a) un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone non substitué
30 ou substitué par alcoyloxy, sulfo, carboxy, formyle ou sulfamoyle,

b) un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par hydroxy, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino, carboxy-alcoylamino, sulfamoylamino, sulfoamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido,



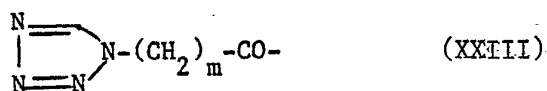
c) un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone substitué par hydroxyimino ou alcoyloxyimino,

d) un radical phényle; dihydroxy-2,3 propyle ; dihydroxy-1,3 propyle-2 ; formyl-2 hydroxy-2 éthyle ; formyloxy-3 hydroxy-2 propyle ; bis-formyl-
5 oxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyle-2, ou

e) un radical de formule générale (XXII a) pour lequel R^{β} est un atome d'hydrogène, ou un radical de formule générale (XXII b),
le symbole R°_1 représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R_5 est hydrogène ou alcoyle, vinyle ou cyanométhyle et R_4
10 représente un atome d'hydrogène, et

le symbole R°_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (V), ou bien

β) le symbole R représente un radical alcoyle ou phényle,
le symbole R°_1 est défini comme R_1 précédemment en b) ou représente un
15 radical azidoacétyle, cyanoacétyle ou un radical de formule générale (VI) dans laquelle Ar est phényle substitué [par des radicaux trifluorométhyle, cyano ou nitro dont au moins l'un est situé en méta ou en para]
ou un radical de formule générale (VIII) [dans laquelle Ar est défini comme précédemment et B est amino, azido, cyano ou carbamoyle] ou un
20 radical (sydnone-3)-2 alcanoyle (dont la partie alcanoyle contient 1 à 3 atomes de carbone) ou un radical de formule générale



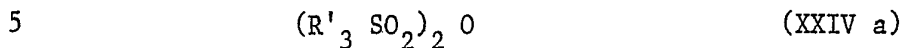
dans laquelle m est 0 à 2, et

le symbole R°_2 est défini comme R_2 précédemment en b) ou représente un
25 atome d'hydrogène.

Il est entendu que, dans les produits de formule générale (XXI) le substituant en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérisation E ou Z, et que, lorsque R°_1 est un radical de formule générale (II), celui-ci peut se présenter sous les formes syn ou anti. Les produits de
30 formule générale (XXI) existent également à l'état de mélanges de ces formes isomères.

I/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XXI) peuvent être préparées de la manière suivante :

A/ On fait agir une forme activée d'un acide $R'_3 SO_3 H$ ou $R''_3 COOH$, du type



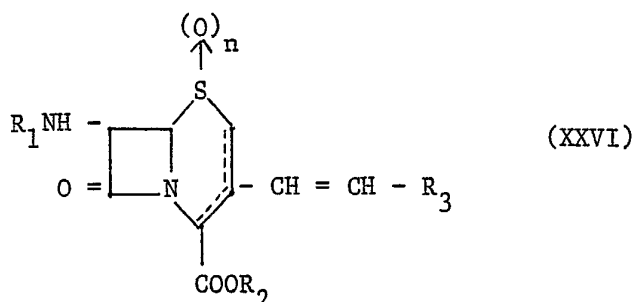
(dans lesquelles R'_3 représente un radical alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro,

R''_3 est défini comme R'_3 ou représente un radical acylméthyle, acyl-2 éthyle, acyl-2 propyle, alcoyloxycarbonylméthyle, alcoyloxycarbonyl-2 éthyle ou alcoyloxycarbonyl-2 propyle, et

15 Hal représente un atome d'halogène)

sur un produit de formule générale (I), ou sur un mélange de ses isomères, puis on réduit éventuellement le sulfoxyde obtenu et, le cas échéant, élimine les groupements protecteurs de la fonction amine du radical de formule générale (II) et/ou éventuellement de la fonction

20 acide pour obtenir un produit de formule générale :



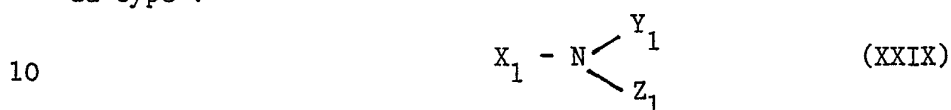
II dans laquelle n est défini comme précédemment, R_1 est défini comme précédemment ou représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R_4 est un atome d'hydrogène, R_2 est défini comme précédemment

25 ou représente un atome d'hydrogène, R_3 représente un radical de formule générale :



dans lesquelles R'_3 et R''_3 sont définis comme ci-dessus II, qui se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 lorsque $n = 0$ ou sous
 5 forme bicyclooctène-2 lorsque $n = 1$, et dont le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérisie E ou Z.

On opère généralement en présence d'une base tertiaire du type :

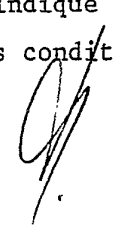


où X_1 , Y_1 et Z_1 représentent des radicaux alcoyle ou phényle, ou éventuellement deux d'entre eux forment un cycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés (par exemple en présence de triéthylamine ou de diméthylaniline), dans un solvant organique chloré (par
 15 exemple chlorure de méthylène), dans un ester (par exemple acétate d'éthyle), dans un éther (par exemple dioxanne, tétrahydrofuranne), dans un amide (par exemple diméthylacétamide, diméthylformamide), dans l'acétonitrile ou la N-méthylpyrrolidone, ou directement dans un
 20 solvant basique comme la pyridine, ou bien on opère en milieu hydro-organique en présence d'un agent alcalin de condensation (par exemple bicarbonate alcalin, soude ou potasse), à une température comprise entre -78°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Eventuellement on opère sous azote.

Il n'est pas absolument nécessaire d'avoir purifié préalablement le produit de formule générale (I) (ou le mélange d'isomères)
 25 pour le/les mettre en oeuvre dans cette réaction.

Par ailleurs il est entendu que, lorsque R_1 est un radical de formule générale (II) dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène, il est nécessaire de protéger l'oxime par un groupement tel qu'indiqué
 30 précédemment et qui pourra par la suite être éliminé dans les conditions indiquées ci-après.



La réduction du S-oxyde peut être effectuée dans les conditions décrites dans la demande de brevet allemand 2 637 176.

Le cas échéant, l'élimination des radicaux protecteurs de la fonction amine du radical de formule générale (II) et de la
5 fonction acide s'effectue simultanément ou successivement.

A titre d'exemple :

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


- lorsqu'il s'agit d'un radical t.butoxycarbonyle, trityle,
10 p.méthoxybenzyloxycarbonyle ou formyle : par traitement en milieu acide. De préférence on utilise l'acide trifluoracétique en opérant à une température comprise entre 0 et 20°C, ou bien on utilise l'acide formique anhydre ou aqueux, ou encore l'acide paratoluènesulfonique ou méthanesulfonique dans l'acétone ou l'acétonitrile à une température
15 comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Dans ces conditions le produit de formule générale (I) peut être obtenu sous forme de trifluoroacétate, de solvate avec l'acide formique, de méthylsulfonate ou de paratoluènesulfonate, dont on peut libérer la fonction amine par toute méthode connue en soi pour obtenir une
20 amine à partir de l'un de ses sels sans toucher au reste de la molécule. On opère notamment par mise en contact avec une résine échangeuse d'ions ou par action d'une base organique.

- lorsqu'il s'agit d'un radical trichloro-2,2,2 éthoxy-carbonyle ou p.nitrobenzyloxycarbonyle : par réduction (notamment
25 traitement par le zinc dans l'acide acétique),

- lorsqu'il s'agit d'un radical chloracétyle ou trichloracéty-
le : par application de la méthode décrite dans le brevet français publié sous le n° 2 243 199

- lorsqu'il s'agit d'un radical benzyle, dibenzyle ou benzyl-
30 oxycarbonyle : par hydrogénation catalytique,

- lorsqu'il s'agit d'un radical trifluoroacétyle par traitement en milieu basique.



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

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

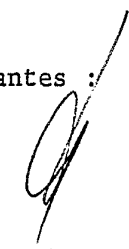
3/ L'élimination du groupement protecteur de l'oxime s'effectue :

- lorsqu'il s'agit de groupement trityle ou tétrahydropyrannyle : par acidolyse, par exemple par l'acide trifluoracétique, l'acide formique aqueux ou non, ou l'acide paratoluènesulfonique,
- lorsqu'il s'agit du groupement méthoxy-2 propyl-2 : selon la méthode décrite dans le brevet belge 875 379.

B/ Eventuellement, on élimine le radical protecteur R_1 ou simultanément les radicaux R_1 et R_2 d'un produit de formule générale (XXVI) [dans laquelle R_1 est défini comme précédemment en a) à l'exception de représenter un radical de formule générale (II), ou représente un radical amino-5 adipoyle dont les fonctions amine et acide sont protégées, ou un radical de formule générale (VI) ou (VII) tel que défini pour R_1 en b), et R_2 a les définitions correspondantes] pour obtenir un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle R_1 représente l'hydrogène, et R_2 , R_3 et n sont définis comme précédemment.

L'élimination du radical protecteur R_1 s'effectue par toute méthode connue pour libérer une fonction amine sans toucher au reste de la molécule.

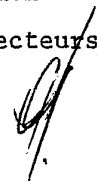
A titre d'exemple, on peut citer les méthodes suivantes :



- lorsque R_1 représente trityle, benzhydryle, trichloracétyle, chloracétyle, t.butoxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle et p.nitrobenzyloxycarbonyle : selon les méthodes citées ci-dessus pour la libération du radical
- 5 amino du produit de formule générale (XXVI). On opère avantageusement par utilisation de l'acide p.toluènesulfonique dans l'acétonitrile à une température comprise entre 0 et 50°C,
- lorsque R_1 représente formyle, chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle,
- 10 diphénylméthoxycarbonyle, (biphényl-4)-2 isopropylloxycarbonyle, vinylloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, quinolyl-8 oxycarbonyle, o.nitrophénylthio, p.nitrophénylthio,
- et lorsque R_1NH est remplacé par diméthylaminométhylène-imino, diméthoxy-3,4 benzylidène-imino ou nitro-4 benzylidène-imino : par
- 15 hydrolyse en milieu acide,
- lorsque R_1 représente trichloro-2,2,2 éthyle ou trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle : par traitement par le zinc dans l'acide acétique,
- lorsque R_1 représente acétyle, benzoyle, phénylacétyle, phénoxy-
- 20 acétyle ou amino-5 adipoyle protégé : selon la méthode décrite dans le brevet belge BE 758 800,
- lorsque R_1 représente triméthylsilyléthoxycarbonyle : selon la méthode décrite par H. GERLACH, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3039 (1977),
- lorsque R_1 représente p.nitrobenzyloxycarbonyle : par hydrogéné-
- 25 lyse en présence de palladium.

C/ Eventuellement, on acyle, au moyen d'un acide représenté par la formule générale



- [dans laquelle R_1 représente un radical de formule générale (II) tel
- 30 que défini précédemment ou en défini comme précédemment en b)] ou d'un dérivé réactif de cet acide, un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène, ou le cas échéant un mélange des isomères de ce produit, puis on réduit éventuellement l'oxyde obtenu puis éventuellement on élimine les radicaux protecteurs,
- 

pour obtenir un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle n et R_3 sont définis comme précédemment, R_1 est défini comme ci-dessus et R_2 a les définitions correspondantes.

On opère par analogie avec la méthode décrite précédemment pour l'obtention d'un produit de formule générale (XIII) à partir de produits de formules générales (XV) et (XVI) ou selon les méthodes citées dans le brevet US 4 065 620.

Le cas échéant la réduction de l'oxyde, ainsi que l'élimination des radicaux protecteurs de la fonction amine et de la fonction acide, peuvent être effectuées dans les conditions décrites précédemment.

D/ Eventuellement, on oxyde un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle $n = 0$ pour obtenir un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle $n = 1$.

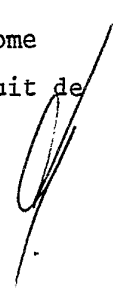
L'oxydation peut être effectuée par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule, notamment par application de la méthode décrite dans le brevet allemand DE 2 637 176.

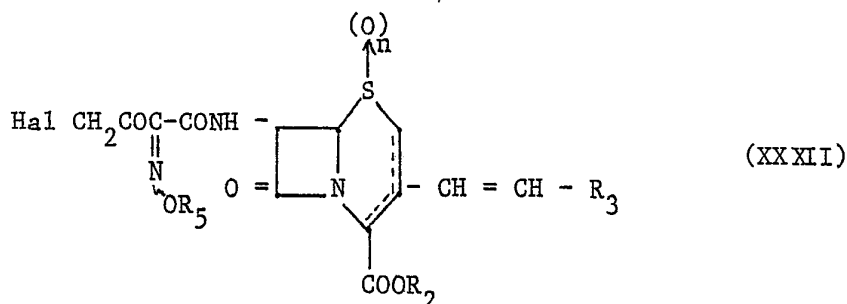
E/ Eventuellement on estérifie un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène, par toute méthode connue pour préparer un ester à partir d'un acide sans toucher au reste de la molécule, pour obtenir un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle R_2 est un radical de formule générale (V). On opère notamment par action d'un sel alcalin ou d'un sel d'amine tertiaire du produit de formule générale (XXVI) sur un halogénure de formule générale (XX), dans les conditions décrites précédemment pour la préparation des produits de formule générale (XIII) ou (XV) dans lesquels R_2 est un radical de formule générale (V).

F/ On fait agir une thiourée de formule générale



(dans laquelle R_4 est défini comme précédemment à l'exception de représenter chloracétyle ou trichloracétyle ou représente un atome d'hydrogène) sur un produit ou un mélange des isomères du produit de formule générale



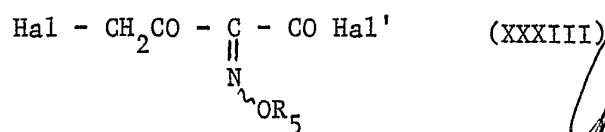


5 Dans laquelle R_2 est défini comme précédemment en a), R_3 et n sont définis comme précédemment, R_5 est défini comme précédemment à l'exception de représenter un radical vinyle et Hal représente un atome de chlore ou de brome7, puis on réduit éventuellement le sulfoxyde obtenu et élimine éventuellement les radicaux protecteurs pour obtenir un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle R_1 est un radical de formule générale (II) Dans laquelle R_4 et R_5 sont définis comme ci-dessus7.

On opère généralement en milieu aqueux, organique ou hydroorganique par exemple dans des solvants ou des mélanges de solvants tels que les alcools (méthanol, éthanol), les cétones (acétone), les solvants chlorés (chloroforme, chlorure d'éthylène), les nitriles (acétonitrile), les amides (diméthylformamide, diméthyl-
acétamide), les éthers (tétrahydrofuranne, dioxanne), les esters (acétate d'éthyle) et les acides (acide acétique, acide formique), en présence ou non d'une base telle que la soude, la potasse, les carbonates, les carbonates acides des métaux alcalins, les sels d'acides carboxyliques et de métaux alcalins (formiate de sodium, acétate de sodium) ou les amines tertiaires (triéthylamine, triméthyl-
amine ou pyridine), à une température comprise entre -30 et 60°C.

La réduction du sulfoxyde, et l'élimination des radicaux protecteurs s'effectue dans les conditions décrites précédemment.

Les produits de formule générale (XXXII) dans laquelle
25 R₅ est un radical alcoyle ou cyanométhyle peuvent être obtenus par
action d'un halogénure d'acide de formule générale

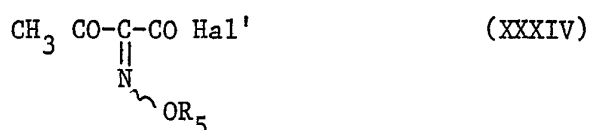


(dans laquelle Hal et Hal' sont des atomes de chlore ou de brome et R₅ est un radical alcoyle ou cyanométhyle) sur une amino-7 céphalosporine de formule générale (XXVI) dans laquelle R₂ a la définition donnée précédemment en a) puis éventuellement réduit le sulfoxyde obtenu (lorsque n = 1) et élimine éventuellement les radicaux protecteurs.

La réaction s'effectue généralement en milieu hydroorganique par exemple eau-éther (tétrahydrofuranne, dioxanne), eau-cétone (acétone) ou eau-solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène), en présence d'un agent alcalin de condensation tel qu'un bicarbonate alcalin (par exemple bicarbonate de sodium) à une température comprise entre - 40 et 40°C.

Il est également possible d'opérer par analogie avec la méthode décrite dans la demande de brevet français 2 399 418.

Les produits de formule générale (XXXIII) peuvent être obtenus par halogénéation d'un produit de formule générale :



dans laquelle R₅ et Hal' sont définis comme ci-dessus, par toute méthode connue en soi pour la préparation de dérivés halogénés, qui n'altère pas le reste de la molécule.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXXIII) dans laquelle Hal représente un atome de brome, on fait agir le brome en présence d'un catalyseur, soit un catalyseur acide tel que l'acide bromhydrique, l'acide chlorhydrique, les acides sulfoniques (acide méthanesulfonique, acide p.toluènesulfonique anhydre ou l'acide benzènesulfonique), soit en présence de lumière ultra-violette.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXXIII) dans laquelle Hal est un atome de chlore, on fait agir le chlore en présence d'un catalyseur tel que cité ci-dessus ou le chlorure de sulfuryle.

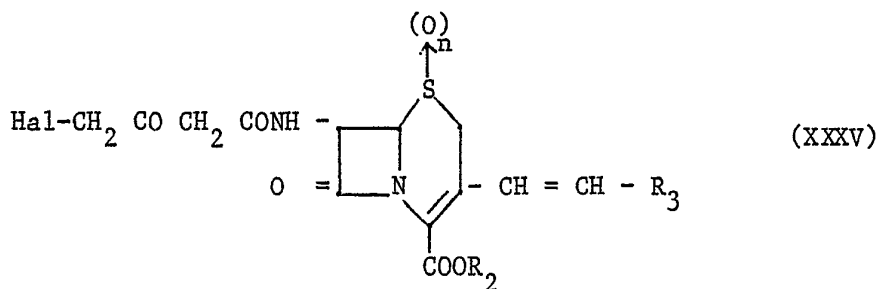
L'halogénéation s'effectue dans un solvant organique tel que les solvants chlorés (par exemple chlorure de méthylène, chloroforme,

tétrachlorure de carbone, dichloroéthane ou trichloroéthane) ou les éthers (par exemple éther éthylique ou dioxanne) ou dans un mélange de ces solvants, à une température comprise entre -40°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

- 5 Les produits de formule générale (XXXIV) peuvent être préparés à partir des esters correspondants, selon la méthode décrite dans la demande de brevet français 2 414 508.

Les esters peuvent être eux-mêmes préparés par application de la méthode décrite par R. Bucourt et coll., Tetrahedron, 34, 2233
10 (1978).

Les produits de formule générale (XXXII) dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par nitrosation d'un produit de formule générale



- 15 dans laquelle R_2 , R_3 , Hal et n sont définis comme précédemment, par analogie avec la méthode décrite dans la demande de brevet français 2 399 418, puis éventuellement réduit le sulfoxyde et élimine les radicaux protecteurs.

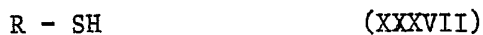
Les produits de formule générale (XXXII) dans laquelle R_5
20 est un radical protecteur peuvent être obtenus par protection de l'oxime d'un produit de formule générale (XXXII) pour lequel R_5 est un atome d'hydrogène.

Les produits de formule générale (XXXV) peuvent être obtenus à partir d'une amino-7 céphalosporine de formule générale
25 (XXVI) dans laquelle R_2 a la définition donnée précédemment en a), par action d'un produit de formule générale :



dans laquelle Hal est défini comme précédemment, (qui peut être formé in situ), en opérant dans les conditions décrites précédemment pour condenser un produit de formule générale (XXXIII) avec un produit de formule générale (XXVI) ou par analogie avec la méthode décrite
5 dans la demande de brevet français 2 399 418.

G/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XXI) dans laquelle R est défini comme précédemment en α) ou β) à l'exception de contenir un substituant de formule générale (XXII c), peuvent être préparées par action d'un thiol (libre ou sous forme de
10 sel alcalin ou alcalino-terreux) de formule générale




[dans laquelle le radical R, qui est défini comme ci-dessus, est protégé à l'état d'acétal (tel que défini par les formules générales (XXII a) et (XXII b) lorsque l'on veut obtenir une céphalosporine de formule
15 générale (XXI) dans laquelle R contient un radical formyle ou acyl-alcoyle], sur un dérivé de la céphalosporine ou un mélange des isomères de formule générale (XXVI), [dans laquelle R_1 est un radical de formule générale (II) tel que défini précédemment et R_2 a les définitions correspondantes, ou R_1 est défini comme précédemment en b) et R_2 a les
20 définitions correspondantes], suivie éventuellement de la réduction de l'oxyde obtenu et de l'élimination des radicaux protecteurs.

Il est entendu que, lorsque le radical R du produit de formule générale (XXXVII) est susceptible d'interférer avec la réaction, il est préférable de protéger ce groupement, par toute méthode connue
25 en soi et qui n'altère pas le reste de la molécule, (notamment lorsque R contient un radical amino, alcoylamino, hydroxy ou carboxy).

Lorsqu'il s'agit des groupements amino, alcoylamino ou carboxy, la protection s'effectue dans les conditions décrites précédemment.

30 Lorsqu'il s'agit de groupements hydroxy, la protection s'effectue par les radicaux cités précédemment pour la protection de l'oxime, ou sous forme d'acétal cyclique pour la protection des radicaux dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2 (par exemple sous forme



de radicaux diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxannyl-5).

Il est également entendu que, lorsque R_5 représente un atome d'hydrogène, il est préférable de protéger l'oxime (dans les conditions
5 décrites précédemment).

Par ailleurs il est entendu que, lorsque le radical R du produit de formule générale (XXXVII) comporte un radical hydroxy ou sulfo, il est préférable de mettre en oeuvre un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle $n = 0$.

10 On opère généralement en présence d'une base telle qu'une pyridine ou une base organique tertiaire de formule générale (XXIX) : on utilise par exemple la diisopropyléthylamine ou la diéthylphénylamine.

La présence d'une telle base n'est pas nécessaire lorsque l'on fait agir un sel alcalin ou alcalinoterreux du thiol de formule
15 générale (XXXVII).


La réaction s'effectue avantageusement dans un solvant organique, tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile ou un mélange des solvants cités ci-dessus.

Il est également possible d'opérer en présence de bicarbonate
20 alcalin dans un solvant tel que cité ci-dessus, éventuellement en présence d'eau.

On opère à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du mélange réactionnel, la température choisie étant variable selon le thiol employé. De même, selon le thiol employé,
25 le temps de réaction peut varier de 5 minutes à 48 heures.

Eventuellement on opère sous azote.


De préférence lorsque l'on veut utiliser un bicyclooctène-3 de formule générale (I) dans laquelle R_1 représente un radical de formule générale (II), on met en oeuvre un tel produit pour lequel R_2
30 est autre que l'hydrogène.




L'élimination du radical protecteur de R peut être effectuée indifféremment avant ou après la réduction de l'oxyde, avant, simultanément ou après l'élimination des autres radicaux protecteurs.

La réduction de l'oxyde et l'élimination des groupements
5 protecteurs s'effectuent selon les méthodes décrites précédemment.

Lorsque les radicaux dihydroxypropyle sont protégés à l'état d'acétals cycliques, l'élimination des radicaux protecteurs s'effectue par acidolyse (acide trifluoracétique, acide formique aqueux ou non, acide p.toluènesulfonique). Lorsque l'on utilise
10 l'acide formique, aqueux ou non, la libération des radicaux hydroxy protégés à l'état d'acétal cyclique peut conduire au moins partiellement au mono ou di-ester formique correspondant, qui peut être séparé le cas échéant par chromatographie.



- L'élimination des groupements de formule générale (XXIIa) et (XXII b) (lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXI) dans laquelle R contient un radical formyle ou acylalcoyle) s'effectue :
- en présence d'un acide sulfonique (acide méthanesulfonique ou acide p.toluènesulfonique par exemple) dans un solvant organique (acétonitrile ou acétone par exemple), éventuellement en présence d'eau et éventuellement en présence d'un réactif acétalisable tel que l'acétone, l'acide glyoxylique, le benzaldéhyde ou l'acide pyruvique, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel
 - 10 - ou bien, lorsque le radical R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3: par action d'acide formique aqueux (contenant de préférence moins de 10 % d'eau), soit en présence ou non de silice, soit par transacétalisation en présence d'un réactif acétalisable tel que défini ci-dessus.
 - 15 Les thiols de formule générale (XXXVII), qui peuvent être mis en oeuvre sous leur forme tautomère, peuvent être préparés par application de l'une des méthodes suivantes selon la signification du radical R :
 - lorsque R est un radical pyridyl-3 : selon la méthode décrite par H.M. WUEST et E.H. SAKAL, J. Am. Chem. Soc., 73, 1210 (1951),
 - 20 - lorsque R est un radical oxyde-1 pyridyl-3 : selon la méthode décrite par B. BLANK et coll., J. Med. Chem. 17, 1065 (1974),
 - lorsque R est un radical oxyde-1 pyridyl-4 : selon la méthode décrite par R.A.Y. JONES et coll., J. Chem. Soc. 2937 (1960),
 - 25 - lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par alcoyle ou méthoxy et éventuellement N-oxydé : selon la méthode décrite dans le brevet belge 787 635,
 - lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par amino et éventuellement N-oxydé : selon la méthode décrite dans le brevet belge
 - 30 579 291,
 - lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par acylamino et éventuellement N-oxydé : par application des méthodes décrites par M. KUMAGAI et M. BANDO, Nippon Kagaku Zasshi, 84 995 (1963) et par T. HORIE et T. UEDA, Chem. Pharm. Bull., 11, 114 (1963),
- 

- lorsque R est un radical tétrazolo [4,5-b] pyridazinyl-6 : selon la méthode décrite dans le brevet belge 804 251,

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

5 substitué en position -1 par un radical R^Y choisi parmi :

a) un radical allyle, alcoyle (1 à 4 atomes de carbone, lui-même éventuellement substitué par un radical alcoyloxy, alcoylthio, phényle, carbamoyle, alcoylcarbamoyle, dialcoylcarbamoyle, acyle, alcoyloxycarbonyle ou thiazolidinyl-2)

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

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

15 substitué), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido, dialcoyluréido],

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

e) un radical hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyiminoalcoyle : en faisant agir un oxalate d'alcoyle sur une thiosemicarbazide de formule générale :

20
$$R^Y \text{ NH} \cdot \text{CS NH-NH}_2 \quad (\text{XXXVIII})$$

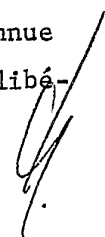
(dans laquelle R^Y est défini comme ci-dessus), en présence d'un alcoolate alcalin, par exemple l'éthylate ou le méthylate de sodium ou le t.butyrate de potassium, par application de la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France (1970) 1590.

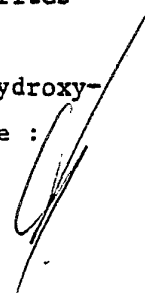
25 Il n'est pas absolument nécessaire de purifier le produit obtenu (ni de libérer les radicaux protégés) pour le mettre en oeuvre pour la préparation des produits de formule générale (XXI).

La thiosemicarbazide de formule générale (XXXVIII) peut être préparée selon l'une des méthodes décrites par K.A. JENSSEN et coll., Acta Chim. Scand., 22, 1 (1968), ou par application de la méthode décrite

30 par Y. KAZAROV et J.Y. POTOVSKII, Doklady Acad. Nauk. SSSR 134, 824 (1966), étant entendu que, lorsque R^Y contient un radical amino, ce dernier est protégé.


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

- Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par un radical alcoyle, allyle ou alcoyloxyalcoyle, par un radical alcoyle (1 à 4 atomes de carbone) lui-même substitué comme défini ci-dessus en a) (à l'exception d'un radical thiazolidinyl-2),
5 par un radical tel que défini ci-dessus en c), ou par un radical alcoyloxyiminoalcoyle :
par application de l'une des méthodes décrites par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France (1590 (1970)) ;
- 10 - Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par thiazolidinyl-2 alcoyle ou hydroxyiminoalcoyle :
par action respectivement de cystéamine ou d'hydroxylamine sur un dialcoyloxyalcoyl-1 mercapto-5 triazole-1,3,4 qui peut être obtenu par application de la méthode décrite par M. KANAOKA, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955), à partir d'une dialcoyloxyalcoyl-4 thiosemi-carbazide.
- 15 - Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2 (éventuellement protégés sous forme d'acétal cyclique), ou représente un radical de
20 formule générale (XXII a) ou (XXII b):
par application de la méthode décrite par M. KANAOKA, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955).
- Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ou un radical alcoyloxycarbonyl-2
25 triazol-1,3,4 yl-5 ou triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par acyloxyalcoyle (éventuellement substitué) : par acylation respectivement de la dioxo-5,6 hydroxyalcoyl-4 mercapto-3 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4, de l'alcoyloxycarbonyl-2 hydroxyalcoyl-1 mercapto-5 triazol-1,3,4 ou de l'hydroxyalcoyl-1 mercapto-5 triazol-1,3,4 dont
30 le radical mercapto a été préalablement protégé [par exemple selon C.G. KRUSE et coll., Tet. Lett. 1725 (1976)], par toute méthode connue pour acyler un alcool sans toucher au reste de la molécule, puis libération du groupement mercapto en milieu acide.
- 

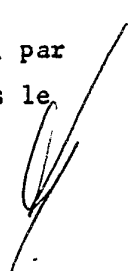
- Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 ou triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par aminoalcoyle ou alcoylaminoalcoyle :
 - 5 par libération de la fonction amine du produit correspondant, protégé par exemple par un groupement t.butoxycarbonyle.
 - Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 ou triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par sulfoaminoalcoyle :
 - 10 à partir du produit correspondant substitué par un radical t.butoxy-carbonylaminoalcoyle, par analogie avec la méthode décrite dans le brevet belge 847 237.
 - Lorsque R est un radical dialcoyl-1,4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 ou alcoyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 :
 - 15 selon la méthode décrite dans le brevet belge 830 455.
 - Lorsque R est un radical alcoyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 ou alcoyl-1 alcoyloxycarbonyl-3 triazol-1,2,4 yl-5 :
 - selon la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, C.R. Acad. Sci., Ser C, 267, 25, 1726 (1968).
 - 20 - Lorsque R est un radical triazol-1,2,3 yl-5 :
 - selon la méthode décrite dans la demande de brevet français 2 215 942.
 - Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 :
 - selon la méthode décrite par M. KANAOKA, J. Pharm. Soc. Jap. 75, 1149 (1955)
 - 25 - lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 éventuellement substitué par alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino, dialcoylamino ou acylamino : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 830 821,
 - lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par hydroxy-
 - 30 alcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle ou dialcoylaminoalcoyle :
- 

- selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 446 254,
 - lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical carboxyalcoyle : par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 1 953 861,
- 5 - lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical trifluorométhyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 162 575,
 - lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical carboxy : selon la méthode décrite dans la demande de brevet
- 10 japonais 77 48666,
 - lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical acylaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet japonais 76 80857,
- Lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un
- 15 radical hydroxyalcoylthio : par application de la méthode décrite par G. NANNINI, *Arz. Forsch.* 27 (2), 343 (1977).
 - Lorsque R est un radical thiadiazol-1,2,4 yl-5 substitué par alcoyle ou alcoyloxy : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 806 226 ou selon *Chem. Ber.* 90, 184 (1957).
- 20 - Lorsque R est un radical oxadiazol-1,3,4 yl-5 tel que décrit dans la définition de la formule générale (XXI) en 8 a/ - par application de la méthode décrite par E. Hoggarth, *J. Chem. Soc* 4811 (1952).
 - Lorsque R est un radical oxazolyl-2 ou alcoyl-4 oxazolyl-2 : par application de la méthode décrite précédemment par C. BRADSHER,
- 25 *J. Org. Chem.* 32, 2079 (1967).
 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 éventuellement substitué en position -1 par alcoyle, hydroxyalcoyle ou phényle : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 830 821.
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par
- 30 alcoyloxyalcoyle : par addition d'azoture de sodium sur un isothiocyanatoalcoyloxyalcoyle en opérant dans un solvant organique tel que l'éthanol, à la température de reflux du mélange réactionnel.

L'isothiocyanatoalcoyloxyalcoyle peut être obtenu par



application de la méthode décrite par E. Schmidt et coll., Chem. Ber. 73 286 (1940).

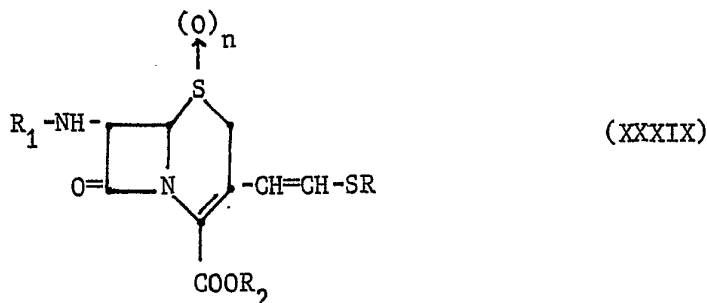
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical carboxyalcoyle : selon la méthode décrite dans le brevet
5 belge 858 112.
 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical sulfoalcoyle : selon la méthode décrite dans le brevet belge 856 498 ou décrite par D.A. BERGES et coll., J. Het. Chem. 15, 981 (1978).
 - 10 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle : par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 738 711.
 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par
15 un radical sulfamoylalcoyle, sulfamoylaminoalcoyle ou sulfoaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans le brevet belge 856 636.
 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué par un radical acylaminoalcoyle ou thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par hydroxy : selon la méthode décrite dans le brevet US 4 117 123.
 - 20 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical uréidoalcoyle, alcoyluréidoalcoyle ou dialcoyluréidoalcoyle : à partir du produit correspondant substitué par aminoalcoyle (dont le radical mercapto a été préalablement protégé), par traitement par un isothiocyanate alcalin, par un isocyanate d'alcoyle ou par un halogénure
25 de dialcoylcarbamoyle, puis libération du groupement mercapto dans les conditions décrites dans le brevet belge 847 237.
 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical carboxyalcoylaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 715 597.
 - 30 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical dihydroxy-2,3 propyle : selon la méthode décrite dans le brevet US 4 064 242.
- 

- Lorsque R est un radical tétrazoly-5 substitué en position -1 par un radical dihydroxy-1,3 propyl-2 : par addition d'azoture de sodium sur un isothiocyanate de diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-5 (suivie éventuellement de la libération des groupements hydroxy).

- 5 - Lorsque R est un radical tétrazoly-5 substitué en position -1 par un radical de formule générale (XXIIa) tel que décrit dans la définition de la formule générale (XXI) en 9e/- ou de formule générale (XXII b) ou un radical défini précédemment en 9 c/- pour la formule générale (XXI): par action d'azoture de sodium sur l'isothiocyanate correspondant, par analogie avec la méthode décrite par R.E. ORTH, J. Pharm. Sci. 52 (9), 909 (1963), étant entendu que, dans le cas où R contient un substituant hydroxy ou hydroxyiminoalcoyle, l'alcool ou l'oxime sont éventuellement protégés par exemple par un groupement tétrahydropyrannyle.

II/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XXI) dans laquelle R ne contient pas de substituant de formule générale (XXIIc) peuvent également être obtenues de la manière suivante :

- A/- On fait agir un thiol de formule générale (XXXVII) (ou un de ses sels alcalins ou alcalino-terreux) sur un produit ou un mélange d'isomères du produit de formule générale (XXVI) ^{soit} [tel que défini en B/ pour la préparation des produits de formule générale (XXVI) pour lesquels R_1 est un atome d'hydrogène, soit dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 a la définition correspondante] puis on réduit éventuellement le sulfoxyde obtenu (lorsque $n = 1$) et élimine éventuellement les radicaux protecteurs de R pour préparer un produit de formule générale :

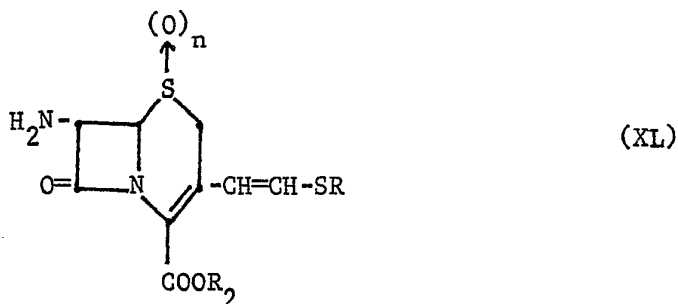


dans laquelle, n étant défini comme précédemment, R_1 et R_2 sont définis comme ci-dessus et R prend les définitions correspondantes.

La réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour l'obtention d'un produit de formule générale (XXI) à partir d'un produit de formule générale (XXVI) et d'un thiol de formule générale (XXXVII).

5 Il est entendu que le radical R du thiol est (le cas échéant) protégé comme décrit précédemment et que l'élimination des radicaux protecteurs peut être effectuée dans les conditions décrites précédemment. Il est cependant préférable de conserver les groupements protecteurs jusqu'à l'obtention du produit de formule générale (XXI).

10 B/- On prépare un produit de formule générale :



dans laquelle R, R₂ et n sont définis comme ci-dessus, par élimination du radical R₁ d'un produit de formule générale (XXXIX) dans lequel R₁ est autre que l'atome d'hydrogène ou éventuellement élimination simultanée
15 des radicaux protecteurs R₁ et R₂ de ce produit.

On opère dans les conditions décrites précédemment pour la préparation d'un produit de formule générale (XXVI), dans laquelle R₁ est un atome d'hydrogène.

C/- On prépare alors la thiovinyl-3 céphalosporine de formule
20 générale (XXI) dans laquelle R, R^o₁ et R^o₂ sont définis comme précédemment, par acylation d'une amino-7 céphalosporine de formule générale (XL) au moyen d'un acide représenté par la formule générale :



[dans laquelle R^o₁, qui est défini comme précédemment, est éventuellement
25 protégé s'il comporte des radicaux pouvant interférer avec la réaction], ou d'un dérivé réactif de cet acide, dans les conditions décrites précédemment pour la préparation des produits de formule générale (XIII), puis on réduit l'oxyde obtenu (lorsque n = 1) et élimine les radicaux protecteurs.

Il est entendu que

- les radicaux amino ou alcoylamino qui existent dans certains radicaux R doivent être protégés, et que
 - les radicaux carboxy, hydroxy, formyle ou acylalcoyle contenus dans
- 5 les radicaux R peuvent être protégés.

La protection et l'élimination des radicaux protecteurs s'effectuent dans les conditions décrites précédemment.

La réduction de l'oxyde et l'élimination des autres radicaux protecteurs s'effectuent dans les conditions décrites précédemment.

- 10 Il est également entendu que, lorsque R contient un substituant hydroxy, sulfo, sulfinyle ou sulfonyle, on préfère mettre en oeuvre un produit de formule générale (XL) dans laquelle $n = 0$.

- III/ - Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XXI) dans laquelle R ne contient pas de substituant de formule générale (XXII c)
- 15 peuvent également être obtenues par action d'un thiolester de formule générale :



- dans laquelle R'_1 soit représente un radical de formule générale (II), soit est défini comme R_1 en b/- et R est défini comme ci-dessus [étant
- 20 entendu que, lorsqu'il contient un substituant amino ou alcoylamino, celui-ci est protégé ; lorsqu'il contient un substituant hydroxy ou carboxy celui-ci est libre ou protégé et lorsqu'il contient un substituant formyle ou acylalcoyle, celui-ci est protégé à l'état d'acétal de
- 25 formule générale (XXII a) ou (XXII b)], sur une amino-7 céphalosporine de formule générale (XXVI) dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène et R_2 a la définition correspondante, suivie de la réduction du sulfoxyde obtenu lorsque $n = 1$ et le cas échéant de l'élimination des radicaux protecteurs.

- Il est également entendu que les radicaux R'_1 qui contiennent
- 30 un groupement susceptible d'interférer avec la réaction sont préalablement protégés. Il en est de même pour l'oxime lorsque R'_1 représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène.

Il est aussi préférable de mettre en oeuvre un produit dans lequel R'_1 ne contient pas de substituant halogéné.

De même que pour les procédés décrits précédemment, lorsque R contient un substituant hydroxy, sulfo, sulfinyle ou sulfonyle, on préfère mettre en oeuvre un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle $n = 0$.

5 La protection et l'élimination des radicaux protecteurs s'effectue dans les conditions décrites précédemment.

La réaction du thiolester avec l'amino-7 céphalosporine de formule générale (XXVI) s'effectue généralement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique, plus particulièrement en présence
10 d'une pyridine ou d'une base organique tertiaire de formule générale (XXIX), notamment la triéthylamine, la NN-diisopropyl N-éthylamine, la diéthylphénylamine ou la N-méthylmorpholine.

La réaction s'effectue avantageusement dans un solvant organique tel qu'un amide (par exemple diméthylformamide, diméthyl-
15 acétamide), un éther (par exemple tétrahydrofuranne, dioxanne), un solvant chloré (par exemple chloroforme, chlorure de méthylène), une cétone (par exemple acétone) ou un nitrile (par exemple acétonitrile), ou bien dans un mélange de ces solvants. Il est également possible d'opérer en présence d'un bicarbonate alcalin dans l'un des solvants
20 cités ci-dessus, éventuellement en présence d'eau.

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

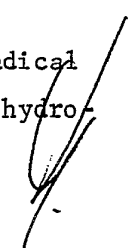
La réduction du S-oxyde s'effectue dans les conditions
25 décrites précédemment.

Les thiolesters de formule générale (XLII) peuvent être préparés par action d'un acide ou d'un dérivé réactif d'un acide de formule générale :



30 sur un thiol de formule générale (XXXVII) (ou sur un sel alcalin ou alcalino-terreux de ce thiol) suivie éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs.

Dans la formule générale (XLI a), R'_1 représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R_4 et R_5 sont autres que l'hydro-
35 gène, ou bien R'_1 est défini comme R_1 en b/-



Il est entendu que les substituants amino ou alcoylamino de R'_1 et R sont protégés et que les substituants hydroxy ou carboxy sont libres ou protégés.

Il est également entendu que le radical R est protégé à l'état d'acétal lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (XXI) pour lequel R contient un radical formyle ou acylalcoyle.

On opère dans les conditions décrites précédemment pour la préparation d'un produit de formule générale (XIII) à partir d'un produit de formule générale (XV).

Lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel R contient un radical carboxy ou sulfo il est préférable de faire agir un dérivé réactif de l'acide R'_1OH sur le thiol correspondant.

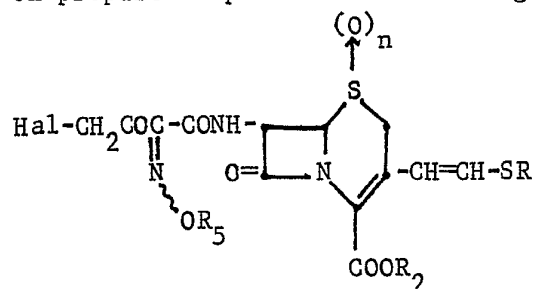
Lorsque l'on veut obtenir un thiolester pour lequel R'_1 est un radical de formule générale (II) tel que défini pour R^o_1 , on peut éliminer le radical t.butoxycarbonyl protecteur de l'aminothiazole par traitement en milieu acide anhydre. De préférence on emploie l'acide trifluoracétique en opérant entre 0 et 20°C. On peut éliminer le radical trityle protecteur de l'oxime par acidolyse, par exemple par l'acide trifluoracétique anhydre.

Le cas échéant l'élimination du groupement trityle protecteur d'un substituant hydroxy du thiolester s'effectue dans les conditions décrites ci-dessus pour la libération de l'oxime.

Il est avantageux de n'éliminer les groupements protecteurs qu'après la réaction du thiolester sur le produit de formule générale (XXVI) dans laquelle R_1 est l'atome d'hydrogène.

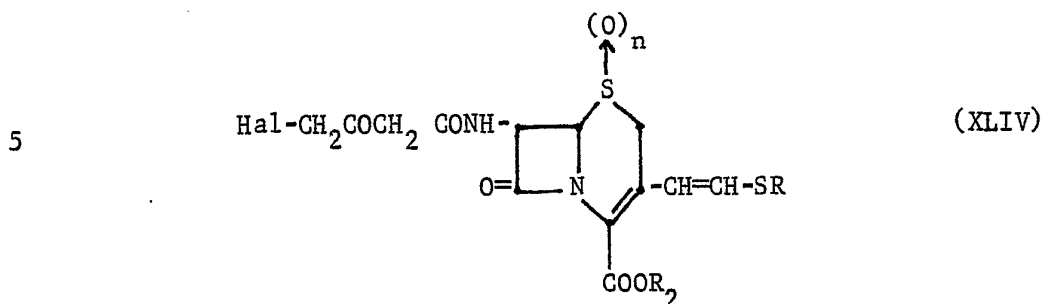
IV/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XXI) dans laquelle R^o_1 représente un radical de formule générale (II) (tel que défini précédemment, à l'exception pour R_5 de représenter un radical vinyle), et R ne contient pas de substituant de formule générale (XXII c) peuvent être obtenus en opérant de la manière suivante :

On prépare un produit de formule générale :



(XLIII)

dans laquelle R_5 et R sont définis comme ci-dessus et R_2 , Hal et n sont définis comme précédemment, à partir d'un produit de formule générale (XL) ou d'un produit de formule générale :



[dans laquelle Hal, R_2 et n sont définis comme précédemment et R est défini comme ci-dessus], par application des méthodes décrites précédemment pour la préparation du produit de formule générale (XXXII).

Lorsque l'on prépare le produit de formule générale (XLIII)
10 à partir d'un produit de formule générale (XL) le radical R est préalablement protégé lorsqu'il contient un radical amino ou alcoylamino, et il est libre ou protégé lorsqu'il contient un radical hydroxy, carboxy, formyle ou acylalcoyle.

Lorsque l'on prépare le produit de formule générale (XLIII)
15 à partir d'un produit de formule générale (XLIV), le radical R est préalablement protégé lorsqu'il contient un radical amino, alcoylamino ou formyle, et il est libre ou protégé lorsqu'il contient un radical hydroxy, carboxy ou acylalcoyle.

La protection et l'élimination des radicaux protecteurs s'effectue
20 tue dans les conditions décrites précédemment.

On fait agir une thiourée de formule générale (XXXI) sur le produit de formule générale (XLIII) dans les conditions décrites précédemment pour la préparation des produits de formule générale (XXVI) à partir des produits de formule générale (XXXII), puis réduit le cas échéant
25 le sulfoxyde obtenu et élimine éventuellement les radicaux protecteurs.

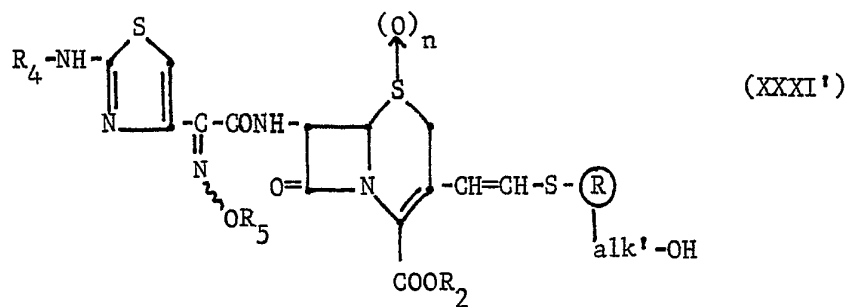
Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXI) dans laquelle R contient un radical formylalcoyle ou acylalcoyle, ce radical peut être protégé à l'état d'acétal, sous forme d'un radical de formule générale (XXII a), (XXII b) tel que défini précédemment.

La réduction du sulfoxyde et l'élimination des radicaux protecteurs s'effectue dans les conditions décrites précédemment.

La céphalosporine de formule générale (XLIV) peut être préparée à partir d'une céphalosporine de formule générale (XXXV)

- 5 par action d'un thiol de formule générale (XXXVII), par application de la méthode décrite pour la préparation des produits de formule générale (XXI).

- V/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XXI) dans laquelle R représente un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 tria-
 10 zine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, ou bien triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1, par un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par un groupement carbamoyloxy ou acyloxy (dont la partie acyle est éventuellement substituée par un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino)
 15 et R^o_1 et R^o_2 ont les définitions correspondantes, qui sont des dérivés fonctionnels du produit de formule générale (XXI) dans laquelle R est un /
 - \textcircled{R} -alk'-OH choisi parmi dioxo-5,6 hydroxyalcoyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3, hydroxyalcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyl-oxycarbonyl-2 hydroxyalcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5 et R^o_1 et R^o_2 sont
 20 définis comme ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :




dans laquelle R_4 , R_5 , R_2 , \textcircled{R} -alk'-OH et n sont définis comme précédemment, à l'exception pour R_4 de représenter l'atome d'hydrogène,

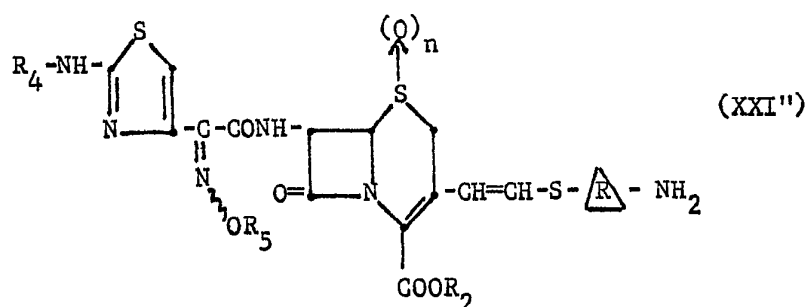
- 25 par toute méthode connue pour obtenir un ester ou un carbamate à partir d'un alcool sans toucher au reste de la molécule. puis, s'il y a lieu, réduction du sulfoxyde obtenu et élimination des radicaux protecteurs.

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

L'obtention du carbamate s'effectue par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. On opère notamment par action d'isocyanate de chlorosulfonyle ou de trichloracétyle dans un solvant
 15 organique inerte, par exemple le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile, à une température comprise entre -80 et 20°C , puis on élimine les groupements protecteurs.

VI/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XXI) dans laquelle R représente un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
 20 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, ou bien triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1, par un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par un groupement sulfoamino, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (dont la partie acyle est éventuellement substituée par hydroxy, amino,
 25 alcoylamino ou dialcoylamino), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyl-uréido ou dialcoyluréido, ou représente un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical acylamino ou acylaminoalcoyle, ou représente un radical oxadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical acylaminoalcoyle, ou représente un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un
 30 radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par un groupement acylamino, sulfamoylamino, sulfoamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido, et R°_1 et R°_2 ont les définitions correspondantes, qui sont tous des dérivés fonctionnels de l'amine qui leur correspond, peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :





dans laquelle R_4 , R_5 , R_2 et n sont définis comme précédemment, à l'exception pour R_4 de représenter l'atome d'hydrogène, et $-\triangle - NH_2$ représente un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1, par un radical aminoalcoyle dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone, ou un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical amino ou aminoalcoyle, ou un radical oxadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical aminoalcoyle, ou un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical aminoalcoyle dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone, par toute méthode connue en soi pour former une fonction amide, sulfamide, carbamate ou urée sans toucher au reste de la molécule, puis le cas échéant, réduction du sulfoxyde et élimination des groupements protecteurs.

Il est entendu que les produits qui contiennent un groupement sulfo, sulfonyle ou sulfamoyle sont préparés de préférence à partir d'un produit de formule générale (XXI'') dans laquelle $n = 0$.

Par ailleurs, lorsque l'on veut préparer un produit dont le radical R contient un groupement amino ou hydroxy, il est nécessaire de protéger ces radicaux dans le réactif utilisé. De même, lorsque R_5 représente l'atome d'hydrogène, il est nécessaire de protéger l'oxime.


Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (XXI) dans laquelle le radical R contient un substituant alcoylsulfonyl-amino, sulfamoylamino, acylamino (substitué ou non), alcoyloxycarbonyl-amino ou dialcoyluréido, la réaction est effectuée avantageusement par action, respectivement, du dérivé chlorosulfonyl, du chlorure d'acide, du chloroformiate ou du chlorure de dialcoylcarbamoyl correspondant dans les conditions décrites précédemment pour la réaction du chlorure de l'acide de formule générale (XVI) sur l'amino-7 céphalosporine de formule générale (XV).

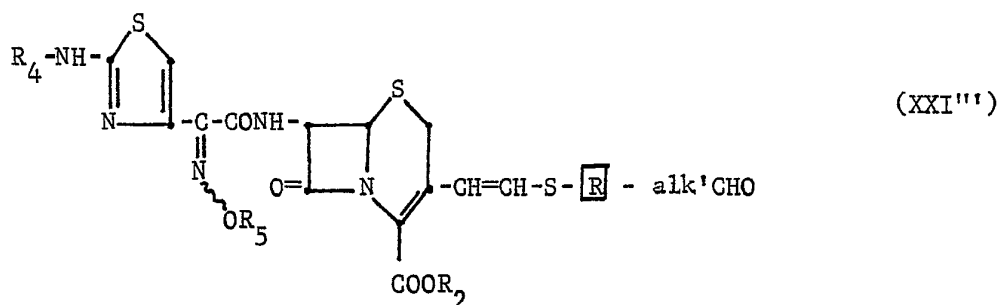
Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (XXI) dans laquelle le radical R contient un substituant sulfoamino, alcoylsulfonylamino ou acylamino (substitué ou non), on peut effectuer la réaction au moyen de l'anhydride de l'acide correspondant, dans les conditions décrites précédemment pour faire réagir le produit de formule générale (XVI) sous forme d'anhydride.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXI) pour lequel R contient un radical acylamino (substitué ou non), il est également possible de faire agir l'acide correspondant, dans les conditions opératoires décrites précédemment pour l'emploi de l'acide de formule générale (XVI).

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXI) dans laquelle R contient un radical uréido ou alcoyluréido, on fait agir respectivement un isocyanate alcalin ou un isocyanate d'alcoyle sur le produit correspondant de formule générale (XXI'') en milieu hydroorganique ou organique (par exemple dans le tétrahydrofuranne) à une température comprise entre -20 et 60°C.

VII/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XXI) dans laquelle R représente un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, ou bien triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1, par un radical thiazolidinyl-2 alcoyle, par un radical de formule générale (XXII c) ou par un radical hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyiminoalcoyle dont la partie iminoalcoyle contient 1 à 5 atomes de carbone, ou bien représente un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyiminoalcoyle dont la partie ^{imino-}alcoyle contient 1 à 5 atomes de carbone et R^o₁ et R^o₂ ont les définitions correspondantes, qui sont des dérivés d'addition du produit de formule générale (XXI) dans laquelle R est l'un des hétérocycles cités ci-dessus substitué par un radical formylalcoyle (ou sa forme hydrate), peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :





dans laquelle R_2 , R_4 et R_5 sont définis comme précédemment et $-[R]-alk'CHO$ représente un radical dioxo-5,6 formylalcoyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3, formylalcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5, alcoyloxycarbonyl-2
 5 formylalcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5 ou formylalcoyl-1 tétrazolyl-5, par addition respectivement de cystéamine, d'un alcool, d'hydroxylamine ou d'une alcoyloxyamine selon les méthodes connues pour former des dérivés d'addition de fonctions carbonylées, puis s'il y a lieu élimination des radicaux protecteurs.

10 La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les solvants organiques sont choisis en fonction de la solubilité des produits. Lorsque l'on met en oeuvre un produit de formule
 15 générale (XXI'') dans laquelle R_4 et R_2 sont autres que l'hydrogène, on utilise avantageusement des solvants tels que le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, les alcools, les cétones. Lorsque l'on met en oeuvre un produit de formule générale (XXI'') dans laquelle R_4 et R_2 sont des atomes d'hydrogène, on opère avantageusement dans des solvants tels que la
 20 pyridine, le diméthylsulfoxyde ou le diméthylformamide.

Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (XXI) pour lequel le radical R contient un substituant de formule générale (XXII c) on opère en milieu acide.

VIII/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XXI)
 25 dans laquelle R^0_2 représente un radical de formule générale (V), dans laquelle R_8 et R_9 sont définis comme précédemment, peuvent aussi être obtenues par estérification d'un produit de formule générale (XXI) dans laquelle R^0_2 représente un atome d'hydrogène et dont la fonction amine a été préalablement protégée, par toute méthode connue en soi pour préparer
 30 un ester à partir d'un acide sans toucher au reste de la molécule.

On opère notamment dans les conditions décrites précédemment pour la préparation de produits de formule générale (XIII) ou (XV) dans lesquelles R_2 est un radical de formule générale (V).

Les produits de formules générales (XXVI), (XXXII) et (XXXV) dans lesquelles $n = 1$ peuvent être obtenus par oxydation des produits correspondants dans lesquels $n = 0$ selon la méthode décrite dans la demande de brevet DE 2 637 176.

Les isomères des produits de formules générales (I), (IX), (XXI), (XXVI), (XXXII), (XXXV), (XXXIX), (XL), XLII), (XLI) et (XLIV) peuvent être séparés par chromatographie ou par cristallisation.

Les nouveaux produits selon l'invention et les produits de formule générale (XXI) peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (XXI) tels que définis en α) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des propriétés antibactériennes particulièrement intéressantes. Ils manifestent une activité remarquable in vitro et in vivo sur les germes Gram-positifs et Gram-négatifs.

In vitro, ils se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,5 et 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (*Staphylococcus aureus* Smith), à une concentration comprise entre 1 et 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur des souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline G (*Staphylococcus aureus* MB 9), à une concentration comprise entre 0,001 et 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Escherichia coli* souche Monod et à une concentration comprise entre 0,06 et 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Klebsiella pneumoniae*. De plus certains se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,01 et 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Proteus morganii* et à une concentration comprise entre 0,1 et 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *enterobacter aerogenes*.

In vivo ils se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* Smith (sensible à la pénicilline G) à une dose comprise entre 0,2 et 15 mg/kg par jour par voie sous-cutanée, et à *Escherichia coli* (souche Monod) à des doses comprises entre 0,001 et 10 mg/kg par jour par voie sous-cutanée.

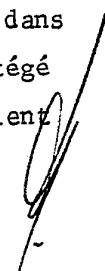
Par ailleurs, la DL_{50} des produits de formule générale (XXI) est comprise entre 1,5 g/kg et des doses supérieures à 2,5 g/kg par voie sous-cutanée chez la souris.

Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (XXI) tels que définis en β) sont décrits pour leurs propriétés antibactériennes ou à titre d'intermédiaires pour la préparation de substances antibiotiques dans le brevet US 4 065 620.

D'un intérêt particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle

- 10 a) le symbole R_1 représente un radical de formule générale (II),
 - un radical trityle,
 - un radical de formule générale (III) dans laquelle R_6 est un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone (éventuellement substitué par un radical phényle ou phénoxy) ou phényle,
- 15 - un radical de formule générale (IV) dans laquelle R_7 est un radical alcoyle ramifié non substitué et
le symbole R_2 est un radical protecteur, ou bien
- b) le symbole R_1 est un radical acyle de formule générale (VIII) dans laquelle Ar est un radical phényle et B est un radical amino protégé et
- 20 le symbole R_2 a la définition correspondante
et n est égal à 0 ou 1
sous leurs formes bicyclooctène-2 ou bicyclooctène-3 lorsque n = 0
et bicyclooctène-2 lorsque n = 1.

Et parmi ces produits on préfère notamment les produits de formule générale (I) pour lesquels :

- 25 a) le symbole R_1 est un radical de formule générale (II) (dans laquelle R_5 est un radical alcoyle ou vinyle et R_4 est trityle), un radical trityle, un radical de formule générale (III) tel que défini ci-dessus, un radical de formule générale (IV) [dans laquelle R_7 est un radical
 - 30 alcoyle ramifié non substitué contenant 3 ou 4 atomes de carbone] et
le symbole R_2 est un radical benzhydryle ou p-nitrobenzyle, ou bien
 - b) le symbole R_1 est un radical acyle de formule générale (VIII) dans laquelle Ar est un radical phényle et B est un radical amino protégé par un groupement alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient
 - 35 1 à 4 atomes de carbone, et
- 

le symbole R_2 représente un radical benzhydryle ou nitrobenzyle, et n est égal à 0 ou 1

sous leurs formes bicyclooctène-2 ou -3, étant entendu que les portions ou radicaux alcoyle contiennent (sauf mention spéciale) 1 ou 2 atomes

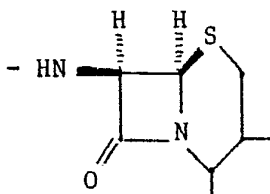
5 de carbone,

notamment les produits suivants :

- benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
- benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 tritylamino-7 thia-5
- 10 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
- benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
- benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
- 15 - benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, montrent comment l'invention peut être mise en pratique.

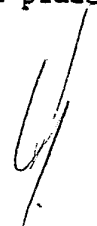
- 20 Dans ces exemples les produits sont désignés selon la nomenclature des Chemical Abstracts. Il est entendu que tous les produits selon la présente invention présentent la stéréochimie donnée par la formule générale partielle :



Exemple 1 -

2,7 g du benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthyl-amino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (forme E) sont dissous dans 54 cm³ de tétrahydrofuranne. On ajoute successivement 27 cm³ d'eau distillée et 2,7 cm³ d'acide formique pur et agite le mélange réactionnel pendant 40 minutes à 25°C. Après concentration partielle du mélange réactionnel sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C et addition de 200 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique est séparée et lavée 2 fois par 100 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, en présence de noir décolorant, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. On obtient 2,3 g de meringue orangée que l'on utilise sans purification supplémentaire.

1,02 g de
Une solution de la meringue obtenue précédemment dans 100 cm³ de chlorure de méthylène est refroidie à température comprise entre -5°C et -10°C. On ajoute goutte à goutte en 20 minutes une solution de 0,35 g d'acide méta-chloroperbenzoïque à 85 % dans 40 cm³ de chlorure de méthylène. Après addition, le mélange réactionnel est agité 10 minutes entre -5 et 0°C puis lavé par 50 cm³ de solution aqueuse demi saturée de bicarbonate de sodium puis 3 fois par 50 cm³ d'eau distillée. Après séchage sur sulfate de sodium et filtration, le solvant est évaporé à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. Le résidu est redissous dans 25 cm³ de chlorure de méthylène. On ajoute 5 g de silice (0,56-0,2 mm). On concentre à sec sous 400 mm de mercure à 30°C et place la



poudre obtenue sur une colonne de 25 g de silice (0,56-0,2 mm) préparée avec un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 80-20 (en volumes) (hauteur de colonne = 21 cm ; diamètre = 2 cm). On élue par des mélanges cyclohexane - acétate d'éthyle dans les proportions successives (en volume) de 80-20 (100 cm³), 70-30 (200 cm³), 50-50 (400 cm³), 50-50 (400 cm³) et 40-60 (400 cm³) en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 10 à 21 sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. On obtient 0,2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue orangée.

10 R_f = 0,32 ; chromatoplaque de gel de silice ; éluant cyclohexane - acétate d'éthyle 20-80 (en volumes).

Spectre infra-rouge (CHBr₃) bandes caractéristiques (cm⁻¹)
2720, 1800, 1720, 1050

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm)

15 1,47 (s, 9H, (CH₃)₃CO-) ; 3,37 et 3,57 (2d, AB, J = 19 Hz, 2H : -CH₂CHO) ;
3,60 et 4,20 (2d, AB, J = 18 Hz, 2H : -SO-CH₂) ; 4,56 (d, J = 4Hz, 1H : H en 6) ;
5,24 (d, J = 10Hz, 1H : -CONH) ; 5,82 (d d, J = 10 et 4Hz, 1H : H en 7) ;
6,87 (s, 1H : -CH (C₆H₅)₂) ; 7,2 à 7,5 (massif, 10 H : aromatiques) ;
9,55 (d, J = 1Hz, 1H : -CHO).

20

Le benzhydryloxy-carbonyl-2

t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène (forme E) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 12 cm³ de

25 N,N diméthylformamide anhydre, sous atmosphère d'azote sec, on ajoute à 25°C une solution de diméthoxydiméthylaminométhane dans 12 cm³ de N,N diméthylformamide anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3 heures 20 minutes puis versé dans un mélange de 150 cm³ d'acétate d'éthyle et 150 cm³ d'eau distillée. La phase aqueuse est décantée et extraite par 100 cm³
30 d'acétate d'éthyle. Les solutions organiques rassemblées sont lavées 2 fois par 100 cm³ d'eau distillée puis séchées sur sulfate de magnésium et filtrées. L'évaporation du solvant sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C donne

2,7 g de meringue marron. La chromatographie sur couche mince [gel de silice ; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 60-40 (en volumes)] et le spectre IR indiquent qu'il s'agit principalement du benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E).


Rf = 0,29 ; chromatoplaque de silicagel [cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50 (en volumes)]

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

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

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

30 371 g d' amino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sont dissous dans une solution de 307 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 2 litres d'eau distillée et 2 litres de dioxanne. On ajoute en 10 minutes une solution de 421 g de carbonate de di t.butyle dans 2 litres de dioxanne. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 heures à
35 25°C. La suspension obtenue est concentrée sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C jusqu'à volume résiduel d'environ 2 litres, puis diluée par




1 litre d'acétate d'éthyle et 2 litres d'eau distillée. La phase aqueuse est décantée, lavée par 500 cm³ d'acétate d'éthyle et acidifiée à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique 0N en présence de 1500 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 1 litre d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées 2 fois par 250 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C. On obtient 486 g de t.butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme de cristaux jaunes (F = 190°C, décomposition).

Exemple 2 -

A une solution de 9,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2.
D α -t.butoxycarbonylaminophénylacétamido)-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 brut dans 100 cm³ de tétrahydro-
15 furanne on ajoute successivement à 25°C 50 cm³ d'eau distillée et 8 cm³ d'acide formique pur. Le mélange réactionnel est agité pendant 50 minutes à 25°C puis concentré partiellement sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C et dilué par 200 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée successivement par 100 cm³ d'eau distillée, 100 cm³ de solution aqueuse
20 saturée de bicarbonate de sodium et par 100 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. L'évaporation à sec du solvant sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C suivie du séchage du résidu sous pression réduite (5 mm de mercure) donne 9 g de meringue brune dont le spectre infra-rouge indique s'il s'agit principalement
25 du benzhydryloxycarbonyl-2 (D α -t.butoxycarbonylaminophénylacétamido)-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène 2.

R_f = 0,55 ; chromatoplaque de gel de silice éluant : cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50 (en volumes) (Produit de départ R_f = 0,36).

Spectre infra-rouge (solution CHCl₃) bandes caractéristiques :

- 30 1780 cm⁻¹ carbonyle du β -lactame
1715 cm⁻¹ plusieurs bandes carbonyle ester conjugué, carbamate, aldéhyde)
1695 cm⁻¹ carbonyle de l'amide
- 

La forme E du benzhydryloxy-carbonyl-2 (D α -t.butoxycarbonyl-aminophénylacétamido)-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être obtenue en opérant de la manière suivante:

Une solution de 6,14 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [D α -t.butoxy-carbonylaminophénylacétamido]-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 90 cm³ de N,N-diméthylformamide anhydre à 80°C est traitée sous atmosphère d'azote sec par 3,49 g de bisdiméthylamino t.butoxyméthane dans 30 cm³ de N,N-diméthylacétamide. En opérant comme dans l'exemple de référence 1 on obtient 6,27 g de meringue brune constituée essentielle-

ment de benzhydryloxy-carbonyl-2 (D α -t.butoxycarbonylamino phénylacétamido)-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 forme E.

Spectre infra-rouge (CHBr₃) bandes caractéristiques :

1760 cm⁻¹ carbonyle du β -lactame

1710 cm⁻¹ carbonyle d'ester conjugué

1690 cm⁻¹ carbonyle du carbamate

1610 cm⁻¹ doubles liaisons carbone - carbone de la diénamine

Rf = 0,33 [chromatoplaque de silicagel, cyclohexane - acétate d'éthyle : 50-50 (en volumes)]

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 (D α -t.butoxycarbonylamino phénylacétamido)-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet DE 2 333 256.

Exemple 3 -

Une solution de 1,07 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) dans 10 cm³ d'acétate d'éthyle est agitée pendant 1 heure à 25°C avec 5 cm³ de solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique. La phase organique est décantée, lavée 4 fois par 50 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. L'évaporation à sec du solvant sous pression réduite donne 1 g d'un produit dont le spectre IR montre qu'il s'agit principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2. Rf = 0,57 [chromatoplaque de gel de silice; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 60-40 (en volumes)]

Spectre infra-rouge (solution CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})
2840, 1785, 1720

Spectre de RMN (350 MHz , CHCl_3 δ en ppm, J en Hz) : 1,47 (s, 9H : $(\text{CH}_3)_3\text{C-O}$) ;
3,24 et 3,55 (AB, J = 18, 2H : $-\text{SCH}_2-$) ; 3,50 et 3,66 (AB, J = 16, 2H : $-\text{CH}_2\text{CHO}$)
5 4,98 (d, J = 4,5, 1H : H en 6) ; 5,25 (d, J = 9, 1H : $-\text{CONH}$) ; 5,65 (dd,
J = 4,5 et 9, 1H : H en 7) ; 6,87 (s, 1H : $-\text{CO}_2\text{CH}$) ; 7,2 à 7,5 (massif,
10H : aromatiques) ; 9,54 (s, 1H : $-\text{CHO}$).

Une solution de 0,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
10 et de 1,0 g de triéthylamine dans 50 cm^3 de chlorure de méthylène est
agitée pendant 20 minutes. Le mélange est alors lavé deux fois par
100 cm^3 d'acide chlorhydrique 0,1 N, puis par 50 cm^3 de solution aqueuse
saturée de bicarbonate de sodium, puis par 50 cm^3 de solution aqueuse
de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et
15 concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa).
On obtient ainsi 0,5 g du mélange du produit de départ et de benzhydryl-
oxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1
bicyclo[4.2.0] octène-3 qui peut être caractérisé dans le mélange par
son spectre RMN ^1H (360 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz) :
20 4,96 (s, H_2) ; 6,06 (s, H_4) ; 6,78 (s, $-\text{COOCH}-$) ; 9,33 (s, CHO).

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

Une solution de 1,0 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonyl-
25 amino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-3 dans 100 cm^3 de
N,N-diméthylformamide anhydre est chauffée à 80°C en atmosphère d'azote. On
ajoute alors rapidement 0,86 cm^3 de bisdiméthylamino t.butoxyméthane. Le
mélange réactionnel est maintenu à 80°C pendant 5 minutes puis versé dans
50 cm^3 d'acétate d'éthyle. Après addition de 25 cm^3 d'eau distillée, la phase
30 organique est décantée, lavée par 4 fois 25 cm^3 d'eau distillée, séchée sur
sulfate de magnésium et filtrée. On concentre à sec sous pression réduite
(20 mm de mercure) à 30°C et obtient 1,10 g d'un produit constitué principalement
de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3
oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, sous la forme d'une
35 meringue orangée.

Rf = 0,29; chromatoplaque de silicagel [cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50
en volumes].

Spectre infra-rouge (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})

3430, 3350, 2820, 1765, 1715, 1690, 1615, 1540, 1505, 1495, 1465, 1370, 1240, 940, 745, 600

Spectre UV visible - Ethanol

$\lambda_{\text{max}} = 390 \text{ nm}$ $\epsilon = 29000$ ($c = 2.10^{-5} \text{ M}$)

Spectre de masse: pic moléculaire 535 fragments caractéristiques

$m/e = 378$ et 379 (coupure du β -lactame)

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,48 (s, $(\text{CH}_3)_3 \text{C}-\text{OCO}-$, 9H) ; 2,89 (s, $(\text{CH}_3)_2 \text{N}-$, 6H) ; 3,17 (AB, J = 14, -S- CH_2 -céphème, 2H) ; 5,02 (d, J = 4, H en 6, 1H) ; 5,27 (dd, J = 4 et 9, H en 7, 1H) ; 5,60 (d, J = 9, -OCONH-, 1H) ; 6,71 (d, J = 14, -CH=CH-N ζ , 1H) ; 6,49 (d, J = 14, -CH=CH-N ζ , 1H) ; 6,95 (s, -CH(C_6H_5) $_2$, 1H) ; 7,2 à 7,5 (massif, aromatiques, 10 H).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-3 peut être préparé par estérification de 3,2 g de t.butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-3, par 2,1 g de diphényldiazométhane selon le mode opératoire de l'exemple 1. Après recristallisation dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10 (en volumes) on obtient 2,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-3 sous la forme de cristaux blancs ($F = 161^\circ\text{C}$).

Le t.butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-3 peut être préparé par conversion de 8,28 g du t.butoxycarbonylamino-7 méthoxycarbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 en utilisant la méthode de R.B. Morin et coll., J. Amer. Chem. Soc., 91(6), 1401 (1969). On obtient 5,4 g de t.butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-3.

$F = 200^\circ\text{C}$ (déc.) (après recristallisation dans l'acétate d'éthyle).

$R_f = 0,59$ [chromatoplaque de gel de silice ; éluant : mélange acétate d'éthyle-acétone-eau-acide formique 60-20-1-1 (en volumes)].

Le t.butoxycarbonylamino-7 méthoxycarbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé en estérifiant 16,7 g de t.butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (décrit à l'exemple 1) par une solution étherée de diazométhane selon R.B. Morin et coll., J. Amer. Chem. Soc., 91(6), 1401 (1969). On obtient 13,6 g de t.butoxycarbonylamino-7 méthoxycarbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme de cristaux blancs ($F = 148^\circ\text{C}$).

$R_f = 0,45$ [chromatoplaque de gel de silice ; éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 60-40 (en volumes)].

Exemple 4 -


Une solution de 5,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (forme E) (obtenus comme décrit à l'exemple 1) dans
 5 40 cm³ d'acide formique pur est maintenue pendant 3 minutes à 0°C puis diluée par 300 cm³ d'acétate d'éthyle et traitée par 100 cm³ d'eau distillée. Après décantation la phase organique est lavée successivement par 100 cm³ d'eau distillée, 100 cm³ de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et 100 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de
 10 sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. L'évaporation du solvant sous pression réduite donne 5,1 g de meringue brun orangé dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit obtenu dans l'exemple 3.

Exemple 5 -

15 Une solution de 8,06 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère syn) dans 160 cm³ de N,N-diméthylformamide anhydre est chauffée à 80°C ; on ajoute 2,26 g de bis-diméthylamino t.butoxy-méthane et maintient pendant 5 minutes à 80°C. Le mélange réactionnel est
 20 dilué par 645 cm³ d'acétate d'éthyle glacé et lavé 4 fois par 250 cm³ d'eau distillée puis par 100 cm³ d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. L'évaporation à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C donne 8,1 g de meringue brune, dont les spectres IR et de RMN montrent qu'il s'agit principalement
 25 de l'isomère E (syn) du benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2.

Rf = 0,18 [chromatoplaque de gel de silice, éluant : cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50' (en volumes)].

30 Spectre infra-rouge (solution dans CHBr₃) - bandes caractéristiques 1765 cm⁻¹ carbonyle du β-lactame ; 1610 cm⁻¹, double liaison de l'énamine



Spectre de RMN (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) :

2,87 (s, 6H : $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$) ; 2,98 et 3,15 (AB, $J = 14\text{Hz}$, 2H, $-\text{SCH}_2-$ céphème) ;
 4,08 (s, 3H $=\text{NOCH}_3$) ; 5,12 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H, H en 6) ; 5,51 (dd, $J = 4$ et 8Hz ,
 1H, H en 7) ; 6,42 et 6,54 (AB, $J = 14\text{Hz}$, 2H, H vinyle trans) ; 6,83 (s, 1H,
 5 H cycle thiazole) ; 6,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7,01 (s large, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}$;
 7,10 à 7,50 (15 H aromatiques) ; 7,63 (d, $J = 8\text{Hz}$, 1H- CONH).

7,2 g de la meringue obtenue précédemment sont redissous dans 900 cm³
 d'acétate d'éthyle et agités avec 120 cm³ d'une solution aqueuse d'acide
 chlorhydrique 1N pendant 1 heure à 25°C. La solution organique est décantée,
 10 lavée par 60 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur
 sulfate de magnésium et filtrée. Le solvant est évaporé sous pression réduite
 (20 mm de mercure) à 30°C. On obtient 6,3 g d'une meringue jaunâtre dont les
 spectres infra-rouge et RMN montrent qu'il s'agit principalement de l'isomère
 syn du benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2-(tritylamino-2 thiazol-
 15 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.

Rf = 0,35 [chromatoplaque de gel de silice, éluant cyclohexane -
 acétate d'éthyle 50-50 (en volumes)]


Spectre infra-rouge (comprimé KBr) - bandes caractéristiques :
 1780 cm⁻¹ carbonyle du β -lactame ; 1720 cm⁻¹ carbonyle d'ester conjugué ;
 20 1680 cm⁻¹ carbonyle d'amide.

Spectre de RMN (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) :

3,26 et 3,57 (A B, $J = 19\text{Hz}$, 2H : $-\text{SCH}_2-$ céphème) ; 3,51 et 3,67 (AB, $J = 14\text{Hz}$,
 2H : $-\text{CH}_2\text{CHO}$) ; 4,08 (s, 3H : $=\text{NOCH}_3$) ; 5,08 (d, $J = 4\text{Hz}$, 1H : H en 6) ;
 5,97 (dd, $J = 4$ et 9Hz , 1H : H en 7) ; 6,73 (s, 1H, H cycle thiazole) ;
 25 6,83 (d, $J = 9\text{Hz}$, $-\text{CONH}$) ; 6,85 (s, 1H : $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,99 (s large, 1H,
 $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}$) ; 7,20 à 7,45 (15 H aromatiques) ; 9,57 (s, 1H $-\text{CHO}$).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2
 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
 octène-2, isomère syn, peut être préparé de la façon suivante :

30 A une solution de 3,15 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2
 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 31,5 cm³ de
 chlorure de méthylène, on ajoute en une seule fois une solution de 7,2 g
 d'anhydride de l'acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2
 acétique (form syn) dans 22,5 cm³ de chlorure de méthylène. La température



monte de 8 à 14°C. On laisse sous agitation pendant une heure 15 minutes, la température remontant à 20°C, puis on lave par 10 cm³ d'acide chlorhydrique 0,5 N, 10 cm³ d'eau distillée, puis 20 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. L'insoluble formé est filtré, la phase
 5 organique est encore lavée deux fois par 20 cm³ d'eau distillée, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne (diamètre : 3 cm, hauteur : 33 cm) contenant 125 g de gel de silice en éluant avec des mélanges acétate d'éthyle-cyclohexane :
 10 1,2 et 1 litre [respectivement 20-80 et 40-60 (en volumes)] en recueillant des fractions d'éluat de 50 cm³. On évapore les fractions 31 à 44 et obtient 2,8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène 2, isomère syn, sous forme de solide
 15 jaune pâle.


L' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé selon la méthode décrite dans la demande de brevet NL 73 03263.

Exemple 6 -

20 A partir de 66 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (D- α -t.butoxy-carbonylaminophénylacétamido)-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 forme E, et en procédant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 4 on obtient 57,9 g de meringue brune dont les caractéristiques sont identiques à celles
 25 du benzhydryloxy-carbonyl-2 (D- α -t.butoxycarbonylaminophénylacétamido)-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 obtenu dans l'exemple 2.

Exemple 7 -

30 A partir de 1 g de (diméthylamino-2 vinyl)-3 (nitro-4 benzyloxy-carbonyl)-2 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, (forme E) brut et en opérant conformément au mode opératoire décrit dans l'exemple 1, on obtient 0,74 g d'une meringue orange constituée principalement de (nitro-4 benzyloxy-carbonyl)-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.



Spectre infra-rouge (CHBr_3) - bandes caractéristiques :

- 3400 cm^{-1} -NH- et -OH (forme éno1) ; 2730 cm^{-1} -C-H de l'aldéhyde ;
 1780 cm^{-1} carbonyle du β -lactame ; 1720 cm^{-1} carbonyles d'ester conjugué et
 d'aldéhyde ; 1690 cm^{-1} carbonyle de l'amide ; 1650 cm^{-1} doubles liaisons
 5 carbone-carbone de la forme éno1 ; 1520 et 1345 cm^{-1} -C₆H₄NO₂.

Le (diméthylamino-2 vinyl)-3 (nitro-4 benzyloxycarbonyl)-2 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) brut peut être obtenu en opérant de la manière suivante :

- Une solution de 17 g de méthyl-3 (nitro-4 benzyloxycarbonyl)-2
 10 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 100 cm³ de
 N,N diméthylformamide anhydre est chauffée à 80°C sous azote sec puis traitée
 par 10,8 cm³ de bisdiméthylamino t.butoxyméthane pendant 1 minute à 80°C. Le
 mélange réactionnel est ensuite dilué par 400 cm³ d'acétate d'éthyle et
 250 cm³ d'eau distillée. La phase organique est décantée, lavée par deux fois
 15 250 cm³ d'eau distillée puis 250 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure
 de sodium, séchée et filtrée. Le résidu obtenu après évaporation du solvant
 sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C est redissous dans 50 cm³
 de chlorure de méthylène et la solution est versée goutte à goutte dans
 1600 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le précipité formé est essoré, lavé par 4 fois
 20 100 cm³ d'oxyde d'isopropyle et séché sous pression réduite (10 mm de mercure)
 à 25°C. On obtient 8,6 g de poudre ocre dont les spectres IR et RMN indiquent
 qu'il s'agit principalement du (diméthylamino-2 vinyl)-3 (nitro-4 benzyloxy-
 carbonyl)-2 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
 (forme E).

- 25 Rf = 0,3 [chromatoplaque de silicagel; cyclohexane-acétate d'éthyle
 40-60 (en volumes)].

- Le méthyl-3 (nitro-4 benzyloxycarbonyl)-2 oxo-8 phénoxyacétamido-7
 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé selon la méthode
 décrite par E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Academic Press
 30 New-York and London (1972) p. 670.

Exemple 8 -

- 1 g de benzhydryloxycarbonyl-2 benzoylamino-7 (diméthylamino-2
 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) est dissous/ dans
 10 cm³ d'acide formique pur. La solution obtenue est versée dans un mélange
 35 de 100 cm³ d'acétate d'éthyle et de 100 cm³ d'eau distillée. La phase organique


est décantée et lavée successivement par 100 cm³ d'eau distillée, 100 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, 2 fois 50 cm³ de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et par 100 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium la
 5 solution est filtrée et concentrée à sec sous pression réduite. On obtient 0,9 g d'une meringue orangée constituée principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 benzoylamino-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.

Rf = 0,37 [chromatoplaque de gel de silice ; éluant : cyclohexane -
 10 acétate d'éthyle 50-50 (en volumes).

Spectre infra-rouge (comprimé KBr) - bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 2720 CH d'aldéhyde ; 1770 carbonyle du β lactame.

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 benzoylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène (forme E) peut être obtenu
 15 en opérant de la manière suivante :

A une solution de 24 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 benzoylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 100 cm³ de N,N diméthylformamide anhydre on ajoute, sous atmosphère d'azote sec, 10 g de bisdiméthylamino t.butoxyméthane. Le mélange réactionnel est agité à 25°C
 20 pendant 23 heures puis versé dans un mélange de 300 cm³ d'acétate d'éthyle et 700 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est décantée et extraite par 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 250 cm³ d'acide chlorhydrique aqueux 1N, par 500 cm³ d'eau distillée et 300 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium,
 25 puis séchées sur sulfate de magnésium en présence de noir décolorant et filtrées. Le solvant est évaporé sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. Le résidu est dissous dans 200 cm³ de chlorure de méthylène et fixé sur 50 g de silice. La poudre obtenue est placée sur une colonne (hauteur 60 cm, diamètre 5 cm) contenant 415 g de gel de silice dans un mélange cyclohexane-acétate
 30 d'éthyle 95-5 (en volumes). On élue par 5 litres de mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 95-5 (en volumes) puis 5 litres de mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10 (en volumes) puis 5 litres de mélange cyclohexane-acétate



d'éthyle 80-20 (en volumes) puis 7,5 litres de mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 70-30 (en volumes) (de façon à éluer les impuretés), puis 8 litres de mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 60-40 (en volumes) qui sont recueillis et concentrés à sec. On obtient 10,4 g. de benzhydryloxy-carbonyl-2 benzoyl-amino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,24 [chromatoplaque de gel de silice ; éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes)].

Spectre infra-rouge (CHCl_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})

10 2800, 1760, 1740, 1660, 1605

Spectre de RMN du proton (60 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) principaux signaux : 2,85 (s, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}=\text{CH}-$) ; 5,1 (d, J = 4 Hz, 1H, H en 6) ; 5,65 (dd, J = 9 et 4 Hz, 1H, H en 7) ; 6,8 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7,05 à 8,2 (massif, aromatiques et $-\text{CONH}-$)

15 Spectre UV ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, C = $1,9 \cdot 10^{-5}$ M, l = 1 cm)

$\lambda_{\text{max}} = 392 \text{ nm}$ $\epsilon = 16000$


Le benzhydryloxy-carbonyl-2 benzoylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé selon la méthode décrite dans les brevets polonais 86 945 et 86 946.

20 Exemple 9 -

On agite à 25°C, pendant 1 heure, une solution de 2,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 70 cm³ d'acétate d'éthyle en présence de 50 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. On décante, lave la phase organique par 2 fois 50 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On recueille 2,4 g de meringue brune constituée principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn.

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

1785, 1725, 1685, 1640, 1530, 1495, 1450, 1000, 950, 755, 700



Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

3,26 et 3,58 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,53 et 3,69 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-$) ; 4,28 (dd, J = 2 et 6, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ; 4,78 (dd, J = 2 et 17, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,0 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,8 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,90 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$) ; 7,08 (dd, J = 6 et 17, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 9,55 (s, 1H, $-\text{CHO}$)

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, dans 40 cm³ de diméthyl-formamide, on ajoute à 80°C sous azote 0,7 cm³ de t.butoxy bis-diméthyl-aminométhane, on agite pendant 10 minutes à 80°C et verse le mélange dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle et 250 cm³ d'eau glacée. On décante, lave par 3 fois 150 cm³ d'eau et 150 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 30°C. On recueille 2,5 g de meringue brune constituée principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthyl-amino-2 vinyl)-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

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

1770, 1670, 1635, 1610, 1530, 1495, 1450, 1000, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

2,90 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 4,25 (dd, J = 2 et 6, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ; 4,73 (dd, J = 2 et 14, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,60 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,53 et 6,75 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$) ; 6,88 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$) ; 7,10 (dd, J = 6 et 14, 1H, $=\text{NOCH}=\text{}$)

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]

octène-2, isomère syn est préparé par condensation de l'acide (trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétique, isomère syn (4,6 g) sur l'ester benzhydryle du 7-ADCA (3,8 g) en présence de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide (2,3 g) et 0,05 g de diméthylamino-4 pyridine dans
 5 40 cm³ de chlorure de méthylène entre 5°C et 20°C pendant 4 heures. Après chromatographie sur gel de silice (200 g) avec du chlorure de méthylène on obtient 5 g du produit attendu sous la forme de meringue jaune.


Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 10 3400, 1785, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1040, 1000, 940, 755, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 2,12 (s, 3H, -CH₃) ; 3,22 et 3,49 (2d, J = 18, 2H, -CH₂-) ;
 4,25 (dd, J = 2 et 6, 1H, $\text{-O-C}\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{C} \end{smallmatrix}$) ; 4,76 (dd, J = 2 et 14, 1H, $\text{-O-C}\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{C} \end{smallmatrix}$) ;
 15 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,92 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
 6,83 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,93 (s, 1H, -COOCH₃) ; 7,0 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃)

L'acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétique, forme syn, est préparé selon le brevet belge 869 079.

15 Exemple 10 -

Une solution de 23,5 g de benzhydrioxycarbonyl-2 (diméthyl-amino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E), dans 500 cm³ d'acétate d'éthyle est agitée pendant 90 minutes à 25°C avec 250 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique
 20 est décantée, lavée par 3 fois 250 cm³ d'eau distillée, par 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium et par 250 cm³ de solution demi-saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec sous pression réduite (40 mm de mercure) à 40°C.
 On obtient 21 g de benzhydrioxycarbonyl-2-oxo-8-(oxo-2-éthyl)-3 trityl-
 25 amino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue orangée.




Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

- 2,99 (d, J = 9, 1H, >NH) ; 3,07 et 3,33 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ;
 3,50 (AB, J = 14, 2H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$) ; 4,30 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
 4,75 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,82 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ;
 5 7,20 à 7,60 (massif, 25 H, aromatiques) ; 9,46 (s, 1H, $-\text{CHO}$).

- A une solution de 21,8 g de mélange du benzhydryloxycarbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (40 %) et de son isomère octène-3 (60 %) dans 120 cm³ de N,N-diméthylformamide sec chauffée à 80°C sous azote, on ajoute 10,8 cm³ de t.butoxy-bis-diméthyl-
 10 aminométhane. Après 5 minutes à 80°C, le mélange réactionnel est versé dans 500 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 250 cm³ d'eau distillée, agite, décante la phase organique qui est lavée 3 fois par 250 cm³ d'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite
 15 (40 mm de mercure) à 40°C. L'examen en chromatographie sur couche mince du résidu montrant la présence de produit de départ inchangé, on le redissout dans 100 cm³ de N,N-diméthylformamide sec, porte la solution à 80°C sous azote et maintient 5 minutes à cette température après addition de 6 cm³ de t.butoxy-bis-diméthylamino-2 méthane. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par 500 cm³ d'acétate d'éthyle et traité comme ci-dessus .
 20 On obtient 24 g de meringue orangée constituée principalement de benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E).

Spectre infra-rouge (CHBr_3 , bandes caractéristiques en cm^{-1})

3320, 2800, 1760, 1680, 1610, 1445, 760, 705

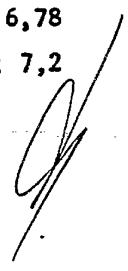
- 25 Spectre de RMN du proton (CDCl_3 , 350 MHz, δ en ppm, J en Hz)
 2,84 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ; 2,95 et 3,12 (2d, J = 16, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ;
 3,36 (d, J = 10, 1H, $-\text{NH}-$) ; 3,98 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,41 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 6,46 et 6,72 (2d, J = 14, $-\text{CH}=\text{CH}-$) ; 6,82 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7,2 à 7,6 (massif, 25 H, aromatiques).
- 

Le mélange de benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 trityl-amino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (40 %) et de son isomère octène-3 (60 %) peut être obtenu de la manière suivante :

On ajoute en 15 minutes une solution de 12,3 g de diphenyl-diazométhane dans 200 cm³ d'acétonitrile à une suspension de 28,8 g de mélange de carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (40 %) et de son isomère octène-3 (60 %) dans 500 cm³ d'acétonitrile puis agite le mélange réactionnel pendant 2 heures à 25°C. Le solvant est évaporé sous pression réduite (40 mm de mercure) à 30°C et le résidu huileux redissous dans 500 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution est lavée successivement par de l'acide chlorhydrique normal (jusqu'à décoloration) puis par 3 fois 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium, 100 cm³ d'eau et 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium puis séchée et concentrée à sec pour donner 35,4 g de mélange du benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (40 %) et de son isomère octène-3 (60 %) sous la forme d'une meringue crème.

Spectre infra-rouge (CHBr₃, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
3340, 1765, 1730, 1620, 1590, 1490, 1445, 745, 700.

Spectre de RMN du proton (CDCl₃, 350 MHz, δ en ppm, J en Hz)
1,73 (s, -CH₃ octène-3) ; 2,04 (s, -CH₃ octène-2) ; 3,05 et 3,30 (2d, AB, J = 18, -SCH₂- octène-2) ; 4,20 (2d, J = 4, H en 6 octène 2 et octène-3) ; 4,60 (2dd, J = 4 et 10, H en 7 octène-2 et octène-3) ; 4,80 (s, H en 2 octène-3) ; 5,75 (s large ; H en 4 octène-2) ; 6,78 (s, -CO₂CH(C₆H₅)₂ octène-3) ; 6,89 (s, -CO₂CH(C₆H₅)₂ octène-2) ; 7,2 à 7,50 (aromatiques).



Le carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (40 %) et son isomère octène-3 (60 %) peuvent être obtenus de la manière suivante :

A une suspension de 42,8 g d' amino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 250 cm³ de N,N-diméthylformamide sec on ajoute 55,6 cm³ de triéthylamine puis après refroidissement à -20°C on ajoute en 2 heures une solution de 55,8 g de chlorotriphénylméthane dans 250 cm³ de chloroforme. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à 25°C puis versé dans 400 cm³ d'acide chlorhydrique normal. Après filtration on sépare la phase organique que l'on concentre de moitié sous pression réduite (40 mm de mercure) à 40°C et reprend par 400 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 400 cm³ d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées 2 fois par 250 cm³ d'acide chlorhydrique normal puis extraites par 4 fois 500 cm³ de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium. Ces phases aqueuses rassemblées sont lavées par 300 cm³ d'acétate d'éthyle puis acidifiées à pH 3 par de l'acide chlorhydrique 12 N est extraites 2 fois par 500 cm³ d'acétate d'éthyle. Les solutions organiques jointes, après lavage par 250 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec sous pression réduite (40 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est concrété par 250 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le solide est essoré, lavé par 100 cm³ d'oxyde d'isopropyle et séché. On obtient 22,2 g de mélange de carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (40 %) et de son isomère octène-3 (60 %) sous la forme d'un solide crème.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques en cm⁻¹ : 3320, 3300, 2400, 1765, 1730, 1625, 1595, 1490, 1450, 750, 710.

Spectre de RMN du proton (CDCl₃, 350 MHz, δ en ppm, J en Hz)
 1,84 (s, -CH₃, octène-3) ; 2,16 (s, -CH₃ octène-2) ; 3,10 et 3,40 (2d, J = 10, -SCH₂- octène-2) ; 4,2 (2d, J = 4, H en 6 octène-2 et octène-3) ; 4,6 (2dd, J = 4 et 10, H en 7 octène-2 et octène-3) ; 4,73 (s, H en 2 octène-3) ; 5,77 (s large, H en 4 octène-3) ; 7,2 à 7,5 (aromatiques)

Exemple 11 -

- A une solution de 5,0 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthyl-amino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, dans 130 cm³ d'acétate d'éthyle on ajoute 90 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange est agité pendant une heure, puis la phase aqueuse est décantée. La phase organique est lavée par deux fois 75 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 75 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa).
- On obtient ainsi 4,7 g de benzhydryloxy-carbonyl-2(oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous forme d'une meringue de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm⁻¹
3410, 2740, 1780, 1720, 1700, 1690, 1600

- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
3,13 et 3,43 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,37 et 3,62 (2d, J = 16, 2H, -CH₂-CHO) ; 3,58 (s, large, 2H, CH₂-C(=O)-N<) ; 4,90 (d, J = 4, 1H, H₆) ; 5,81 (dd, J = 4 et 9, 1H, H₇) ; 6,12 (d, J = 9, 1H, NH) ; 6,78 (s, 1H, -COOCH<) ; 9,47 (s, 1H, -CHO).

- Une solution de 0,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 formylméthyl-3 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 et de 1,0 g de triéthylamine dans 50 cm³ de chlorure de méthylène est agitée pendant 20 minutes. La phase organique est lavée deux fois avec 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N puis avec 50 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium, enfin avec 50 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa). On obtient ainsi 0,5 g de mélange du produit de départ et de benzhydryloxy-carbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-3 qui peut être caractérisé dans le mélange par son spectre RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
4,95 (s, H₂) ; 5,13 (d, J = 4, H₆) ; 5,56 (dd, J = 4 et 9, H₇) ; 4,98 (s, H₄) ; 9,32 (s, CHO)

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E peut être obtenu de la manière suivante :

On dissout 4,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 (préparé selon la demande de brevet néerlandais 7 303 263) dans 44 cm³ de diméthylformamide à 80°C. Une solution de 2,68 g d'éthoxy bis (diméthylamino) méthane dans 2,67 cm³ de diméthylformamide est ajoutée en 30 minutes. Puis la solution est versée dans un mélange de 100 cm³ d'eau, 100 cm³ de glace et 300 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 200 cm³ d'eau puis avec 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et évaporée à sec sous pression réduite (40°C - 20 mm de mercure - 2,7 kPa). On obtient ainsi 5,0 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E sous forme d'une huile brune.

Spectre infra-rouge (CHBr₃) bandes caractéristiques en cm⁻¹ : 3320, 1680, 1755, 1620 et 1540

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 2,72 (s, 6H, -N(CH₃)₂) ; 2,30 et 3,15 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,65 (s, 2H, -CH₂-C-) ; 4,93 (d, J = 4, 1H, H₆) ; 5,34 (dd, J = 4 et 8, 1H, H₇) ; 6,01 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-N) ; 6,11 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-N) ; 6,66 (s, 1H, -CH<(benzhydryle)) ; 7,2 à 7,5 (m, 15H, aromatique) ; 7,56 (d, J = 8, 1H, >NH).

25 Exemple 12 -

A une solution de 1,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, dans 40 cm³ d'acétate d'éthyle on ajoute 28 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 1N et agite l'émulsion ainsi obtenue pendant une heure. La phase aqueuse est décantée, la phase organique est lavée par deux fois 25 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 25 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et évaporée à sec sous pression réduite

(20 mm de mercure, 2,7 kPa). On obtient ainsi 1,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous forme d'une meringue de couleur crème.

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

5 3410, 2740, 1780, 1720, 1700, 1690, 1600, 1590, 1520, 1475, 1455, 1240, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

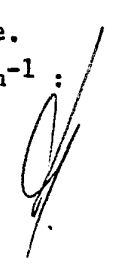
3,27 et 3,57 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 3,50 et 3,72 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}_2\text{CHO}$) ; 4,57 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CO}-$) ; 5,04 (d, J = 5, 1H, H en 6) ;
10 5,96 (dd, J = 5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,88 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2$) ;
9,60 (s, 1H, $-\text{CHO}$).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E peut être obtenu de la manière suivante :

15 A une solution de 21 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 dans 400 cm^3 de diméthylformamide portée à 80°C , on ajoute 7,8 g de bis diméthylaminobutoxyméthane en 30 secondes. La solution devient brun-
verdâtre. Au bout de 5 minutes à 80°C , la solution est versée dans
20 un mélange de 500 cm^3 d'eau, 500 g de glace et 1500 cm^3 d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois par 1000 cm^3 d'eau, puis par 500 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa). Le résidu est dissout dans 75 cm^3 d'acétate
25 d'éthyle, la solution est versée sur 250 cm^3 d'éther éthylique, filtrée ; le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa), le résidu dissout dans 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et la solution versée sur 250 cm^3 d'éther isopropylique. Le précipité formé est filtré puis séché. On obtient ainsi 11 g de benzhydryloxy-carbonyl-2
30 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E sous forme d'un solide jaune.

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

3320, 1765, 1690, 1615, 1540, 1500, 1460, 1240, 760, 705.




Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 2,90 (s, 6H N-CH_3) ; 2,93 et 3,18 (2d, J = 14, 2H, $-\text{S-CH}_2-$) ; 4,62
 (s large, 2H, $-\text{OCH}_2-\text{CO}-$) ; 5,11 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,43 (dd,
 J = 4 et 8, 1H, H en 7) ; 6,42 (d, J = 14, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}<$) ; 6,57
 5 (d, J = 14, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}<$) ; 6,85 (s, 1H, $-\text{COOCH}<$) ; 7,92 (d, J = 8,
 1H, $-\text{CONH}-$).

II - Les exemples de référence ci-après montrent comment les
 produits de l'invention peuvent servir d'intermédiaires pour la préparation
 de céphalosporines de formule générale (XXI).

10 Exemple de référence 1 -

A une solution de 113,7 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxy-
 carbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
 octène-2 (forme E) dans 1 litre de tétrahydrofuranne, on ajoute une solution
 de 50 cm³ d'acide formique dans 500 cm³ d'eau. On agite la solution homogène
 15 à 20°C pendant 20 minutes puis on la concentre au quart de son volume sous
 pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On reprend le concentrat dans
 2 litres d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 500 cm³ d'une solution à 5 %
 de bicarbonate de sodium, 2 fois 500 cm³ d'eau et 2 fois 500 cm³ d'une
 solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre
 20 et évapore à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On
 recueille 112,4 g de produit brut qui sont traités en solution dans 250 cm³
 de pyridine anhydre à 5°C par 57,2 g de chlorure de tosyloxy. Après 30 minutes
 à 5°C et 1 heure à 20°C, on verse la solution dans 1 litre d'un mélange
 eau-glace pilée. On sépare la phase aqueuse et lave l'insoluble par 300 cm³
 25 d'eau distillée. Le produit pâteux est mis en solution dans 200 cm³ d'acétate
 d'éthyle, on lave par 2 fois 750 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, 2 fois 750 cm³
 d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 4 fois 750 cm³ d'eau, sèche
 sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de
 mercure) à 20°C. On obtient 121 g de produit constitué principalement de
 30 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3
 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) sous la
 forme d'une meringue brune brute.



Dans une solution refroidie à -10°C de 180,56 g de produit préparé dans les conditions décrites précédemment, dans 1,4 litre de chlorure de ^{méthylène}, on ajoute goutte à goutte en 2 heures une solution de 55,22 g d'acide m.chloroperbenzoïque à 85 % dans 600 cm³ de chlorure de méthylène.

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

15 Spectre infra-rouge (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})

3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,49 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,44 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,36 et 4,04 (2 d, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,73 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}$) ; 5,81 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,42 (d, J = 7, 1H, $-\text{CH}=\text{CH OSO}_2-$) ; 6,46 (d, J = 7, 1H, $=\text{CH OSO}_2-$) ; 6,89 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 7,77 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosylo).

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


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

Spectre infra-rouge (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})

3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

30 1,48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ; 2,46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,16 et 3,81 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,73 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}$) ; 5,8 (dd, J = 9 et 4,5, 1H, H en 7) ; 6,83 (d, J = 13, 1H, $-\text{CH}=\text{CH OSO}_2-$) ; 6,83 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 7,08 (d, J = 13, 1H, $=\text{CH OSO}_2-$) ; 7,73 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosylo).



- a) On chauffe à 60°C, en agitant sous azote pendant 1 heure, un mélange de 5,44 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z), 40 cm³ de diméthylformamide, 1,88 g de méthyl-1 mercapto-2 tétrazole et 2,8 cm³ de N-éthyl N,N-diisopropylamine. On dilue ensuite le mélange par 250 cm³ d'acétate d'éthyle, lave successivement par 3 fois 100 cm³ d'eau, 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, 2 fois 100 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. Le résidu est fixé sur 20 g de gel de silice et chargé sur une colonne de 80 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) (diamètre de la colonne : 3 cm, hauteur : 12 cm). On élue successivement par 250 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10 (en volumes), 500 cm³ de mélange 80-20 (en volumes), 1000 cm³ de mélange 70-30 (en volumes), 2000 cm³ de mélange 60-40 (en volumes) et 2000 cm³ de mélange 40-60 (en volumes) en recueillant des fractions de 125 cm³. On recueille et concentre à sec les fractions 34 à 45 et obtient 3,44 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z) sous la forme d'une meringue brun clair.
- 20 Spectre infra-rouge (CHBr₃) bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3410, 1800, 1720, 1500, 1370, 1230, 1045, 755, 740
Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3,81 (s, 3H, >NCH₃); 3,38 et 4,03 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂); 4,58 (d, J = 4,5, 1H, H en 6); 5,75 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 5,85 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, H en 7); 6,70 (d, J = 9,5, 1H, -CH=CH-S-); 6,79 (d, J = 9,5, 1H, =CHS-); 6,98 (s, 1H, -COOCH-).

On agite pendant 16 heures à 25°C un mélange de 3,11 g de benzhydryl-oxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z), 50 cm³ d'acétonitrile et 1,9 g d'acide p.toluènesulfonique monohydraté. On concentre ensuite le


5 mélange sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et agite le résidu en présence de 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 100 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium. On décante, lave par 50 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 50 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression

10 réduite (20 mm de mercure à 20°C). On obtient ainsi 1,55 g d'amino-7 benzhydryl-oxycarbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z) sous la forme d'une meringue brune brute.

Rf = 0,21 chromatoplaque de silicagel, solvant : dichloroéthane-
15 méthanol 85-15 (en volumes).

A une solution refroidie à 4°C de 2,89 g d'acide syn-méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 0,71 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 40 minutes à 4°C puis 30 minutes à 20°C et filtre la solution.

20 A cette solution filtrée refroidie à -30°C, on ajoute une solution de 1,55 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2



vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z) dans 13 cm³ de chlorure de méthylène additionnée de 0,46 cm³ de triéthylamine. On enlève le bain réfrigérant et agite pendant 1 heure 50 minutes à 20°C. On concentre ensuite le mélange sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et reprend le résidu dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave cette phase organique par 3 fois 50 cm³ d'eau, 50 cm³ d'acide chlorhydrique 0,05 N, 50 cm³ d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 50 cm³ d'eau demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On redissout le concentrat dans 25 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 10-90 (en volumes) et chromatographie la solution sur une colonne de 300 g de gel de silice Merck (0,04-0,06 mm) (diamètre de la colonne : 5 cm, hauteur : 33 cm). On élue par 3 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 10-90 (en volumes) sous une pression d'azote de 0,4 bar en recueillant des fractions de 110 cm³. Après concentration à sec des fractions 9 à 17 et séchage, on obtient 0,98 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme Z) sous la forme d'une meringue jaune.

20 Spectre infra-rouge (CHBr₃) bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3380, 1805, 1725, 1680, 1515, 1050, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
3,81 (s, 3H, NCH₃) ; 3,89 et 4,01 (2 d, J = 19, 2H, -S-CH₂) ; 4,10 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,66 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,24 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ;
25 6,72 et 6,76 (2 d, J = 10, 2H, -CH=CH-) ; 6,98 (s, 1H, -COOCH-) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,07 (s, 1H, (C₆H₅)₃C-NH-).

A une solution refroidie à -10°C de 0,93 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo
30 [4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme Z) dans 10 cm³ de chlorure de méthylène et 0,39 cm³ de diméthylacétamide, on ajoute 0,17 cm³ de trichlorure de phosphore et agite pendant 45 minutes à la même température. On dilue le mélange par 200 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 50 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée de
35 chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. Le résidu est fixé sur 5 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) et la poudre est chargée sur une colonne de 15 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) (diamètre : 2 cm, hauteur : 8 cm). On

élue successivement par 100 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 75-25 (en volumes), 250 cm³ de mélange 50-50 (en volumes) et 250 cm³ du mélange 25-75 (en volumes) en recueillant des fractions de 60 cm³. On concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 25°C les fractions 3 à 7 et obtient

5 0,74 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme Z) sous la forme d'une meringue jaune.

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

10 3400, 1790, 1725, 1685, 1515, 1370, 1050, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

3,56 et 3,69 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH₂) ; 3,81 (s, 3H, NCH₃) ; 4,09 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,13 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,99 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 6,76 (AB, J = 11, 2H, -CH=CH S) ; 6,9 (d, J = 10, 1H, -CONH) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH) ; 7,01 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-).

On dissout 0,67 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme Z) dans 3,6 cm³ d'acide trifluoroacétique et 0,07 cm³ d'anisole. Le

20 mélange est agité pendant 1 heure à 5°C puis 30 minutes à 20°C et concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. Le résidu est redissous dans 2 cm³ d'acide trifluoroacétique et la solution est versée sous agitation dans 10 cm³ d'éther éthylique. Après filtration et séchage, on obtient 0,33 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2

25 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme Z) sous forme de trifluoroacétate.

R_f = 0,50, [chromatoplaque de silicagel, solvant : acétate d'éthyle, acétone, acide acétique, eau 50-20-10-10 (en volumes)].


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

30 3300, 1785, 1675, 1180, 1140, 1050

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

3,8 et 3,85 (AB, J = 17,5, 2H, -SCH₂) ; 3,93 (s, 3H, NCH₃) ; 4,0 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,26 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,85 (dd, J = 4 et 10, H en 7) ; 6,75 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S) ; 6,87 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,91 (d, J = 11, 1H, =CH-S) ;

35 9,34 (d, J = 10, 1H, -CONH).



b) On chauffe à 60°C, en agitant et sous azote, pendant 1 heure 1/2 un mélange de 40,73 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E), 300 cm³ de diméthylformamide, 13,94 g de méthyl-1 mercapto-5

5 tétrazole et 20,9 cm³ de N-éthyl N,N-diisopropylamine. On dilue ensuite le mélange par 2 litres d'acétate d'éthyle, lave successivement par 3 fois 1 litre d'eau puis par 1 litre d'acide chlorhydrique 0,1 N, 1 litre d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 1 litre d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre

10 à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On recueille 35,7 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'une meringue brune.

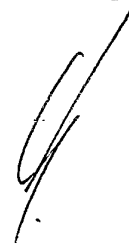
Spectre infra-rouge (CHBr₃) bandes caractéristiques (cm⁻¹)

15 3410, 1800, 1715, 1505, 1370, 1050, 945, 760, 745

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C) ; 3,32 et 4,15 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH₂) ; 3,94 (s, 3H, NCH₃) ; 4,56 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,72 (d, J = 10, 1H, -CONH) ; 5,83 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH) ; 7,05 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-) ;

20 7,58 (d, J = 16, 1H, =CHS).



On agite pendant 16 heures à 25°C un mélange de 34,87 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E), 560 cm³ d'acétonitrile et 21,31 g d'acide p.toluènesulfonique monohydraté. On concentre ensuite le mélange à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) et reprend le résidu dans 1 litre d'acétate d'éthyle. On neutralise par agitation avec 500 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium, décante, lave par 3 fois 500 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On obtient 19,59 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'une meringue brune brute.

Rf = 0,27 ; [chromatoplaque de silicagel, solvant : dichloroéthane-méthanol 85-15 (en volumes)].

15 α) A une solution refroidie à 4°C de 36,99 g d'acide syn-méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 135 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 8,90 g de dicyclohexylcarbodiimide. Après 40 minutes d'agitation à 4°C et 30 minutes à 20°C, la solution est filtrée.

A cette solution filtrée, refroidie à -30°C, on ajoute sous agitation une solution de 19,59 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) dans 165 cm³ de chlorure de méthylène, additionnée de 5,8 cm³ de triéthylamine. On enlève le bain réfrigérant et poursuit l'agitation pendant 1 heure 1/2. On concentre ensuite le mélange à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure), reprend le résidu dans 1 litre d'acétate d'éthyle, lave successivement par 2 fois 500 cm³ d'eau, 500 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, 2 fois 250 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium, puis 2 fois 500 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On fixe le résidu sur 100 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) et

charge la poudre obtenue sur une colonne de 700 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) (diamètre de la colonne : 6 cm, hauteur : 61 cm). On élue successivement par 1,5 litre d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (en volumes), 1,5 litre d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 70-30 (en volumes), 3 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 60-40 (en volumes), 3 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes), 6 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 40-60 (en volumes) et 7,5 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 30-70 (en volumes) en recueillant des fractions de 600 cm³. Après évaporation à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) des fractions 27 à 37 et séchage, on obtient 15,52 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E).

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

3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1210, 1050, 945, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

3,28 et 4,06 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH₂) ; 3,91 (s, 3H, NCH₃) ; 4,06 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,60 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,14 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 6,71 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,94 (s, 1H, -COOCH) ; 6,99 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-) ; 7,56 (d, J = 16, 1H, =CH-).

A une solution refroidie à -10°C de 15,17 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) dans 160 cm³ de chlorure de méthylène et 6,4 cm³ de diméthylacétamide, on ajoute 2,8 cm³ de trichlorure de phosphore et agite pendant 1 heure à la même température. On concentre le mélange à 20 cm³ environ (à 20°C sous 25 mm de mercure), dilue par 1 litre d'acétate d'éthyle et lave successivement par 2 fois 500 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 500 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium et filtration, on concentre à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est fixé sur 50 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm), la poudre obtenue est chargée sur une colonne de 250 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) (diamètre : 6 cm, hauteur : 37 cm). On élue successivement par 1 litre d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 75-25 (en volumes), 2 litres d'un mélange 50-50 (en volumes) et 2 litres d'un mélange 25-75 (en volumes) en recueillant des fractions de

600 cm³. Après évaporation à 25°C, sous pression réduite (20 mm de mercure) des fractions 4 à 6, on recueille 9,8 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) sous la forme d'une meringue jaune.

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

3390, 1785, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1040, 940, 760, 735

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

3,60 et 3,70 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂) ; 3,95 (s, 3H, >NCH₃) ; 4,10 (s, 3, -OCH₃) ;
 10 5,10 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,95 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,95 (s, 1H, -COOCH₃) ; 7,02 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ;
 7,04 (d, J = 10, 1H, -CONH-) ; 7,05 (s, 1H, -NH-) ; 7,37 (d, J = 16, =CHS-).

On dissout 9,32 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) dans 50 cm³ d'acide trifluoroacétique et 1 cm³ d'anisole. On agite pendant 1 heure à 4°C et 30 minutes à 20°C puis concentre à 20°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure). On reprend le concentrat par 2 fois 200 cm³ d'acétate d'éthyle en évaporant à chaque fois à 20°C sous pression réduite (20 mm de
 20 mercure). Le résidu est trituré dans 100 cm³ d'éther diéthylique. Après filtration et séchage on obtient 4,87 g d'un solide de couleur crème contenant 80 % de produit attendu et 20 % de produit N-tritylé (d'après la RMN).

On dissout le solide précédent dans 35 cm³ d'acide trifluoroacétique et verse la solution obtenue, sous agitation, dans 175 cm³ d'éther
 25 diéthylique. Après filtration et séchage, on obtient 4,57 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) sous forme de trifluoroacétate.


R_f = 0,49 ; [chromatoplaque de silicagel, solvant : acétate d'éthyle, acétone, acide acétique, eau 50-20-10-10 (en volumes)]
 30

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

3320, 1780, 1675, 1200, 1140, 1040, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

3,66 et 3,86 (2 d, J = 17, 2H, -SCH₂) ; 3,90 (s, 3H, >NCH₃) ; 4,0 (s, 3H, -OCH₃) ;
 35 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,83 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,0 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,1 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ;
 9,7 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

- 3) A une solution de 4,4 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2
 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo
 [4.2.0] octène-2, forme E, dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute
 6,2 g d'acide (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2 acétique,
 5 isomère syn, on refroidit à 4°C et, sous agitation, on introduit successi-
 vement 0,1 g de diméthylamino-4 pyridine et 1,89 g de dicyclohexylcarbodi-
 imide. On enlève le bain réfrigérant et agite pendant 1 heure 1/2
 à 20°C. On filtre et concentre le filtrat à 20°C sous pression réduite
 (20 mm de mercure), reprend le résidu dans 500 cm³ d'acétate d'éthyle, lave
 10 par 250 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, par 2 fois 100 cm³ d'une solution à
 2 % de bicarbonate de sodium, 2 fois 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'eau saturée
 de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec à 20°C
 sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est fixé sur 20 g de gel
 de silice Merck (0,05 - 0,2 mm) et la poudre est placée sur une colonne de
 15 70 g de gel de silice (diamètre de la colonne : 2,6 cm, hauteur : 30 cm)
 préparée avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (en volumes) ; on
 élue successivement par 500 cm³ du mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20
 (en volumes), 1000 cm³ du mélange 70-30 et 1200 cm³ du mélange 60-40, en
 recueillant des fractions de 60 cm³.
 20 Les fractions 33 à 42 sont évaporées à sec sous pression réduite
 (20 mm de mercure à 20°C) ; on obtient 2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2
 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 [(tritylamino-2
 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
 octène-2 (isomère syn, forme E) sous forme d'une poudre de couleur crème.
- 

Spectre infra-rouge (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})

3390, 1800, 1720, 1680, 1655, 1525, 1490, 1450, 750, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

3,72 et 3 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 3,96 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$) ; 4,44 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,35 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,40 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}$) ; 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 7,60 (d, J = 16, 1H, $-\text{CHS}$).

A une solution refroidie à -10°C de 2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) dans 17 cm^3 de chlorure de méthylène et 0,64 cm^3 de diméthylacétamide, on ajoute sous agitation 0,302 cm^3 de trichlorure de phosphore. Après 10 minutes à la même température, on dilue par 500 cm^3 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 100 cm^3 d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est repris dans 10 cm^3 de chlorure de méthylène et la solution est chromatographiée sur une colonne de 150 g de gel de silice (0,04 - 0,06 mm) (diamètre de la colonne : 4 cm, hauteur : 20 cm) préparée avec un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 65-35 (en volumes). On élue par 2 litres du même mélange sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 120 cm^3 .


Les fractions 6 à 21 sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C ; on obtient 0,85 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, (isomère syn, forme E) sous la forme d'une poudre de couleur crème.

Spectre infra-rouge (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})

3400, 1790, 1715, 1690, 1510, 1490, 1450, 950, 750, 710

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

3,43 et 3,50 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 3,94 (s, 3H, $-\text{NCH}_3$) ; 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,10 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,41 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,71 (s, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$) ; 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 6,97 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}$).



On traite une solution de 0,85 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazol-yl-4)-2 trityloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, (isomère syn, forme E) dans 10 cm³ de tétrahydrofurane par 10 cm³ d'acide formique aqueux à 50 % en volumes, pendant 30 minutes à 50°C. On concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C, reprend le résidu dans 20 cm³ d'éthanol à 60°C, laisse refroidir, isole les cristaux apparus sur filtre, lave par 2 fois 10 cm³ d'éther diéthylique et sèche. On obtient 0,24 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 hydroxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) sous la forme d'une poudre jaune.

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

3440, 3360, 3200, 1785, 1720, 1680, 1610, 1405

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

15 3,65 et 3,91 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂) ; 4,97 (s, 3H, NCH₃) ; 5,25 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,90 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,76 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,96 (d, J = 14, 1H, -CH = CHS) ; 7,07 (d, J = 14, 1H, =CHS) ; 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH).

c) On agite à 20°C pendant 16 heures une solution de 4,06 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 2) dans 150 cm³ d'acétonitrile avec 2,28 g d'acide p. toluènesulfonique monohydraté.

On concentre sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C jusqu'à un volume de 10 cm³, dilue par 150 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 100 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium puis 2 fois 150 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On recueille 3,5 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) sous la forme d'un solide brun brut.

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

3430, 3360, 1780, 1725, 1370, 1180, 1170, 1070, 745, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

2,43 (s, 3H, -CH₃) ; 3,12 et 3,75 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,36 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,74 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 6,87 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-OSO₂-) ; 6,90 (s, 1H, COOCH₃) ; 6,99 (d, J = 12, 1H, =CH-OSO₂-) ; 7,40 et 7,71 (2 d, J = 9, -C₆H₄-).

A une solution refroidie à +4°C de 7,97 g d'acide syn- méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation 1,85 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 40 minutes à +4°C puis 30 minutes à 20°C et filtre la solution.

- 5 A la solution filtrée, refroidie à -30°C, on ajoute rapidement une solution de 3,47 g d'acide syn- méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation 1,85 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 40 minutes à +4°C puis 30 minutes à 20°C et filtre la solution.
- 10 A la solution filtrée, refroidie à -30°C, on ajoute rapidement une solution de 3,47 g d'acide syn- méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation 1,85 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 40 minutes à +4°C puis 30 minutes à 20°C et filtre la solution.
- 15 A la solution filtrée, refroidie à -30°C, on ajoute rapidement une solution de 3,47 g d'acide syn- méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation 1,85 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 40 minutes à +4°C puis 30 minutes à 20°C et filtre la solution.
- 20 A la solution filtrée, refroidie à -30°C, on ajoute rapidement une solution de 3,47 g d'acide syn- méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation 1,85 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 40 minutes à +4°C puis 30 minutes à 20°C et filtre la solution.
- 25 A la solution filtrée, refroidie à -30°C, on ajoute rapidement une solution de 3,47 g d'acide syn- méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation 1,85 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 40 minutes à +4°C puis 30 minutes à 20°C et filtre la solution.

- 30 En opérant une seconde chromatographie identique à la précédente, on sépare dans les fractions 12 à 16, 1,21 g d'isomère Z et dans les fractions 22 à 40, 1,49 g d'isomère E ; les fractions 17 à 21 contiennent 0,8 g du mélange E et Z.

Isomère Z :

Spectre infra-rouge (CHBr₃) bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3380, 1800, 1720, 1680, 1510, 1375, 1190, 1175, 1045, 1000, 735

- 35 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
2,03 (s, 3H, -C₆H₄-CH₃) ; 3,36 et 4,07 (2 d, J = 19, 2H, -SCH₂-) ; 4,09 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,52 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,16 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,43 (AB, J = 8, 2H, -CH=CH-) ; 6,86 (s, 1H, -CHOCO-) ; 6,71 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,75 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosyle).

Isomère E :

Spectre infra-rouge (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})

3380, 1800, 1725, 1685, 1515, 1380, 1190, 1180, 1070, 1050, 755, 735

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

5 2,45 (s, 3H, $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$) ; 3,19 et 3,77 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 4,6 (d, J = 4, 1H en 6) ; 6,18 (dd, J = 4 et 9, 1H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,93 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$) ; 7,11 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$) ; 6,90 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$) ; 7,73 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosylo).

3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) sont dissous dans 30 cm³ de chlorure de méthylène ; on ajoute 1,2 cm³ de N,N diméthylacétamide. La solution est placée sous atmosphère d'azote sec, refroidie à -10°C et traitée par 0,9 g de trichlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est agité pendant 15 90 minutes à température comprise entre -10 et -5°C puis dilué par 250 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 150 cm³ de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et deux fois par 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, la solution organique est concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20 30°C ; le résidu est repris dans 20 cm³ de chlorure de méthylène et la solution est chromatographiée sur une colonne (hauteur : 25 cm, diamètre : 5 cm) contenant 240 g de silice (0,04-0,063 mm). On élue avec 2 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 60-40 (en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 8 à 13 sont concentrées à sec sous pression réduite 25 (20 mm de mercure) à 30°C. On obtient 1,7 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E).

Rf = 0,52 ; chromatoplaque de gel de silice ; éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes).

30 Spectre infra-rouge (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})

3400, 1790, 1725, 1685, 1520, 1375, 1190, 1180, 1075, 1050, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

2,42 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ tosylo) ; 3,33 et 3,42 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 5,03 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,87 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 35 6,71 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,87 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) ; 6,87 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2-$) ; 7,0 (s large, 1H, NH-thiazole) ; 7,78 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}_2$).

α) On porte à 60°C sous azote un mélange de 0,57 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 3),
 5 15 cm³ de diméthylformamide et 0,17 g d'(hydroxy-2 éthyl)-1 mercapto-5 tétrazole. On ajoute goutte à goutte à ce mélange, sous agitation, en 15 minutes une solution de 0,1 cm³ de N-éthyl N,N-diisopropylamine dans 5 cm³ de diméthylformamide. Après 3 heures 1/2 à 60°C, on dilue le mélange par 100 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 5 fois 50 cm³ d'eau distillée, sèche sur
 10 sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On dissout le résidu dans 5 cm³ de chlorure de méthylène et chromatographie la solution sur une colonne de 80 g de gel de silice Merck (0,04-0,06 mm) (diamètre de la colonne : 2 cm, hauteur : 15 cm). On élue par 300 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 25-75 (en volumes) sous
 15 une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 60 cm³.

On recueille, dans la fraction 1, 0,06 g de produit de départ. Les fractions 2 à 4 sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure à 20°C) et on obtient 0,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(hydroxy-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2
 20 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E).

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

3400, 1785, 1720, 1580, 1525, 1370, 1210, 1035, 940, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

3,57 et 3,67 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-); 4,07 (s, 3H, -OCH₃); 4,1 et 4,35 (2 t, 4H, -CH₂CH₂O-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,94 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7);
 25 6,74 (s, 1H, H en 5 du thiazole); 6,95 (s, 1H, -COOCH₃); 6,97 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-); 7,00 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

On dissout 0,39 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(hydroxy-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2
 30 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E)

dans 7 cm³ d'acide formique, dilué par 4 cm³ d'eau et chauffe pendant 30 minutes à 50°C. On laisse refroidir, filtre et concentre à sec sous pression réduite (0,05 mm de mercure) à 20°C. Le résidu est trituré dans 10 cm³ d'oxyde de diisopropyle, on recueille après filtration et séchage 0,2 g de solvate
 35 avec l'acide formique de 1[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(hydroxy-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) sous la forme d'un solide jaune pâle.

On traite à reflux, par 50 cm³ d'éthanol, 0,9 g du produit précédent (à l'état de solvate), élimine par filtration un léger insoluble, laisse refroidir pendant 2 heures à 20°C et 2 heures à 4°C et filtre. On obtient 0,41 g du produit précédent sous la forme de son sel interne.

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

3350, 1770, 1720, 1675, 1530, 1390, 1040, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

3,63 et 3,87 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-); 3,77 et 4,41 (2 t, 4H, -CH₂CH₂O-);
3,84 (s, 3H, -OCH₃); 5,19 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,89 (dd, J = 4 et 9, 1H,
10 H en 7); 6,73 (s, 1H, H en 5 du thiazole); 6,94 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-);
7,25 (d, J = 16, 1H, -CHS-); 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

β) 1,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2

thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1
bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) sont dissous dans un mélange
15 de 30 cm³ d'acide formique et 10 cm³ d'eau distillée. La solution est chauffée
à 50°C pendant 30 minutes. Après refroidissement on filtre le précipité et
concentre le filtrat à sec sous pression réduite (10 mm de mercure) à 30°C.
Le résidu est trituré avec 50 cm³ d'éther diéthylique. Le produit solidifié
est filtré, lavé deux fois par 25 cm³ d'éther diéthylique puis séché sous
20 pression réduite (5 mm de mercure) à 25°C. On obtient 0,75 g d'[(amino-2
thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 (tosyloxy-2
vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) à l'état
de solvate avec l'acide formique.

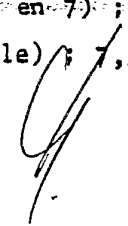
Rf = 0,57 ; chromatoplaque de gel de silice ; éluant : mélange
25 d'acétate d'éthyle-acétone-eau-acide acétique 50-20-10-10 (en volumes).

Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques (cm⁻¹)

3400, 3340, 3000, 2820, 2200, 1775, 1720, 1670, 1630, 1370, 1190, 1165, 1070

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

2,42 (s, 3H, -CH₃ tosylé); 3,55 et 3,78 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂-); 3,83 (s, 3H,
30 -OCH₃); 5,14 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,75 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7);
6,65 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-OSO₂-); 6,73 (s, 1H, H en 5 du thiazole); 7,18
(s large, -NH₃⁺); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).



Une solution de 0,1 g de solvate avec l'acide formique de
 5 1'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8
 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E)
 et de 0,02 g de thiophénol dans 1 cm³ de N,N-diméthylformamide anhydre est
 refroidie à 0°C. On ajoute goutte à goutte une solution de 0,069 g de
 N,N-diisopropyl N-éthylamine dans 3 cm³ de N,N diméthylformamide. Le mélange
 10 réactionnel est réchauffé et agité pendant 1 heure à 25°C. L'évaporation du
 solvant sous pression réduite (10 mm de mercure) à 30°C donne 0,19 g de résidu
 dont l'examen chromatographique [chromatoplaque de gel de silice ;
 éluant : mélange acétate d'éthyle-acétone-eau-acide acétique 50-20-10-10
 (en volumes)] montre la formation de 1'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxy-
 15 imino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 (phénylthio-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1
 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn forme E) : R_f = 0,62.

d) On agite à 20°C sous azote pendant 17 heures un mélange de 13,58 g
 de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2
 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z),
 20 40 cm³ de diméthylformamide, 0,13 cm³ de triméthylchlorosilane, 2,91 g de
 méthyl-2 mercapto-5 thiadiazol-1,3,4 et 3,85 cm³ de N-éthyl N,N-diisopropyl-
 amine. On dilue le mélange par 500 cm³ d'acétate d'éthyle, lave successivement
 par 4 fois 250 cm³ d'eau, 250 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, 2 fois 250 cm³
 d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium, 500 cm³ d'eau et 2 fois
 25 250 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium,
 filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C.
 Le résidu est fixé sur 50 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) et la poudre
 est chargée sur une colonne de 200 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm)
 (diamètre de la colonne : 4 cm, hauteur : 47 cm). On élue par des mélanges
 30 cyclohexane-acétate d'éthyle : 500 cm³ [80-20 (en volumes)], 2000 cm³ [60-40
 (en volumes)] et 8000 cm³ [40-60 (en volumes)] en recueillant des fractions
 de 125 cm³. Les fractions 38 à 80 sont recueillies et concentrées à sec à
 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On recueille 7,91 g de
 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4
 35 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
 (mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue brun clair.

Spectre infra-rouge (CHBr₃) bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3420, 1805, 1720, 1505, 1370, 1050, 940, 760, 745


Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz.

forme E : 1,5 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ; 2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,30 et 4,15 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$) ; 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,7 à 5,9 (mt, 2H, $-\text{CONH}$ et H en 7) ; 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 7,15 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}$) ; 7,53 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}$).

forme Z : 1,5 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ; 2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,45 et 4,11 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$) ; 4,55 (d, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,7 à 5,9 (mt, 2H, $-\text{CONH}$ et H en 7) ; 6,78 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}$) ; 6,88 (d, J = 10, 1H, $=\text{CHS}$) ; 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}$).

- 10 On agite pendant 16 heures à 20°C un mélange de 7,67 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z), 120 cm³ d'acétonitrile et 4,57 g d'acide p.toluènesulfonique monohydrate. On dilue le mélange par 300 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 200 cm³
- 15 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 3 fois 200 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On obtient ainsi 4,32 g d' amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
- 20 sous la forme d'une meringue brune brute.

Rf = 0,17 ; [chromatoplaque de silicagel, éluant : dichloro-éthane-méthanol 85-15 (en volumes)].



A une solution refroidie à 5°C de 7,81 g d'acide syn-méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 30 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 1,90 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 40 minutes à 5°C puis 30 minutes à 20°C et filtre la solution.

5 A cette solution refroidie à -30°C, on ajoute une solution de 4,32 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) dans 25 cm³ de chlorure de méthylène, additionnée de 1,25 cm³ de triéthylamine. On enlève le bain réfrigérant et agite
10 pendant 1 heure 50 minutes à 20°C. On concentre ensuite le mélange sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C, reprend le résidu dans 300 cm³ d'acétate d'éthyle, lave successivement par 3 fois 100 cm³ d'eau, 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, 100 cm³ d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm³ d'eau demi-saturée de chlorure de sodium, sèche
15 sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. Le résidu est fixé sur 30 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) et la poudre est chargée sur une colonne de 130 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) (diamètre de la colonne : 3 cm, hauteur : 54 cm). On élue successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle :
20 500 cm³ [80-20 (en volumes)], 1000 cm³ [60-40 (en volumes)], 2000 cm³ [40-60 (en volumes)] et 3000 cm³ [20-80 (en volumes)] en recueillant des fractions de 125 cm³. Après évaporation des fractions 32 à 49 sous pression réduite (20 mm de mercure à 20°C), on obtient 3,2 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thia-
25 diazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue brun clair.

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

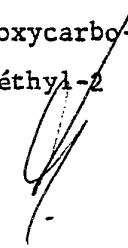
3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1050, 940, 755, 740

30 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

On observe les principaux signaux suivants :

2,74 et 2,75 (2 s, total 3H, -CH₃) ; 4,09 (s, 3H, =NOCH₃) ; 6,73 (s, 1H, H en 5 du thiazole).

A une solution refroidie à -10°C de 2,99 g de benzhydryloxycarbo-
35 nyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2



- thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) dans 30 cm³ de chlorure de méthylène et 1,25 cm³ de diméthylacétamide, on ajoute 0,54 cm³ de trichlorure de phosphore et agite pendant 30 minutes à cette température.
- 5 On dilue par 500 cm³ d'acétate d'éthyle, lave successivement par 2 fois 100 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 200 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. Le résidu est fixé sur 10 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) et la poudre
- 10 est chargée sur une colonne de 50 g de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) (diamètre de la colonne : 3 cm, hauteur : 23 cm). On élue successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle : 500 cm³ [75-25 (en volumes)], 750 cm³ [50-50 (en volumes)], 1000 cm³ [25-75 (en volumes)], en recueillant des fractions de 125 cm³. Les fractions 9 à 14 sont concentrées à sec sous
- 15 pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C, on obtient 1,55 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue jaune.
- 20 Spectre infra-rouge (CHBr₃) bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3400, 1790, 1720, 1685, 1515, 1370, 1045, 755, 740
- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
On observe les principaux signaux suivants :
2,77 (s, 3H, -CH₃) ; 4,09 (s, 3H, =NOCH₃) ; 6,77 (s, 1H, H en 5 du thiazole).
- 25 On dissout 1,47 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) dans 8 cm³ d'acide trifluoroacétique et 0,15 cm³ d'anisole. Le mélange est agité pendant 1 heure à +5°C et 30 minutes
- 30 à 20°C, puis versé sous agitation dans 35 cm³ d'éther diéthylique. On filtre, sèche et obtient 1 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) sous forme de trifluoroacétate.
- 35 R_f = 0,50 ; [chromatoplaque de silicagel, solvant : acétate d'éthyle, acétone, acide acétique, eau 50-20-10-10 (en volumes)].
- Spectre infra-rouge (KBr) bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3380, 3300, 1780, 1675, 1200, 1140, 1050, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

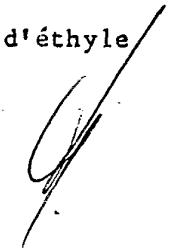
forme E : 2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,69 et 3,83 (2 d, J = 17, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,91 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 5,23 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,82 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 6,85 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,16 et 7,32 (2 d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$) ; 9,75 (d, J = 10, 1H, $-\text{CONH}-$)

forme Z : 3,88 et 3,92 (2 d, J = 17, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 6,91 (AB-limite, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-$)

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthyl-amino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) peut être obtenu en opérant de la manière suivante :

- 10 On dissout 90,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 400 cm³ de N,N diméthylformamide anhydre. La solution obtenue est chauffée à 80°C sous atmosphère d'azote. On ajoute alors rapidement une solution de 36,1 g de bis-diméthyl-amino t.butoxyméthane dans 60 cm³ de N,N diméthylformamide anhydre préchauffée
- 15 à 80°C. Le mélange réactionnel est maintenu à 80°C pendant 5 minutes puis versé dans 3 litres d'acétate d'éthyle. Après addition de 1 litre d'eau distillée, la phase organique est décantée, lavée par 4 fois 1 litre d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium et filtrée en présence de noir-décolorant. On concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C et obtient 101 g
- 20 du benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'une meringue orangée.

R_f = 0,29 ; chromatoplaque silicagel [cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes)].



Exemple de référence 2

- A une solution de 2,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 isomère syn dans 50 cm³ de diméthylformamide portée à 80°C, on

5 ajoute 0,91 g de bis(diméthylamino)éthoxyméthane. La solution devient brun-vert. On laisse pendant 20 minutes à 80°C, puis refroidit rapidement et verse cette solution dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle et lave par trois fois 80 cm³ d'eau et une fois par 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. La

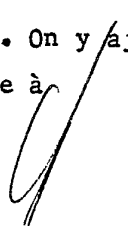
10 phase acétate d'éthyle contient en solution le produit intermédiaire benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, (décrit à l'exemple 22) utilisable directement pour l'étape suivante. Cette solution est agitée à 20°C pendant une heure en présence de 37,5 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. On élimine la phase aqueuse, lave la phase organique par 20 cm³ d'une

15 solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée en présence de noir décolorant puis concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est dissous dans 10 cm³ de pyridine anhydre. A la solution refroidie à 5°C par un bain de glace, on

20 ajoute 0,87 g de chlorure de tosylo^{et},/laisse le mélange réactionnel revenir à 20°C. Au bout d'une heure 1/2, le mélange est versé sur 200 cm³ d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé deux fois par 20 cm³ d'eau, puis dissous dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Cette solution est lavée par 20 cm³ d'une

25 solution saturée de bicarbonate de sodium, 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée en présence de noir décolorant et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 40°C. Le résidu qui contient le benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z)

30 est dissous dans 13 cm³ de chlorure de méthylène et la solution obtenue refroidie à -10°C dans un bain de glace-méthanol. On y ajoute en 15 minutes une solution de 0,226 g d'acide m.chloroperbenzoïque à



85 % dans 10 cm³ de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel est laissé pendant 20 minutes entre -10 et +5°C, puis lavé deux fois par 20 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré en présence de noir décolorant et concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 40°C.

Le résidu est chromatographié sur une colonne (diamètre : 1,7 cm, hauteur : 21 cm) contenant 20 g de gel de silice. On élue avec des mélanges acétate d'éthyle/cyclohexane : 120 ; 240 ; 200 ; 120 cm³ [respectivement 20-80 ; 30-70 ; 40-60 ; 60-40 (en volumes)] en recueillant des fractions d'éluat de 20 cm³. On évapore les fractions 17 à 34 et isole 0,88 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z).

a) On chauffe à 40°C pendant 5 heures dans un autoclave un mélange de 8,03 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z), 80 cm³ de diméthylformamide, 1,59 g de méthylmercaptopan et 1,53 cm³ de N-éthyl N,N-diisopropylamine. On dilue le mélange par 500 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 3 fois 250 cm³ d'eau, 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, 100 cm³ d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 200 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C.

On dissout le résidu dans 100 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes) et chromatographie la solution sur une colonne de 300 g de gel de silice Merck (0,04-0,06 mm) (diamètre de la colonne : 6 cm, hauteur : 36 cm). On élue par 8 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 125 cm³. Les fractions 25 à 57 sont recueillies et évaporées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On recueille 3,7 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 (méthylthio-2 vinyl)-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue de couleur crème.

35. Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3380, 1800, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1045, 835, 750, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz) :
 2,17 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ forme E) ; 2,35 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ forme Z) ; 3,23 et 3,98 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$ forme E) ; 3,44 et 4,3 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$ forme Z) ; 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 4,58 (d, J = 9, 1H, H en 6) ; 6,12 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,17 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, forme Z) ; 6,65 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, forme E) ; 6,88 (d, J = 10, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, forme Z) ; 7,15 (d, J = 15, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_3$, forme E) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,98 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$) ; 7,07 (s large, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$).

On traite à -10°C pendant 30 minutes une solution de 2,30 g de
 10 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2
 acétamido]-7 (méthylthio-2 vinyl)-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
 octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z), dans 25 cm³ de chlorure
 de méthylène et 1,04 cm³ de diméthylacétamide par 0,46 cm³ de trichlorure de
 phosphore. On dilue le mélange par 500 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois
 15 100 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm³ d'une
 solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium,
 filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C .

Le résidu est dissous dans 10 cm³ de chlorure de méthylène et la
 solution est chromatographiée sur une colonne de 150 g de gel de silice Merck
 20 (0,04-0,06 mm) (diamètre de la colonne : 4 cm, hauteur : 20 cm). On élue par
 2 litres d'un mélange cyclohexane- acétate d'éthyle 60-40 (en volumes) sous
 une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 125 cm³. Les fractions
 4 à 8 sont concentrées sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C , on
 recueille 1,32 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2
 25 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 (méthylthio-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1
 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) sous la forme
 d'une meringue de couleur crème.

Spectre infra-rouge (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})
 3390, 1780, 1715, 1680, 1515, 1370, 1200, 1050, 1035, 750, 740

30 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz) :
 2,18 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ forme E) ; 2,31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ forme Z) ; 3,44 (AB, J = 18,
 2H, $-\text{SCH}_2$ forme E) ; 3,80 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$ forme Z) ; 4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ;
 5,06 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7 forme E) ;
 5,90 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7 forme Z) ; 6,14 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$
 35 forme Z) ; 6,64 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-$ forme E) ; 6,70 (d, J = 11, 1H, $=\text{CHS}-$
 forme Z) ; 6,79 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,93 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$) ; 6,98 (d,
 J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$ forme E).

On dissout 1,26 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 (méthylthio-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5-aza-1-bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme syn, mélange des formes E et Z), dans 35 cm³ d'acide formique, ajoute 13 cm³ d'eau et chauffe pendant 15 mn à 50°C. On laisse refroidir, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure à 20°C). Le résidu est trituré dans 20 cm³ d'éther diéthylique, on filtre, lave par 20 cm³ d'éther et sèche. On obtient 0,63 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 (méthylthio-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5-aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) à l'état de solvate avec l'acide formique, sous la forme d'une poudre de couleur crème.

Rf = 0,34 et 0,48 [chromatoplaque de silicagel, solvant : acétate d'éthyle-acétone-acide formique-eau 60-20-1-1 (en volumes)].

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

15 3320, 1770, 1675, 1530, 1035

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz) :

forme E : 2,34 (s, 3H, -SCH₃) ; 3,61 et 3,77 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂) ; 3,86 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,14 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,62 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,77 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S) ; 20 7,04 (d, J = 16, 1H, =CH-S) ; 9,57 (d, J = 9, 1H, -CONH) ;
forme Z : on observe en particulier les signaux suivants :
2,25 (s, 3H, -SCH₃), 6,74 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-S-CH₃) et 6,89 (d, J = 13, 1H, =CHS).

A une solution dans 80 cm³ de diméthylformamide refroidie à 2°C, sous azote, de 8,03 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5-aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) on ajoute 0,90 cm³ de thiophénol, puis 1,53 cm³ de N-éthyl N,N-diisopropylamine. On agite pendant 2 heures à 20°C, dilue par 320 cm³ d'acétate d'éthyle, lave 30 par 3 fois 200 cm³ d'eau, 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, 150 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On dissout le produit dans 35 cm³ de chlorure de méthylène et chromatographie sur une colonne de 250 g de gel de

silice Merck (0,04-0,06 mm) (diamètre : 6 cm, hauteur : 30 cm). On élue par 4 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 55-45 (en volumes) sous une pression de 0,4 bar en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 12 à 32 sont évaporées sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C, on

5 recueille 4,8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (phénylthio-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue jaune.

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

10 3380, 2820, 1795, 1720, 1680, 1580, 1475, 1445, 1440

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

3,93 et 3,13 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂ forme E) ; 4,32 et 5,0 (AB, J = 19, 2H, -SCH₂ forme Z) ; 4,05 (s, 3H, -OCH₃ forme E) ; 4,07 (s, 3H, -OCH₃ forme Z) ; 4,51 (d, 1H, J = 4, H en 6 forme E) ; 4,56 (d, 1H, J = 4, H en 6 forme Z) ;

15 6,10 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7 forme E) ; 6,14 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7 forme Z) ; 6,41 (d, J = 11, 1H, -CH=CH-S-forme Z) ; 6,6 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-forme E) ; 6,71 (s, 1H, H en 5 du thiazole forme E) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole forme Z) ; 6,93 (s, -CO₂CH₃) ; 7,09 (s, -NH- thiazole).


A une solution refroidie à -10°C de 4,8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2-

20 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (phénylthio-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) dans 51 cm³ de chlorure de méthylène et 2,02 cm³ de diméthylacétamide, on ajoute 0,98 cm³ de trichlorure de phosphore. On agite pendant 1 heure à -10°C, reprend dans 300 cm³ d'acétate d'éthyle, lave

25 par 2 fois 150 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 150 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure à 20°C). On dissout le produit dans 30 cm³ de chlorure de méthylène et chromatographie la solution sur une colonne contenant 250 g de gel de silice Merck (0,02-0,06 mm) (diamètre,

30 de la colonne : 5 cm, hauteur : 30 cm). On élue par 2 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 65-35 (en volumes) sous une pression de 0,4 bar en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 10 à 16 sont évaporées, on recueille 2,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (phénylthio-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1

35 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue de couleur crème.



Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

3,42 et 3,52 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2$ forme E) ; 3,50 et 3,88 (AB, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2$ forme Z) ; 4,07 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ forme E) ; 4,09 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ forme Z) ; 5,07 (d, J = 4, 1H, H en 6 forme E) ; 5,10 (d, J = 4, 1H, H en 6 forme Z) ; 5,87 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7 forme E) ; 5,93 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7 forme Z) ; 6,41 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ -forme Z) ; 6,70 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ -forme E) ; 6,76 (s, H en 5 du thiazole) ; 6,95 (s, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$) ; 6,95 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ -forme Z) ; 7,22 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ -forme E) ; 7,01 (s large, $-\text{NH}-$ thiazole).

- 10 On dissout 2,6 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (phénylthio-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) dans 40 cm³ d'acide formique, dilue par 12,5 cm³ d'eau et chauffe la solution à 50°C pendant 20 mn. On refroidit, élimine l'insoluble par filtration et évapore à sec à 20°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure). On triture le résidu dans 50 cm³ d'éther éthylique, filtre, lave par 50 cm³ d'éther et sèche. On obtient 1,3 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 (phénylthio-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) à l'état de solvate avec l'acide formique sous la forme d'une poudre jaune.

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

3320, 1775, 1680, 1530, 1380, 1045, 945, 745, 690

Spectre de RMN du proton ($\text{DMSO } d_6$, 350 MHz, δ en ppm, J en Hz)

3,65 et 3,94 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$ forme E) ; 3,84 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 5,17 (d, J = 4, 1H, H en 6 forme E) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H en 6 forme Z) ; 5,73 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7 forme E) ; 6,61 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ -forme Z) ; 6,80 (d, J = 11, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ -forme Z) ; 6,98 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ -forme E) ; 7,06 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$ -forme E) ; 6,74 (s, H en 5 du thiazole) ; 7,18 (signal large, $-\text{NH}_3^+$ et $-\text{CO}_2\text{H}$) ; 8,11 (s, HCO_2^-) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).


EXEMPLE DE REFERENCE 3 -

A une solution de 3,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn; forme-E (obtenu comme décrit à l'exemple de référence 1c) dans 5 85 cm³ de N,N-diméthylformamide sec on ajoute 0,43 g de mercapto-2 pyridine N-oxyde et 0,6 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine et on agite pendant 30 minutes à 25°C. On ajoute à nouveau 0,43 g de mercapto-2 pyridine N-oxyde et 0,6 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine et agite encore pendant 10 minutes à 25°C puis on dilue par 250 cm³ 10 d'acétate d'éthyle. On lave 2 fois par 200 cm³ d'eau puis par 200 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N et par 200 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium ; après séchage sur sulfate de magnésium le solvant est évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. Le résidu (3,5 g) est joint à 0,5 g de produit obtenu de la même manière et 15 chromatographié ^{80 g de} sur/gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la ^{10 litres d'un} colonne : 5 cm) en éluant par / mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol 98-2 (vol.) sous une pression de 50 kPa, en recueillant des fractions de 120 cm³. Dans les fractions 2 à 4 on récupère 1,1 g de produit de départ inchangé. Les fractions 45 à 75 sont concentrées à 20 sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C et on obtient 1,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 [(oxyde-1 pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme-E sous la forme d'une meringue grise.

25 Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹) 3390, 1780, 1720, 1680, 1585, 1510, 1465, 1420, 1040, 945, 750

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) 3,60 et 3,69 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂) ; 4,08 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,97 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,57 (d, 30 J = 16, 1H, -CH=CHS) ; 6,76 (s, 1H; H du thiazole) ; 7,0 (s, 2H, -CH(C₆H₅)₂ et (C₆H₅)₃CNH-) ; 7,1 à 7,5 (massif, aromatique) ; 8,25 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

On dissout 2,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 [(oxyde-1 pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère



syn, forme E dans 54 cm³ d'acide formique. La solution est diluée avec 21 cm³ d'eau distillée et agitée pendant 20 minutes à 50°C. Après filtration à chaud les solvants sont évaporés sous pression réduite (10 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est trituré avec 50 cm³ d'éthanol.

- 5 On amène à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. L'opération est reproduite une fois. Le résidu est repris dans 50 cm³ d'éthanol ; le solide est essore, lavé par 15 cm³ d'éthanol puis 2 fois par 25 cm³ d'éther éthylique, puis séché sous pression réduite (10 mm de mercure) à 25°C. On obtient 0,98 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 [(oxyde-1 pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre grise.

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

3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760

- 15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz):
 3,75 et 4,16 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,88 (s, 3H, -NOCH₃) ; 5,24 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,73 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,05 et 7,32 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,63 (d, J = 7, 1H, H en 3 pyridine) ; 7,1 à 7,5 (massif, 4H, H en 4 et 5 pyridine + -NH₂) ; 7,63 (d, J = 7, 1H, H en 3 pyridine) ; 8,32 (d, J = 6, 1H, H en 6 pyridine) ; 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

EXEMPLE DE REFERENCE 4 -

- A une solution de 4,9 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E (obtenu comme décrit à l'exemple de référence 1c) dans 40 cm³ de diméthylformamide, on ajoute successivement à 22°C, sous atmosphère d'azote et sous agitation 0,738 g de mercapto-3 méthyl-6 oxyde-1 pyridazine et 0,89 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. On agite pendant 15 minutes à 25°C, dilue par 600 cm³ d'acétate d'éthyle, lave successivement par 2 fois 120 cm³ d'eau, 120 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, 2 fois 120 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 120 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est repris dans 10 cm³ d'acétate

d'éthyle et la solution est filtrée sur une colonne de 50 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 2,4 cm).

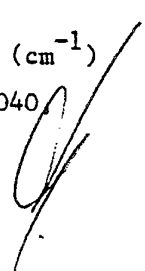
On élue par 500 cm³ d'acétate d'éthyle en recueillant successivement une fraction 1 de 100 cm³ incolore, une fraction 2 de 20 cm³ jaune

- 5 pâle et une fraction 3 de 360 cm³. Cette dernière est concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-yl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E
10 sous la forme d'une meringue brun-orangé.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3400, 1780, 1720, 1680, 1530, 1495, 1450, 1330, 1210, 1050, 1040, 1000, 945, 810, 755, 700

- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz):
15 2,45 (s, 3H, -CH₃) ; 3,62 et 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,09 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,93 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,03 (s, 1H, (C₆H₅)₃CNH-) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (s, 1H, -COOCH-).

- On agite à 50°C pendant 30 minutes une solution de 3,9 g
20 de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-yl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans un mélange de 60 cm³ d'acide formique et 25 cm³ d'eau distillée. On filtre le mélange refroidi vers 20°C et concentre le filtrat à sec à
25 30°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure). On reprend le résidu par 50 cm³ d'éthanol, concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) et répète 2 fois cette opération. Le solide résiduel est traité par 40 cm³ d'éthanol au reflux pendant 5 minutes et la suspension refroidie vers 20°C est filtrée. On recueille après séchage
30 1,96 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

- Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
35 3420, 3320, 3230, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210, 1040, 1000, 810
- 

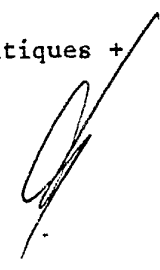
Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 2,33 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3,70 et 3,97 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,86
 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 5,23 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,81 (dd, J = 4 et 9,
 1H, H en 7) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,18 à 7,20 (massif, 5H,
 5 $-CH=CH-$ et $-NH_3^+$) ; 7,31 et 7,86 (2d, J = 7, H de la pyridazine) ;
 9,62 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$).

EXEMPLE DE REFERENCE 5 -

A une solution de 4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxy-
 imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosy-
 10 loxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn,
 forme E (obtenu comme décrit à l'exemple de référence 1c) dans 40 cm³
 de N,N-diméthylformamide sec on ajoute 0,7 g de dioxo-5,6 méthyl-4
 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 0,77 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine.
 Le mélange réactionnel est chauffé pendant 90 minutes à 60°C puis dilué
 15 par 200 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé 4 fois par 100 cm³ d'eau distillée.
 Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation à sec
 sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C on chromatographie le
 résidu sur gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne :
 4 cm) en éluant sous 50 kPa par 3 litres d'acétate d'éthyle en recueillant
 20 des fractions de 100 cm³ ; les fractions 11 à 29 sont concentrées à sec
 sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. On obtient 2,8 g de
 benzhydryloxycarbonyl-2 [(dioxo-5,6 méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,
 2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2
 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
 25 isomère syn, forme E.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1})
 3360, 3200, 2820, 1795, 1710, 1680, 1590, 1515, 1490, 1450, 1040, 760

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz)
 3,30 (s, 3H, $-CH_3$ triazine) ; 3,30 et 4,0 (AB, J = 18, $-S(O)CH_2-$) ; 3,88
 30 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 4,65 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,02 (dd, J = 4 et 9,
 1H, H en 7) ; 6,32 (d, J = 16, 1H, $-CH=CH-S-$) ; 6,68 (s, 1H, H du
 thiazole) ; 6,92 (s, 1H, $-CH(C_6H_5)_2$) ; 7,15 à 7,55 (massif, aromatiques +
 $-CONH-$ + $(C_6H_5)_3CNH-$ + $-CH=CHS-$).




- A une solution refroidie à -30°C de 2,8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(dioxo-5,6 méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine -1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
- 5 isomère syn, forme E dans 30 cm³ de chlorure de méthylène et 1,1 cm³ de N,N diméthylacétamide, on ajoute 0,53 cm³ de trichlorure de phosphore et agite le mélange réactionnel pendant 2 heures entre -15 et -10°C puis on le dilue par 250 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave 2 fois par 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par
- 10 250 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est chromatographié sur 120 g de gel de silice (0,04-0,06) (diamètre de la colonne 4 cm, hauteur 20 cm) en éluant par 2 litres d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 20-80(vol.) ^{sous} /une
- 15 pression de 50 kPa en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 4 à 16 sont concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. On obtient 1,75 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(dioxo-5,6 méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétami-
- 20 do]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'un solide de couleur crème.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3380, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755, 740

- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
- 25 3,41 (s, 3H, -CH₃ triazine) ; 3,58 et 3,68 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,04 (s, 3H, -NOCH₃) ; 5,10 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,95 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,84 (d, J = 17, 1H, -CH=CH-S-) ; 6,96 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂) ; 7,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 7,15 à 7,55 (massif, aromatiques + (C₆H₅)₃CNH- + -CH=CHS-) ; 10,8 (s,
- 30 1H, -NH- triazine).

1,7 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(dioxo-5,6 méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sont dissous dans

35 24 cm³ d'acide formique ; après addition de 16 cm³ d'eau



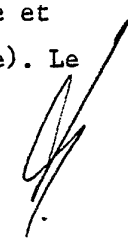
distillée, le mélange réactionnel est chauffé pendant 25 minutes à 50°C, puis filtré à chaud et concentré à sec sous pression réduite (10 mm de mercure) à 40°C. Le solide est trituré avec 40 cm³ d'éthanol et on amène à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C ; cette opération est répétée une fois puis le résidu obtenu est repris 5 par 30 cm³ d'éthanol. L'insoluble est séparé par filtration, lavé par 10 cm³ d'éthanol et 2 fois 50 cm³ d'éther, et séché sous pression réduite (10 mm de mercure) à 25°C. On obtient 0,85 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 10 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'un solide de couleur crème.

R_f = 0,37; chromatoplaque de gel de silice ; éluant :
acétate d'éthyle-eau-acide acétique 3-2-2 (vol.)

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
15 3300, 3260, 2600, 1770, 1705, 1680, 1630, 1585, 1530, 1375, 1040, 950
Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
3,35 (s, 3H, -CH₃ triazine) ; 3,65 et 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂) ;
3,87 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (dd, J = 4 et 9,
1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,83 (d, J = 16,
20 -CH=CH-S-) ; 7,11 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 7,20 (s large, 3H, -NH₃⁺) ;
9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

EXEMPLE DE REFERENCE 6 -

On agite à 60°C pendant 80 minutes, sous azote, un mélange de 5,8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 25 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, (obtenu comme décrit à l'exemple de référence 13) 58 cm³ de diméthylformamide, 1,3 g de (méthoxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 0,819 mg de diisopropyléthylamine. Le mélange refroidi vers 20°C est dilué avec 30 300 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée 4 fois par 100 cm³ d'eau au total, séché sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le



résidu, dissous dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle, est filtré sur une colonne de 32 g de gel de silice et élué par 500 cm³ d'acétate d'éthyle. L'éluat est évaporé à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On obtient ainsi 5,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [dioxo-5,6 (méthoxy-2

5 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'un solide beige.

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

10 3400, 2830, 1800, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

3,32 (s, 3H, -CH₂OCH₃) ; 3,60 (t, J = 5, 2H, -CH₂O-) ; 4,05 (t, J = 5, 2H, -CH₂N<); 3,34 et 4,1 (dd, J = 18, 2H, -S(O)CH₂-); 4,00 (s, 3H, =NOCH₃) ;

15 4,66 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,08 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,71 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH₃).


A une solution refroidie à -10°C de 5,3 g de benzhydryl-oxycarbonyl-2 { [(méthoxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6

20 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 53 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 2,06 cm³ de diméthylacétamide puis 0,91 cm³ de trichlorure de phosphore. On agite pendant 2 heures à -10°C puis dilue

25 la solution dans 750 cm³ d'acétate d'éthyle, lave cette solution deux fois par 100 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, deux fois par 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, concentre à 50 cm³ sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et ajoute 200 cm³ d'éther isopropylique.

30 Le solide formé est isolé par filtration, lavé par 20 cm³ d'éther isopropylique et séché. On obtient ainsi 4,2 g d'un solide de couleur crème. Ce solide, dissous dans un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 70-30 (vol.) est chromatographié sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne 6 cm, hauteur 20 cm). On élue avec

35 1500 cm³ d'un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 70-30 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 75 cm³. Les



fractions 9 à 19 sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On obtient ainsi 2,9 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(dioxo-5,6 (méthoxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2

5 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'un solide de couleur crème.

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

3400, 2820, 1785, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 705

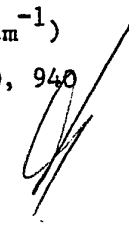
10 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

3,34 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) ; 3,65 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$) ; 4,11 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}<$) ; 3,60 et 3,68 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,06 (s, 3H, $-\text{NOCH}_3$) ; 5,11 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,95 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,86 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 15 6,93 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$) .

On dissout 2,8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(dioxo-5,6 (méthoxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, 20 forme E dans 50 cm³ d'acide formique, ajoute 25 cm³ d'eau et chauffe pendant 15 minutes à 50°C sous agitation. Le mélange est dilué avec 25 cm³ d'eau, refroidi, filtré et concentré à sec à 40°C sous 0,05 mm de mercure. On reprend le résidu trois fois par 50 cm³ d'éthanol en évaporant chaque fois à sec sous pression réduite (0,05 mm de 25 mercure). Le résidu est repris par 200 cm³ d'éthanol à reflux, filtré à chaud sur verre fritté, le résidu à nouveau repris par 100 cm³ d'éthanol à reflux, filtré à chaud, les deux filtrats réunis sont concentrés à 20 cm³, refroidis à 0°C et le solide obtenu est 30 filtré et séché. On obtient ainsi 1,45 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[(dioxo-5,6 méthoxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'un solide jaune.

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

35 3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940



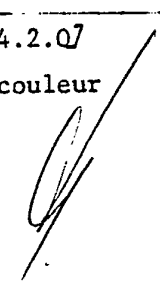
Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)

3,36 (s, 3H, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$) ; 3,56 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}$) ; 4,10 (t, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}$) ; 3,62 et 3,73 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,96 (s, 3H, $-\text{NOCH}_3$) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,81 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,87 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$) ; 7,29 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}$) ; 6,70 (s large, 3H, $-\text{NH}_3^+$) ; 9,55 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 12,64 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ ou $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

La (méthoxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 ^{OH}perhydrotriazine-1,2,4 peut être préparée selon le brevet belge 830 455.

10 EXEMPLE DE REFERENCE 7. -

On agite à 60°C sous azote pendant 2 heures 30 un mélange de 10 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, (obtenus comme décrit à 15 l'exemple de référence 1c) 50 cm³ de diméthylformamide, 2,56 g de (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 1,9 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 600 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 125 cm³ d'eau, 150 cm³ d'acide chlorhydrique 1 N, 2 fois 150 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche 20 sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20°C, 20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu, mis en solution dans 30 cm³ de chlorure de méthylène, est chromatographié sur une colonne de gel de silice Merck (0,02-0,06) (diamètre de la colonne : 7 cm, hauteur : 35 cm). On élue par 7 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 40-60 25 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 27 à 46 sont concentrées à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On recueille 8,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 30 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue de couleur beige.



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

3380, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

3,34 et 4,12 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,40 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$) ;

5 3,94 à 4,06 (m, 5H, $-\text{OCH}_3$ et $>\text{NCH}_2-$) ; 4,60 à 4,68 (m, 2H, H en 6 et $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$) ; 6,07 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,70 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,82 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 6,96 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

10 On traite à -10°C , sous agitation, une solution de 8,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétra-
hydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2
(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1
bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E et de 3 cm³ de diméthyl-
15 acétamide dans 100 cm³ de chlorure de méthylène par 1,40 cm³ de
trichlorure de phosphore ; au bout de 1 heure 30, puis de 2 heures,
on ajoute (à chaque fois) 0,7 cm³ de trichlorure de phosphore. On dilue
le mélange par 600 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 150 cm³
d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm³
20 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate
de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous une pression de
20 mm de mercure (2,7 kPa). Le résidu est repris dans 50 cm³ d'acétate
d'éthyle et la solution est chromatographiée sur une colonne de 100 g
de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 3 cm,
25 hauteur : 25 cm). On élue par 1 litre d'acétate d'éthyle en recueillant
des fractions de 200 cm³. Les fractions 3, 4 et 5 sont concentrées à
sec(20 mm de mercure ; 2,7 kPa) à 20°C . On recueille 7,5 g de
benzhydryloxy-carbonyl-2 {[diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétra-
hydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2
30 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo
[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue
orangée.

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques en cm^{-1}

3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 755, 740

35 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

3,40 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$) ; 3,54 et 3,66 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,98

(d, J = 5, 2H, $\text{>NCH}_2\text{-}$) ; 4,02 (s, 3H, =NOCH_3) ; 4,65 (t, J = 5, 1H, $\text{-CH(OCH}_3\text{)}_2$) ; 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,92 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,73 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,83 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,95 (s, 1H, -COOCH-).

- 5 1/ a) On traite à 50°C pendant 30 minutes une solution de 1,05 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[diméthoxy-2,2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 20 cm³ d'acide formique à 98 %. On concentre le mélange à sec à 50°C sous une pression de 0,05 mm de mercure (0,007 kPa), reprend dans 50 cm³ d'acétone, concentre à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) et répète cette opération une seconde fois.

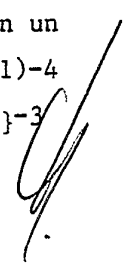
- 15 Le solide obtenu est traité à 60°C pendant 10 minutes sous agitation par 50 cm³ d'acétone, on filtre la suspension refroidie, sèche le résidu et obtient 0,51 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

- 20 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm⁻¹
3500, 2300, 1770, 1715, 1680, 1540, 1050, 950

- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CF₃COOD, δ en ppm, J en Hz)
3,87 (AB limite, 2H, $\text{-SCH}_2\text{-}$) ; 4,30 (s, 3H, -OCH_3) ; 5,20 (s large, 2H, $\text{>NCH}_2\text{-}$) ; 5,38 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,03 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 7,22 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,50 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,72 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,74 (s large, 1H, -CHO).

- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CF₃COOD + D₂O, δ en ppm, J en Hz)
3,82 (AB limite, 2H, $\text{-SCH}_2\text{-}$) ; 4,26 (s, 1H, -OCH_3) ; 5,10 (s large 2H, $\text{>NCH}_2\text{-}$) ; 5,31 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,96 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 7,06 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,43 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,56 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,67 (s large, 1H, -CHO).

b) On peut également opérer de la manière suivante.

- On chauffe à 50°C pendant 30 minutes et sous agitation un
35 mélange de 1 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[diméthoxy-2,2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl-3
- 

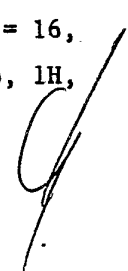
[méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 40 cm³ d'acide formique pur, 1,27 cm³ d'eau et 6 g de gel de silice Merck (0,05-0,2). On concentre à sec à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et dépose la poudre obtenue sur une colonne de 20 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 2 cm, hauteur : 17 cm). On élue par un mélange acétate d'éthyle-acide formique-eau 3-1-1 (vol.) en recueillant des fractions de 10 cm³. On concentre à sec les fractions 3 à 26 à 27°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa). Le solide jaune obtenu est trituré dans 60 cm³ d'éther, on filtre, sèche le résidu et obtient 0,4 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4-tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dont les caractéristiques RMN et infra-rouge sont identiques à celles du produit décrit en (a).

2/ On agite jusqu'à dissolution et sous azote un mélange de 0,297 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 10 cm³ d'eau et 0,042 g de bicarbonate de sodium, filtre et lyophilise la solution. On recueille 0,28 g du sel de sodium d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, hydrate d'aldéhyde.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm⁻¹
3420, 3200, 1760, 1710, 1670, 1600, 1530, 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆ + D₂O, δ en ppm, J en Hz)

3,54 (AB limite, 2H, -SCH₂-) ; 5,06 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,08 (s, 1H, -CH(OH)₂) ; 5,63 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 6,44 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,24 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,60 (s, 0,05H, -CHO).



Le spectre de RMN de ce sel de sodium, hydrate d'aldéhyde, tiré dans CF_3COOD montre qu'en solution dans ce solvant le produit est sous forme aldéhyde [spectre identique à celui décrit en 1/ (a)].

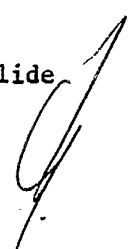
- La (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydro-
 5 triazine-1,2,4 peut être préparée de la manière suivante :
 On prépare une solution de méthylate de sodium par dissolution de 4,15 g de sodium dans 140 cm³ de méthanol, ajoute 32,3 g de (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 thiosemicarbazide et ajoute 26,3 g d'oxalate d'éthyle. On porte à reflux sous agitation pendant 4 heures
 10 et laisse refroidir. Après une nuit, la suspension obtenue est filtrée et le précipité lavé par 3 fois 25 cm³ d'éther. Le solide est mis en solution dans 40 cm³ d'eau et, après refroidissement vers 4°C, la solution est acidifiée à pH 3 par de l'acide chlorhydrique 4N et laissée à 4°C pendant 30 minutes. Après filtration et séchage, on
 15 recueille 12 g de (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 sous la forme d'un solide blanc.
 F. inst. (Kofler) = 172°C (déc.).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm⁻¹
 3280, 3250, 1695, 1380, 1130, 1050

- 20 Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 3,30 (s, 6H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$); 4,38 (d, J = 5,5, 2H, >NCH_2-); 4,94 (t, J = 5,5, 1H, $-\text{CH}(\text{OCH}_3)_2$).

La (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 thiosemicarbazide peut être préparée de la manière suivante :

- 25 A une solution de 14,35 g d'hydrate d'hydrazine dans 40 cm³ d'éthanol on ajoute en 1 heure, sous agitation à une température comprise entre 5 et 9°C, 37,7 g d'isothiocyanate de diméthoxy-2,2 éthyle. Après 12 heures à 4°C, le mélange est concentré à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le sirop jaune obtenu
 30 cristallise après amorçage. Le solide est dissous à chaud dans 50 cm³ de méthanol, on filtre et dilue par 200 cm³ d'éther diéthylique. Après une dizaine d'heures à 4°C, on filtre et recueille 32,3 g de (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 thiosemicarbazide sous la forme d'un solide blanc.

- 35 F. inst. (Kofler) = 69°C.
- 

EXEMPLE DE REFERENCE 8. -

On prépare le benzhydryloxycarbonyl-2 {[diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, 5 forme E comme décrit à l'exemple 7 de référence 7 à partir de 15,06 g de tosylate et de 8 g de (diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thio-3 perhydrotriazine-1,2,4 en présence de 2,85 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine dans 75 cm³ de diméthylformamide. La chromatographie est réalisée sur une 10 colonne de 250 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 5 cm, hauteur : 40 cm) en éluant par 5 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 30-70 (vol.). On recueille 8,35 g de produit attendu sous la forme d'une meringue brun-rouge.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) 1,15 (t, J = 7, 6H, -CH₃) ; 3,38 (d, J = 18, 1H, -SCH-) ; 3,50 et 3,72 15 (2 q AB, J = 9 et 7, 4H, -OCH₂-) ; 3,90 à 4,20 (massif, 6H, NCH₂-, -OCH₃ et -SCH-) ; 4,65 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,72 (t, J = 5, 1H, -CH(OEt)₂) ; 6,04 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,70 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH-) ; 11,94 (s large, 1H, =NNHCO- ou =N N=C-).

20 On traite à -10°C pendant 2 heures une solution de 8,30 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 100 cm³ de 25 chlorure de méthylène et 2,88 cm³ de diméthylacétamide par 1,33 cm³ de trichlorure de phosphore. On traite comme décrit à l'exemple 4(a) en chromatographiant sur une colonne de 200 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 4 cm, hauteur : 44 cm) et en éluant par 2 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 30-70 30 (vol.). On recueille 5,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7

oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue jaune-orange. Le produit est purifié par dissolution dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle et addition de 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle, on obtient ainsi 4,5 g de solide de couleur 5 crème.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques en cm⁻¹ 3390, 1785, 1720, 1685, 1585, 1515, 1495, 1445, 1050, 940, 750, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 1,18 (t, J = 7, 6H, -CH₃) ; 3,52 et 3,75 (2 q AB, J = 7 et 10, 4H, -OCH₂-) ; 3,60 (d, J = 18, 1H, -SCH=) ; 3,97 à 4,06 (massif, 6H, -OCH₃, >NCH₂-, -SCH=) ; 4,76 (t, J = 5, 1H, -CH(O Et)₂) ; 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,92 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,92 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 6,92 (s, 1H, -COOCH-) ; 11,30 (s large, 1H, 15 =NNHCO- ou =N N=C-).
 OH

On chauffe à 50°C pendant 30 minutes une solution de 1 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 20 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 25 cm³ d'acide formique pur. On concentre à sec à 40°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), reprend le résidu par 20 cm³ d'acétone, concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), répète l'opération 2 fois, triture le résidu dans 40 cm³ d'acétone, chauffe à reflux pendant 10 minutes 25 en agitant et filtre la suspension refroidie. On obtient 0,6 g de poudre jaune que l'on purifie de la manière suivante :

On dissout 50 mg du produit précédent dans 5 cm³ d'acide formique pur, ajoute 2,5 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et concentre à sec à 30°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa). On 30 dépose la poudre sur une colonne de 5 g de gel de silice (diamètre de la colonne : 2,5 cm, hauteur : 3 cm) et élue par/d'un mélange acétate d'éthyle-acide acétique-eau 3-2-2 (vol.) en recueillant des fractions de 10 cm³. On concentre à sec les fractions 2 à 7 (30°C sous 0,05 mm de mercure ; 0,007 kPa) et obtient 30 mg d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 35 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5

aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre de couleur crème dont les caractéristiques infra-rouge et RMN sont identiques à celles du produit de l'exemple de référence 7.

La (diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydro-

5 triazine-1,2,4 peut être préparée de la manière suivante :

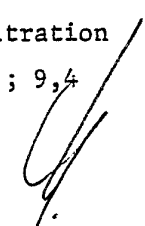
A une solution de 2,07 g de sodium dans 70 cm³ de méthanol sec, on ajoute successivement 18,6 g de (diéthoxy-2,2 éthyl)-4 thiosemicarbazide et 13,15 g d'oxalate de diéthyle et chauffe à reflux sous azote pendant 4 heures. Le mélange refroidi est dilué par 300 cm³ d'eau et 150 cm³ d'acétate d'éthyle puis acidifié à pH = 2 en refroidissant à 4°C par de l'acide chlorhydrique concentré. On décante, extrait la phase aqueuse par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle, lave la phase organique par 3 fois 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 22,6 g d'une huile épaisse jaune constituée principalement de (diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4.

La (diéthoxy-2,2 éthyl)-4 thiosemicarbazide peut être préparée de la manière suivante :

20 A une solution de 94 g d'isothiocyanate de diéthoxy-2,2 éthyle dans 150 cm³ d'éthanol, on ajoute en 1 heure à 4°C 27,3 cm³ d'hydrate d'hydrazine. On agite encore pendant 20 minutes à 4°C et filtre le mélange, on obtient 86 g du produit recherché, solide blanc, F = 96°C.

25 EXEMPLE DE REFERENCE 9 -

A une solution de 3,7 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 1c) dans 70 cm³ de N,N-diméthylformamide sec on ajoute 1,5 g de carbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 0,65 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 3 heures à 60-65°C sous azote, puis dilué par 300 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 3 fois 100 cm³ d'eau distillée. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration on évapore le solvant sous pression réduite (35 mm de mercure ; 9,4 kPa) à 40°C et obtient 3,1 g du produit attendu brut.

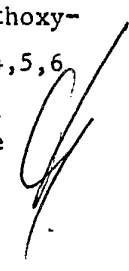


3,7 g de produit brut obtenu selon le mode opératoire décrit ci-dessus sont chromatographiés sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4 cm, hauteur : 30 cm) en éluant sous une pression de 40 kPa avec de l'acétate d'éthyle et 5 recueillant des fractions de 200 cm³. Les fractions 11 à 32 sont évaporées à sec sous pression réduite (35 mm de mercure ; 9,4 kPa) à 40°C. On obtient 2,7 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(carbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 10 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques en cm⁻¹ 3450, 3390, 3190, 2820, 1780, 1720, 1685, 1590, 1475, 1450, 1050, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) 15 3,62 et 3,88 (AB, J = 16, 2H, -SCH₂-) ; 3,83 (s, 3H, =NOCH₃) ; 4,41 (s large, 2H, -CH₂ CONH₂) ; 5,22 (d, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,75 (dd, J = 5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,71 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,85 et 6,95 (AB, J = 16, -CH=CH-S-) ; 6,94 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂) ; 7,15 à 7,50 (Mt, 25H, aromatiques) ; 7,71 et 8,80 (2s, 2 x 1H, -CONH₂) ; 9,58 20 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇) ; 12,65 (s, 1H, =NN=C-OH ou =N-NH-C₈-).

2,7 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(carbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sont dissous dans 25 47 cm³ d'acide formique. Après addition de 30 cm³ d'eau distillée le mélange réactionnel est chauffé pendant 30 minutes à 50°C puis dilué par 17 cm³ d'eau distillée et filtré. Le filtrat est concentré sous pression réduite (5 mm de mercure ; 0,67 kPa) à 40°C. Le résidu est trituré avec 50 cm³ d'éthanol anhydre que l'on évapore sous pression 30 réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C ; cette opération est répétée deux fois encore. Le résidu est repris dans 50 cm³ d'éthanol anhydre. L'insoluble est essoré et lavé par 25 cm³ d'éthanol anhydre et 2 fois par 50 cm³ d'éther puis séché sous pression réduite (5 mm de mercure ; 0,67 kPa) à 20°C. On obtient 1,3 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxy- 35 imino-2 acétamido]-7 [(carbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre beige.



Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}
3410, 3320, 3200, 3100, 2000, 1770, 1710, 1680, 1630, 1590, 1380,
1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
5 3,63 et 3,83 (AB, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,87 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 4,45
(s large, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$) ; 5,20 (d, $J = 4$, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd,
 $J = 4$ et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,90 et 7,08
(2d, $J = 16$, 2 x 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$) ; 7,32 (s large, 2H, $-\text{NH}_2$ thiazole) ;
7,70 (s large, 2H, $-\text{CONH}_2$) ; 9,60 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-\text{C}_7$) ;
10 $=\text{NN}=\text{C}-\text{OH}$ ou $=\text{NNH}-\text{C}$, $\delta > 12$ ppm.

La carbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4
peut être préparée de la manière suivante :

8,33 g d'éthoxycarbonylméthyl-4 thiosemicarbazide (GANTE
et LANTSCH, Chem. Ber., 97, 989 (1964)) sont mis en suspension dans
15 250 cm^3 d'une solution saturée d'ammoniac dans l'éthanol et le mélange
réactionnel agité à 25°C pendant 22 heures. L'insoluble est essoré,
lavé par 2 fois 25 cm^3 d'alcool et par 2 fois 50 cm^3 d'éther ; après
séchage on obtient 6,2 g de carbamoylméthyl-4 thiosemicarbazide
 $F = 188^\circ\text{C}$.

20 On obtient 3,8 g de carbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3
perhydrotriazine-1,2,4 par condensation de 6,8 g de carbamoylméthyl-4
thiosemicarbazide et de 6,7 g d'oxalate d'éthyle selon la méthode de
M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}
25 3550, 3480, 3430, 3270, 3100, 2000, 1710, 1690, 1670, 1365, 1200.

EXEMPLE DE REFERENCE 10 -

Une solution de 4 g de sel de sodium de N,N diméthylcarbamoyl-
méthyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 dans 240 cm^3 de
N,N diméthylformamide est traitée par 0,60 cm^3 d'acide formique puis
30 chauffée à 60°C sous azote. On ajoute ensuite 8 g de benzhydryloxy-
carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7
oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
(isomère syn, forme E) et goutte à goutte en 10 minutes une solution
de 2,8 cm^3 de N,N diisopropyléthylamine dans 20 cm^3 de N,N diméthyl-
35 formamide. On agite pendant 2 heures 20 à 60°C puis dilue par 600 cm^3

d'eau distillée et extrait par 2 fois 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont lavés successivement par 200 cm³ de solution 0,1 N d'acide chlorhydrique, 200 cm³ de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 200 cm³ de solution demi-saturée de chlorure de sodium, puis séchés sur sulfate de magnésium. Le résidu obtenu par concentration à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C du solvant est chromatographié sur une colonne (hauteur : 30 cm, diamètre : 5 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous 50 kPa par 2,5 litres d'acétate d'éthyle, puis 1,5 litre de mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (95-5 [vol.]). Les fractions 32 à 37 (de 100 cm³) sont réunies et concentrées à sec. On obtient 2,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[N,N diméthylcarbamoylméthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 (isomère syn, forme E) sous la forme d'un solide de couleur saumon.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3380, 3200, 1800, 1725, 1685, 1670, 1590, 1520, 1495, 1450, 1040, 945, 755, 740.

Une solution refroidie à -10°C de 2,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[N,N diméthylcarbamoylméthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 (isomère syn, forme E) dans 48 cm³ de chlorure de méthylène est traitée par 1,47 cm³ de N,N diméthylacétamide puis par 0,44 cm³ de trichlorure de phosphore puis agitée pendant 3 heures vers -10°C. Le mélange réactionnel est dilué par 100 cm³ de chlorure de méthylène et versé dans 100 cm³ de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est lavée par 100 cm³ de solution demi-saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,04-0,06 mm) (diamètre de la colonne : 2,2 cm, hauteur : 30 cm) en éluant par 600 cm³ d'acétate d'éthyle et recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 10 à 21 sont réunies et concentrées à sec.

On obtient 1,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(N,N diméthylcarbamoyl-méthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.


5 Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3400, 1790, 1730, 1690, 1670, 1590, 1520, 1500, 1460, 1050, 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
2,97 et 3,40 (2s, 2 x 3H, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,60 et 3,75 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,08 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 4,73 (s large, 2H, $-\text{CH}_2\text{CON} \langle$) ;
10 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,93 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
6,77 (s, 1H, H en 5 thiazole) ; 6,88 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$) ;
6,92 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7,0 à 7,6 (massif, 27H, aromatiques, $-\text{CONH}-$ et $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 7,81 (s large, 1H, trityl $-\text{NH}-$) ; 11,25
(s large, 1H, $-\text{N}=\text{C}-\text{OH}$ ou $-\text{N}-\text{C}-$ triazine).

15 On ajoute 9 cm³ d'eau distillée à une solution de 1,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(N,N diméthylcarbamoylméthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) dans 15 cm³ d'acide
20 formique à 98 % et chauffe le mélange réactionnel pendant 45 minutes à 50°C. Après filtration pour éliminer l'insoluble, on concentre à sec sous pression réduite (10 mm de mercure ; 1,33 kPa) à 40°C. Le résidu est repris et trituré dans 20 cm³ d'éthanol que l'on concentre ensuite sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le
25 solide est repris dans 25 cm³ d'éthanol et essoré puis lavé successivement par 3 fois 5 cm³ d'éthanol, puis par 3 fois 10 cm³ d'éther éthylique et séché. On obtient 0,62 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[(N,N diméthylcarbamoylméthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-5] thio-2 vinyl}-3 thia-5
30 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3420, 3320, 3210, 1780, 1720, 1690, 1660, 1530, 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm, J en Hz)
2,88 et 3,08 (2s, 2 x 3H, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,61 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 4,80 (s large, 2H, $-\text{CH}_2\text{CON} \langle$) ;
35 5,21 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,79 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7)



6,75 (s, 1H, H thiazole) ; 6,88 et 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ;
 7,19 (s large, 2H, -NH₂) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇) ; 12,73
 (s, 1H, -N=C-OH ou -NH-C(=O)- triazine).

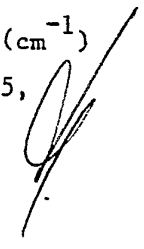
Le sel de sodium de la (N,N-diméthylcarbamoyleméthyl)-4
 5 dioxo-5,6 thioxo-4-perhydrotriazine-1,2,4 peut être obtenu par la
 méthode de M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. Fr. (1970) 1590
 par action d'oxalate d'éthyle sur la (N,N diméthylcarbamoyleméthyl)-4
 thiosemicarbazide dans le méthanol en présence de méthylate de sodium.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 10 3200, 1696, 1640, 1580, 1530.

EXEMPLE DE REFERENCE 11 -

On porte à 80°C pendant 1 heure 20 une solution de 18,2 g
 de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2
 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo
 15 [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 8,4 g de dioxo-5,6 éthoxy-
 carbonylméthyl-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 3,11 cm³ de
 diisopropyléthylamine dans 182 cm³ de diméthylformamide. Le mélange
 est refroidi, dilué par 2000 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 3 fois
 100 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, par 2 fois
 20 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate
 de magnésium, filtré et concentré à sec sous pression réduite (20 mm
 de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne
 de 313 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne :
 4,9 cm, hauteur : 31 cm) et élué par 2000 cm³ d'un mélange cyclohexane-
 25 acétate d'éthyle 20-80 (vol.) puis par 2200 cm³ d'acétate d'éthyle en
 recueillant des fractions de 100 cm³. On concentre à sec les fractions
 10 à 40 sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) et obtient
 ainsi 6,15 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(dioxo-5,6 éthoxycarbonyl-
 méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3
 30 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8
 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E
 sous forme d'une meringue jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3400, 1795, 1720, 1685, 1590, 1515, 1490, 1445, 1210, 1040, 935,
 35 750, 700



Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,28 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) ; 3,32 et 4,50 (2d, J = 18, 2H, $-\overset{\text{O}}{\text{SCH}_2}-$) ;
 4,02 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 4,23 (q, J = 7, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_3$) ; 4,60 (s, 2H,
 $>\text{NCH}_2\text{COO}-$) ; 4,63 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,05 (dd, J = 4 et 9, 1H,
 5 H en 7) ; 6,70 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,76 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ;
 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 11,54 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ ou $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

A une solution refroidie à -10°C de 6 g de benzhydryloxy-
 carbonyl-2 [(dioxo-5,6 éthoxycarbonylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6
 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2
 10 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
 octène-2, isomère syn, forme E et de 2,27 cm³ de diméthylacétamide
 dans 60 cm³ de chlorure de méthylène on ajoute 1 cm³ de trichlorure
 de phosphore et maintient à -10°C pendant 1 heure 20. Le mélange
 est alors dilué dans 750 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par 3 fois
 15 100 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, par 2 fois
 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium et évaporée à
 sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu
 est chromatographié sur une colonne de 35 g de gel de silice Merck
 (0,06-0,2)(diamètre de la colonne : 2,1 cm, hauteur : 18 cm) et élué
 20 par 0,5 litre d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 30 cm³.
 On concentre à sec les fractions 2 à 7 sous 20 mm de mercure (2,7 kPa)
 et obtient ainsi 5,2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(dioxo-5,6 éthoxy-
 carbonylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3
 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5
 25 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous forme d'une
 meringue jaune.

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

3400, 1780, 1720, 1685, 1590, 1525, 1490, 1445, 1210, 1035, 940, 750,
 700

30 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,28 (t, J = 7, 3H, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$) ; 3,55 et 3,64 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ;
 4,06 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 4,26 (q, J = 7, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$) ; 4,63 (s, 2H,
 $>\text{N}-\text{CH}_2\text{COO}-$) ; 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,94 (dd, J = 4 et 9, 1H,
 H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,75 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ;
 356,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 11,05 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ ou $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

OH

On porte à 50°C pendant 15 minutes une solution de 5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(dioxo-5,6 éthoxycarbonylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] 5-octène-2, isomère syn, forme E dans 100 cm³ d'acide formique à 98 % et 30 cm³ d'eau distillée. Le mélange est refroidi, dilué par 70 cm³ d'eau, filtré et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est repris par 3 fois 50 cm³ d'éthanol et à chaque fois concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), le solide obtenu est alors mis en suspension dans 50 cm³ d'éthanol à reflux, refroidi, filtré, séché sous vide (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient ainsi 1,9 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 éthoxycarbonylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 15-yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous forme d'un solide jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3340, 3220, 3130, 1780, 1725, 1690, 1590, 1530, 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
20. 1,22 (t, J = 7, 3H, CH₃-CH₂-) ; 3,60 et 3,85 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ;
3,85 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,15 (q, J = 7, 2H, -OCH₂-CH₃) ; 4,66 (s, 2H,
>N-CH₂CO-) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,77 (dd, J = 4 et 9, 1H,
H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,87 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ;
7,08 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,15 (s large, 2H, -NH₂) ; 9,58
25. (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,80 (s, 1H, =NNHCO- ou =N-N=C-).

La dioxo-5,6 éthoxycarbonylméthyl-4 thio-3 perhydro-
triazine-1,2,4 peut être obtenue de la façon suivante :

A une suspension de 24,4 g d'hydrazinooxalate d'éthyle dans 185 cm³ d'éthanol anhydre on ajoute en 5 minutes à 25°C une solution
30. d'isothiocyanacétate d'éthyle dans 185 cm³ d'éthanol anhydre. Le mélange passe en solution puis il se forme à nouveau un précipité blanc. On laisse pendant 20 heures sous agitation sous azote puis ajoute en 15 minutes une solution préparée à partir de 8,5 g de sodium dans 185 cm³ d'éthanol et porte le mélange à reflux pendant 4 heures.
35. La suspension brun rouge obtenue est concentrée à sec sous pression

réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) et le résidu est dissous par addition de 100 cm³ d'acide chlorhydrique 4N et 2000 cm³ d'acétate d'éthyle. L'insoluble est séparé sur filtre et la phase organique est lavée par 4 fois 250 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, 5 séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient 43 g d'une gomme brun rouge qu'on dissout dans 300 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution brune obtenue est lavée par 3 fois 100 cm³ d'éther isopropylique et portée à pH 1 avec la quantité 10 nécessaire d'acide chlorhydrique 1N, et extraite par 500 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée en présence de noir décolorant et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient ainsi 9,5 g de dioxo-5,6 15 éthoxycarbonylméthyl-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 sous forme d'un solide brun.


Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3500-2800, 1740, 1700, 1645, 1380, 1235, 1200

Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
20 1,38 (t, J = 7, 3H, -CH₂CH₃) ; 4,30 (q, J = 7, 2H, -CH₂CH₃) ; 5,03
(s, 2H, >N-CH₂CO-) ; 12,50 (s, 1H, -NHCO-).

L'isothiocyanacétate d'éthyle peut être préparé selon
D. HOPPE et R. FOLLMANN, Chem. Ber. 109 3047 (1976).

EXEMPLE DE REFERENCE 12 -

25 On agite à 60°C sous azote pendant 3 heures un mélange de 10,04 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 1c) 200 cm³ 30 de diméthylformamide, 2,22 g d'allyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 600 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 200 cm³ d'eau et 2 fois 100 cm³ d'eau demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de 35 mercure. On reprend le résidu dans 50 cm³ de chlorure de méthylène.



- ajoute 20 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure. La poudre est déposée sur une colonne de 200 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 6,1 cm). On élue par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle
- 5 2 litres 20-80 (vol.), 1 litre 10-90 (vol.) puis 2 litres d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 120 cm³. Les fractions 8 à 28 sont concentrées à sec à 20°C sous 20 mm de mercure. On recueille 3,7 g d'[(allyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2
- 10 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue orangée.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3380, 1800, 1720, 1670, 1515, 1045, 940

- 15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz):
3,60 et 4,29 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,85 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,45 (d, J = 5, 2H, >NCH₂-) ; 5,05 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,17 à 5,27 (Mt, 2H, =CH₂) ; 5,78 à 5,92 (2 Mt, 2H, H en 7 et -CH=CH₂) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH₂-) ;
- 20 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 8,78 (s, 1H, -NHC(C₆H₅)₃) ; 9,04 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,62 (s, 1H, =N-NH-CO- ou =N-N=C-).

- A un mélange refroidi à -10°C de 2,34 g d'[(allyl-3)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3
- 25 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E et de 0,85 cm³ de diméthylacétamide dans 23 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 0,40 cm³ de trichlorure de phosphore et agite pendant 30 minutes à -10°C. On verse le mélange dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 50 cm³ d'eau,
- 30 50 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, et 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 30°C sous 20 mm de mercure. Le résidu, dissous dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, est fixé sur 10 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et déposé sur une colonne de

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 750, 735

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
3,57 et 3,66 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,03 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 4,52
15 (d, J = 4, 2H, $-\text{NCH}_2-$) ; 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,26 à 5,38
(2d, 2H, $=\text{CH}_2$) ; 5,78 à 5,88 (mt, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 5,92 (dd, J = 4 et 9,
1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,86 (d, J = 16,
 $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 6,96 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$) ; 7,05 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$) ;
11,68 (s, 1H, $=\text{NNHCO}-$ ou $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).

On dissout 1,34 g d'[[allyl-3]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxy carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 13 cm³ d'acide fermique, ajoute 6,5 cm³ d'eau et chauffe sous agitation à 50°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, le mélange est filtré et la solution est concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure). Le résidu est repris dans 50 cm³ d'éthanol, on chasse le solvant sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et répète cette opération 3 fois. Le résidu est traité au reflux par 100 cm³ d'éthanol, on élimine un léger insoluble par filtration, concentre le filtrat à 50 cm³, à 30°C sous une pression réduite (20 mm de mercure) et refroidit pendant 1 heure à +4°C. Après filtration et séchage du précipité, on recueille 0,37 g d'[[allyl-3]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 [amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

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

3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)

3,63 et 3,80 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,88 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 4,48 (d,
 5 J = 4, 2H, $-\text{NCH}_2-$) ; 5,19 à 5,27 (mt, 3H, $=\text{CH}_2$ et H en 6) ; 5,74 à
 5,92 (mt, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$ et H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ;
 6,91 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 7,09 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$) ;
 7,18 (s, $-\text{NH}_3^+$) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 12,61 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$
 ou $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).
 OH

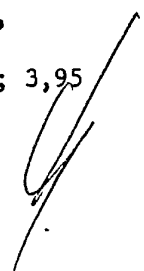
10 L'allyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 peut
 être préparée selon la méthode décrite dans le brevet belge 830 455.

EXEMPLE DE REFERENCE 13 -

On agite à 60°C, sous azote, pendant 3 heures un mélange de
 5,02 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2
 15 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5
 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 93 cm³ de
 diméthylformamide, 1,5 g de (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4
 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 1,05 cm³ de N,N-diiso-
 propyléthylamine. On dilue le mélange par 200 cm³ d'acétate d'éthyle,
 20 lave par 4 fois 200 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et
 concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On fixe le
 résidu sur 10 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) et dépose la poudre
 sur une colonne de 100 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre
 de la colonne : 2,5 cm, hauteur : 40 cm). On élue par 1,3 litre
 25 d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 60 cm³. On concentre
 à sec les fractions 6 à 20 à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et
 recueille 2,48 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [diméthyl-2,2
 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4
 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2
 30 acétamido]-7-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
 isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue jaune.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,32 et 1,43 (2s, 6H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,34 et 4,05 (2d, J = 18, 2H,
 0
 $-\text{SCH}_2-$) ; 3,74 (t, J = 6, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$) ; 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 3,95



(t, J = 6, 2H, $\text{>N-CH}_2\text{-}$) ; 4,38 (quint., J = 6, 1H, >CH-O) ; 4,65 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,06 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,71 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,84 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,96 (s, 1H, -COOCH<) ; 11,60 (s, 1H, =N-NHCO-).

- 5 On traite à -10°C pendant 40 minutes une solution de 2,48 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn,
- 10 forme E dans 22,9 cm³ de chlorure de méthylène et 0,85 cm³ de diméthylacétamide par 0,4 cm³ de trichlorure de phosphore. On verse le mélange dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle, lave successivement par 200 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium,
- 15 sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 10 g de gel de silice Merck (0,06-0,2), concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure et dépose la poudre obtenue sur une colonne de 40 g de gel de silice Merck (0,06-0,2)
- 20 (diamètre de la colonne : 1,5 cm, hauteur : 15 cm). On élue par 500 cm³ de chlorure de méthylène en recueillant des fractions de 60 cm³. On réunit les fractions 2 à 7, concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure et recueille 1,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4
- 25 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8/aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue jaune.

- On chauffe à 50°C pendant 30 minutes un mélange de 1,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 13 cm³ d'acide formique et 6,5 cm³ d'eau. On refroidit à 20°C , filtre et concentre à sec à 30°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa). On
- 35 reprend le résidu dans 100 cm³ d'éthanol, chasse le solvant à 20°C

sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et répète l'opération 2 fois. On reprend le solide jaune dans 100 cm³ d'éthanol bouillant, filtre, concentre le filtrat à 50 cm³ à 20°C (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), filtre, lave le solide par 20 cm³ d'éther diéthylique et sèche. On
 5 recueille 0,49 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7-carboxy-2-{[(dihydroxy-2,3 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2, isomère syn, forme E.

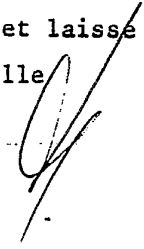
La RMN montre que ce produit contient environ 25 % d'ester
 10 formique de l'une ou l'autre des fonctions alcool .

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3650-2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆ + D₂O, δ en ppm, J en Hz) diol :
 15 3,87 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,75 (d, J = 4, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 et 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ;
 ester formique : 3,87 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,75 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,93 et
 20 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-) ; 8,22 (s, 1H, HCOO-).

La (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 peut être préparée de la manière suivante :

On prépare une solution de 1,12 g de sodium dans 50 cm³ de méthanol anhydre, ajoute, sous azote et en agitant à 25°C, 10 g de
 25 (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4-méthyl)-4 thiosemicarbazide puis, goutte à goutte en 10 minutes, 6,6 cm³ d'oxalate de diéthyle et on chauffe à reflux pendant 2 heures. On laisse refroidir à 20°C, dilue par 1 litre d'éther diéthylique, filtre et recueille après séchage 3,7 g d'un solide blanc. Le produit est repris dans 200 cm³ de chlorure
 30 de méthylène et agité en présence d'acide chlorhydrique 1N (10 cm³). On décante, lave par 2 fois 50 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend l'huile résiduelle dans 50 cm³ de chlorure de méthylène, amorce la cristallisation par grattage et laisse
 35 à 4°C pendant 3 heures. Après filtration et séchage, on recueille



1,5 g de (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 sous la forme de cristaux blancs.

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

3600-3100, 1680, 1575, 1535, 1210, 1060

5 Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
1,30 et 1,42 (2s, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,95 (m, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$) ; 4,50 (m, 3H, $-\text{CHO}-$ et $-\text{N}-\text{CH}_2-$).

Le (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 thiosemicarbazide peut être préparé de la manière suivante :

- 10 On chauffe à reflux pendant 2 heures 30 un mélange de 23,6 g de N-(diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl) dithiocarbamate de méthyle préparé selon le brevet US 4 064 242, 500 cm³ d'éthanol absolu et 5,6 g d'hydrate d'hydrazine. On concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et reprend dans 100 cm³ d'éther diéthylique.
- 15 Après filtration et séchage on recueille 15,2 g de (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 thiosemicarbazide sous la forme d'un solide de couleur crème fondant à 145°C.

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

3340, 3200, 1630, 1555, 1510, 1380, 1370, 1240, 1210, 1060

20 Spectre de RMN du proton (80 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
1,38 et 1,48 (2s, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,72 (dd, J = 5 et 6, 2H, $-\text{CH}_2\text{N}-$) ; 3,90 (s, 2H, $-\text{NH}_2$) ; 4,10 (dd, J = 6 et 7, 2H, $-\text{CH}_2\text{O}-$) ; 4,38 (m, 1H, $>\text{CHO}-$) ; 7,78 (t, J = 5, 1H, $-\text{CH}_2\text{NH}-$) ; 7,98 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{N}-$).

EXEMPLE DE REFERENCE 14 -

- 25 Une solution de 0,58 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 1c) et de 0,31 g de sel de sodium de dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 dans 10 cm³ de N,N-diméthylformamide est chauffée pendant 4 heures 30 à 60°C. Le mélange réactionnel refroidi est dilué par 150 cm³ d'éther éthylique, le précipité est séparé sur filtre, lavé 2 fois par 25 cm³ d'éther et séché. On obtient 0,6 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[dioxo-5,6

(hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E brut sous la forme d'une poudre beige amorphe.


Rf = 0,42 ; chromatoplaque de gel de silice, éluant mélange
5 d'acétate d'éthyle, d'acide acétique et d'eau 60-20-20 (vol.)

Le produit peut être purifié de la façon suivante : on le redissout dans 50 cm³ de solution diluée de soude (pH = 8) puis ramène à pH = 5 par de l'acide chlorhydrique dilué ; après filtration d'un léger insoluble, la solution obtenue est chromatographiée sur une
10 colonne de résine XAD-2 (diamètre : 2,4 cm) en éluant successivement les impuretés par 1 litre d'eau distillée puis le produit pur avec 1 litre de mélange eau- éthanol 95-5 (vol.). Après concentration sous pression réduite (5 mm de mercure) à 30°C et séchage on obtient 0,2 g
15 d'/(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme de cristaux jaune clair.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
3,60 (t, J = 5, 2H, >N-CH₂-CH₂OH) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH₃) ; 3,92 (t,
20 J = 5, 2H, >N-CH₂CH₂OH) ; 5,10 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,65 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,39 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 6,73 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,17 (s large, 2H, -NH₂) ; 7,37 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇).

On dissout 0,13 g d'/(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxy-
25 imino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 21 cm³ de solution N/100 de bicarbonate de sodium. La solution est congelée à -80°C et lyophilisée. On obtient 0,145 g du sel de sodium de l'/(amino-2
30 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'un lyophilisat blanc.

Rf = 0,28; chromatoplaque de gel de silice ; éluant mélange
35 d'acétate d'éthyle-acide acétique-eau 60-20-20 (vol.).



Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 3,50 (AB non résolu, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,60 (t, J = 6, 2H, $>NCH_2CH_2OH$) ;
 3,91 (t, J = 6, 2H, $>N-CH_2CH_2OH$) ; 3,87 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 5,07 (d,
 J = 4, 1H, H en 6) ; 5,60 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,31 (d,
 5 J = 16, 1H, $-CH=CH-S-$) ; 6,71 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,17
 (s large, 2H, $-NH_2$) ; 7,36 (d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$) ; 9,54 (d, J = 9,
 1H, $-CONH-$).

La dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 thioxo-3 perhydrotriazine-
 1,2,4 peut être préparée par application de la méthode décrite par
 10 M. BESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970) en
 opérant de la manière suivante :

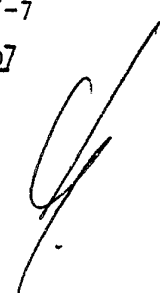
A une solution de méthylate de sodium (préparée à partir
 de 0,85 g de sodium) dans 37 cm³ de méthanol, on ajoute 5 g d'(hydroxy-
 éthyl)-4 thiosemicarbazide et 5,5 cm³ d'oxalate d'éthyle et chauffe
 15 le mélange au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement le
 précipité est séparé par filtration et lavé deux fois par 5 cm³ de
 méthanol. On obtient le sel de sodium brut qui est alors repris dans
 25 cm³ d'eau distillée ; la solution filtrée est acidifiée à pH = 2
 par de l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est séparé par filtra-
 20 tion, lavé à l'eau et séché à l'air. On obtient 2,4 g de dioxo-5,6
 (hydroxy-2 éthyl)-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 (F = 230°C).

Le sel de sodium peut être préparé en traitant 4,73 g de
 dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 dans
 le méthanol anhydre par l'éthyl-2 hexanoate de sodium. On obtient
 25 ainsi 4,7 g de sel de sodium.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes principales (cm⁻¹)
 3420, 3200, 3070, 1655, 1575, 1560, 1395, 1205, 1080, 1045, 835

L'(hydroxy-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide peut être obtenu
 selon la méthode décrite par Y. KAZAKOV et I.Y. POTOVSKII, Doklady
 30 Acad. Nauk. SSSR, 134, 824 (1960).

L'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7-7
 carboxy-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
 octène-2, isomère syn, forme E peut être préparé de la manière
 suivante :



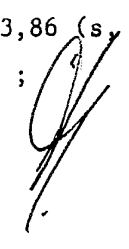
On chauffe à 50°C pendant 30 minutes une solution de 5,93 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans un mélange de 80 cm³ d'acide formique pur et 25 cm³ d'eau. Le mélange refroidi à 20°C est filtré et concentré à sec à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu par 150 cm³ d'acétone, concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), répète l'opération encore 2 fois, triture le résidu dans 75 cm³ d'éther et filtre. On recueille 3,4 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous forme d'une poudre jaune.

EXEMPLE DE REFERENCE 15 -

On agite à 60°C pendant 3 heures, sous azote, un mélange de 10,04 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène 2, isomère syn, forme E, (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 1c), 200 cm³ de diméthylformamide, 2,76 g d'[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm³ de diisopropyléthylamine. Le mélange refroidi est ensuite dilué par 800 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par 1,2 litre d'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On triture le résidu dans 150 cm³ d'éther, isole l'insoluble sur filtre et obtient après séchage 9,5 g d' [(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl -3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous le forme d'un solide brun clair.

30 Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3370, 1795, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 750, 735

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
1,75 (s, 3H, -COCH₃) ; 3,65 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,86 (s, 3H, -OCH₃) ; 3,88 (t, 2H, >NCH₂-) ; 5,26 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;



5,78 (dd, $J = 4$ et 9 , 1H, H en 7) ; 6,73 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,92 (d, $J = 16$, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{CHS}-$) ; 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$) ; 7,0 (d, $J = 16$, 1H, $=\text{CHS}-$) ; 7,78 (t, $J = 6$, $-\text{NHCOCH}_3$) ; 8,81 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 9,60 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 12,60 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ ou $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).
 OH

5 A une solution refroidie à -10°C de 9,03 g d'[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 85 cm³ de chlorure de
 10 méthylène, on ajoute 3,4 cm³ de diméthylacétamide puis 1,49 cm³ de trichlorure de phosphore. On agite pendant 2 heures à -10°C , dilue par 500 cm³ de chlorure de méthylène, lave par 250 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 250 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre
 15 à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C . On dissout le solide marron obtenu dans un mélange acétate d'éthyle-chlorure de méthylène-méthanol (120-120-80 cm³) et on chromatographie la solution sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4 cm). On élue par 1,5 litre d'un mélange acétate d'éthyle-
 20 méthanol 95-5 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 125 cm³. Les fractions 6 à 10 sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C . On recueille 3,33 g d'[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3]-thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (trityl-
 25 amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'un solide beige.

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
 3380, 1785, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)

30 1,75 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$) ; 3,32 (mt, 2H, $-\underline{\text{CH}}_2\text{NHCO}-$) ; 3,62 et 4,30 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,86 (t, 2H, $>\text{NCH}_2-$) ; 3,86 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 5,05 (d, $J = 4$, 1H, H en 6) ; 5,85 (dd, $J = 4$ et 9 , 1H, H en 7) ; 6,80 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,96 (d, $J = 16$, 1H, $-\underline{\text{CH}}=\text{CHS}-$) ; 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$) ; 7,12 (d, $J = 16$, 1H, $=\text{CHS}-$) ; 7,98 (t, $J = 6$, 1H, $-\text{NHCOCH}_3$) ; 8,75 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 9,04 (d, $J = 9$, 1H, $-\text{CONH}-$) ;
 35 12,60 (s, 1H, $=\text{N}-\text{NHCO}-$ ou $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$).
 OH

- On dissout 3,15 g d'1'[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 benzhydryl-oxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn,
- 5 forme E dans 80 cm³ d'acide formique, ajoute 30 cm³ d'eau et chauffe à 60°C sous agitation pendant 30 minutes. Le mélange refroidi est filtré et concentré à sec sous pression réduite (0,05 mm de mercure) à 50°C. On reprend le résidu par 250 cm³ d'éthanol, concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C, répète l'opération
- 10 puis reprend le solide dans 40 cm³ d'éthanol en agitant à 40°C. Après refroidissement, filtration et séchage, on obtient 1,56 g d'1'[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
- 15 isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

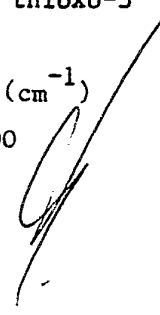
Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3500, 2500, 1775, 1710, 1685 à 1630, 1540, 1045, 950

- Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
- 1,90 (s, 3H, -CH₃) ; 3,48 (m, 2H, -CH₂NH) ; 3,62 et 3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,0 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,15 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
- 20 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,31 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,73 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,54 (s large, 1H, -CONHN= ou -C=N-N=).

- 25 On dissout 0,128 g du produit précédent dans 2 cm³ d'une solution 0,1 M de bicarbonate de sodium, filtre et lyophilise la solution. On recueille 0,127 g du sel de sodium de 1'[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2
- 30 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

On obtient 3,61 g d'(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 {F. inst. [Kofler] > 260°C,

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3365, 3050, 2000, 1710, 1630, 1600-1580, 1545, 1350, 1330, 1200



Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 1,7 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3 à 3,7 (mt, $-\underline{CH}_2NHCO-$ et H_2O) ; 4,3 (t, 2H,
 $>NCH_2-$) ; 7,85 (t, 1H, $-NHCO-$) ; 12,5 (m, 2H, $-NH-$ du cycle)},
 à partir de 4,41 g d'(acétamido-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide et de
 5 3,4 cm³ d'oxalate d'éthyle en présence de méthylate de sodium, par
 application de la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE ; Bull.
 Soc. Chim. France 1590 (1970).

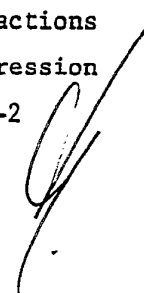
Le thiosemicarbazide de départ peut être obtenu en opérant
 de la manière suivante :

10 On porte au reflux pendant 2 heures une solution de 57,7 g
 de N-(acétamido-2 éthyl) dithiocarbamate de méthyle et de 14,6 cm³
 d'hydrate d'hydrazine dans 300 cm³ d'éthanol absolu. On refroidit le
 mélange à 4°C, filtre et sèche l'insoluble à 30°C sous 0,05 mm de
 mercure. On obtient 39,5 g d'(acétamido-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide
 15 sous la forme de cristaux blancs (F. inst. [Kofler] = 171°C).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3280, 3180, 1650, 1560 à 1535, 1360, 1280.

EXEMPLE DE REFERENCE 16 -

On agite à 60°C sous azote pendant 2 heures 30 un mélange
 20 de 6,02 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2
 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3
 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, (obtenu
 comme décrit à l'exemple de référence 1c), 60 cm³ de diméthylformamide,
 2,27 g d'acétamidométhyl-2 mercapto-5 thiadiazol-1,3,4 et 1,15 cm³
 25 de diisopropyléthylamine. On dilue le mélange refroidi par 250 cm³
 d'acétate d'éthyle, lave par 150 cm³ d'eau, 100 cm³ d'acide chlorhydrique
 0,1 N, 100 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois
 100 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec
 à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu, fixé sur
 30 20 g de gel de silice Merck (0,05-0,2), est déposé sur une colonne de
 70 g de gel de silice (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 2,5 cm).
 On élue par 2,5 litres d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions
 de 100 cm³. On évapore à sec les fractions 9 à 23 à 20°C sous pression
 réduite (20 mm de mercure) et recueille 3 g d'[(acétamidométhyl-2



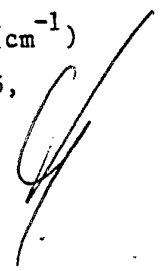
thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2
[méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8
oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E
sous la forme d'une meringue brune.

5 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3400, 1795, 1720, 1670, 1525, 1495, 1450, 1370, 1040, 940, 750, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
1,97 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$) ; 3,30 et 4,15 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,08
(s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 4,64 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,72 (AB, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$) ;
10 6,14 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ;
6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}-$).

A une solution refroidie à -10°C de 3 g d'[(acétamidométhyl-2
thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2
[méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8
15 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E
dans 29 cm^3 de chlorure de méthylène, on ajoute 1,1 cm^3 de diméthyl-
acétamide et 0,519 cm^3 de trichlorure de phosphore puis agite pendant
1 heure à -10°C . On verse le mélange dans 250 cm^3 d'acétate d'éthyle,
lave par 250 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et
20 2 fois 100 cm^3 d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre
à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On dissout le
résidu dans 10 cm^3 de chlorure de méthylène et chromatographie la solu-
tion sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de
la colonne : 4 cm). On élue par 2,5 litres d'un mélange acétate d'éthyle-
25 cyclohexane 80-20 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des
fractions de 100 cm^3 . On évapore à sec à 20°C sous pression réduite
(20 mm de mercure) les fractions 11 à 21 et recueille 2,1 g d'[(acéta-
mido-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2
[méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8
30 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la
forme d'une meringue jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3400, 3280, 1785, 1720, 1670, 1530, 1495, 1450, 1370, 1040, 945,
755, 700



Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

2,0 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$) ; 3,58 et 3,68 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,08 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 4,75 (d, J = 5, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$) ; 5,10 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,97 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,55 (t, J = 5, 1H, $-\text{NHCO}-$) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,0 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$) ; 7,05 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 7,18 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$).

On dissout 2,1 g d'[(acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 21 cm³ d'acide formique, on ajoute 12 cm³ d'eau et chauffe à 50°C pendant 30 minutes. Le mélange refroidi vers 20°C est ensuite filtré et concentré à sec à 50°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure), le résidu est repris dans 50 cm³ d'éthanol et le solvant est chassé à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) ; on répète cette opération 2 fois, puis reprend le résidu dans 50 cm³ d'éthanol au reflux. On filtre à chaud pour éliminer un léger insoluble, concentre à 20 cm³ sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et filtre. Après séchage, on obtient 0,75 g d'[(acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 [(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre de couleur crème.

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

3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $\text{DMSO}-d_6$, δ en ppm, J en Hz)

1,90 (s, 3H, $-\text{COCH}_3$) ; 3,68 et 3,92 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,87 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$) ; 4,22 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,60 (AB limite, 2H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, $-\text{OCH}_3$) ; 7,15 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 7,20 (s, 3H, $-\text{NH}_3^+$) ; 7,25 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

L'acétamidométhyl-2 mercapto-5 thiadiazole-1,3,4 peut être préparé par application de la méthode décrite dans la demande de brevet japonais 76 80857.

EXEMPLE DE REFERENCE 17 -

On agite à 50°C sous azote, pendant 24 heures, un mélange de 10 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5

5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 200 cm³ de diméthylformamide et 5,75 g du sel de sodium du (diméthoxy-2,2 éthyl)-1 mercapto-5 tétrazole. On dilue par 200 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ d'eau, décante, lave par 3 fois 200 cm³ d'eau et 100 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, on filtre et concentre à sec,

10 sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06 ; diamètre de la colonne : 6 cm, hauteur : 30 cm). On élue par 3,8 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (vol.) et 4,6 litres d'un mélange 25-75 en recueillant des fractions de 120 cm³. On concentre à sec

15 les fractions 40 à 69 sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C et recueille 3,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue brune,


20 utilisée telle quelle dans les opérations suivantes.

On traite à -8°C pendant 30 minutes, sous agitation, une solution de 3,37 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]

25 octène-2, isomère syn, forme E, dans 25 cm³ de chlorure de méthylène et 1,31 cm³ de diméthylacétamide par 0,58 cm³ de trichlorure de phosphore. On dilue par 75 cm³ de chlorure de méthylène, lave par 2 fois 50 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 50 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre

30 à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On chromatographie le résidu sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4 cm, hauteur : 20 cm). On élue par 1,8 litre d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (vol.) en recueillant des fractions de 60 cm³, sous une pression de 40 kPa. On évapore à sec les

35 fractions 16 à 24 et recueille 1,1 g de benzhydryloxy-carbonyl-2



{[(diméthoxy-2,2 éthyl)-1 tétrazoly1-5] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue de couleur crème.

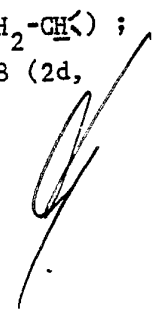
- 5 Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques (cm^{-1})
3400, 1790, 1725, 1690, 1520, 1500, 1450, 1210, 1050, 1040, 945,
755, 705.

proton

- Spectre de RMN du/(350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
3,31 (s, 6H, $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$) ; 3,65 et 3,91 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ;
10 3,83 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 4,48 (d, J = 6, 2H, NCH_2CH) ; 4,70 (t, J = 6,
 NCH_2CH) ; 5,23 (d, J = 4, H_6) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, H_7) ;
6,74 (s, H du thiazole) ; 6,96 (s, $-\text{COOCH}_3$) ; 7,02 et 7,08 (2d, J = 16,
2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$) ; 8,79 (s, $-\text{NH}-$) ; 9,60 (d, J = 9, $-\text{NHCO}-$).

- On chauffe à 50°C, pendant 30 minutes, une solution de
15 1,06 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-1 tétrazoly1-5] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 42 cm^3 d'acide formique. On concentre à sec sous 0,05 mm de mercure (0,07 kPa) à 30°C, reprend dans 100 cm^3 d'acétone, concentre
20 à nouveau à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C et répète cette opération 4 fois. Le solide jaune est traité à reflux dans 30 cm^3 d'acétone. On laisse refroidir et filtre. Après séchage on recueille 0,43 g d'[(amino-2 thiazoly1-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2
25 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-1 tétrazoly1-5] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3350, 1780, 1680, 1655, 1620, 1530, 1120, 1040, 940

- Spectre de RMN du proton (350 MHz, $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$, δ en ppm, J en Hz)
30 3,61 (s, 6H, $\text{C}(\text{OCH}_3)_2$) ; 3,92 (s large, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,31 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 4,73 (d, J = 6, 2H, NCH_2-) ; 5,0 (t, J = 6, 1H, $-\text{CH}_2-\text{CH}$) ;
5,38 (d, J = 4, H_6) ; 6,05 (dd, J = 4 et 9, H_7) ; 7,16 et 7,88 (2d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CH}-$) ; 7,50 (s, H du thiazole).
- 


Le sel de sodium du (diméthoxy-2,2 éthyl)-1 mercapto-5 tétrazole peut être préparé de la manière suivante :

On chauffe à reflux une solution de 65 g d'azoture de sodium dans 1680 cm³ d'éthanol à 95 %. On ajoute goutte à goutte sous agitation, en 1 heure 30, une solution de 147,2 g d'isothiocyanate de diméthoxy-2,2 éthyle dans 320 cm³ d'éthanol à 95 % et chauffe à reflux pendant 12 heures. On concentre à sec à 40°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), reprend le résidu dans 600 cm³ d'acétone, filtre et ajoute 1 litre d'éther diéthylique. On amorce la cristallisation et ajoute à nouveau 2,5 litres d'éther diéthylique. On abandonne à 20°C pendant 24 heures et filtre. Après séchage on recueille 208,2 g de sel de sodium du (diméthoxy-2,2 éthyl)-1 mercapto-5 tétrazole à l'état d'hydrate.

Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques (cm⁻¹)
15 3480, 3220, 2840, 1660, 1400, 1290, 1115, 1070, 1025, 790

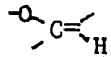
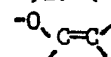
Exemple de référence 18 -

A une solution refroidie à -15°C de 2,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyl-oxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, (obtenu comme décrit précédemment) dans 30 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 0,65 g de chlorure de p.toluènesulfonyle puis, goutte à goutte en 10 minutes, une solution de 0,44 cm³ de triéthylamine dans 5 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 30 minutes à -15°C et laisse remonter à +20°C en 1 heure, on dilue le mélange par 50 cm³ de chlorure de méthylène, lave par 3 fois 50 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 3 fois 50 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 30°C.

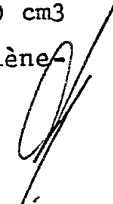


Le résidu est repris dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 50 cm³ d'oxyde de diisopropyle, agite pendant 10 minutes, filtre et après séchage recueille 1,6 g de poudre beige constituée principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octènes-2 et -3, mélange des formes E et Z.

Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques (cm⁻¹)
1790, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1195, 1180, 1075, 1005, 950, 755, 705

10. Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
2,45 (s, 3H, -CH₃) ; 3,40 et 3,55 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ;
4,27 (dd, J = 2 et 6, 1H, ) ; 4,77 (dd, J = 2 et 16, 1H, ) ; 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,94 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,81 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,91 (s, 1H, -COOCH₃) ;
15 7,07 (dd, J = 6 et 16, 1H, -CH=CH₂) ; 7,74 (d, J = 8, 2H, H du groupe sulfonyle)

A une solution refroidie à -10°C de 1,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octènes-2 et -3, 20 isomère syn, mélange des formes E et Z dans 5 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte, en 10 minutes, une solution de 0,33 g d'acide m.chloroperbenzoïque à 85 % dans 7 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à -10°C, dilue par 30 cm³ de chlorure de méthylène, lave par 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée 25 de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de 20 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 1 cm, hauteur : 10 cm). On élue par 500 cm³ 30 de chlorure de méthylène, 1 litre d'un mélange chlorure de méthylène-



acétate d'éthyle 97-3 (vol.) et 1,5 litre d'un mélange 95-5 (vol.) en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 14 à 24 sont évaporées à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On recueille 0,45 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3

5 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques (cm⁻¹)
1800, 1725, 1690, 1635, 1520, 1495, 1450, 1195, 1180, 1070, 1050, 1000, 945, 740, 700

10 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
2,45 (s, 3H, -CH₃) ; 3,19 et 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ;
4,27 (dd, J = 2 et 6, 1H, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{C}=\text{CH}$) ; 4,62 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
4,76 (dd, J = 2 et 13, 1H, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{C}=\text{CH}$) ; 6,20 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
6,80 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,90 (s, 1H, -COOCH₃) ; 6,92 et 7,10 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-) ; 7,05 (dd, J = 6 et 13, 1H, =NOCH=) ; 7,73 (d, J = 8, 2H, H en ortho du groupe -OSO₂-)

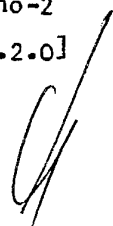
On chauffe à 60°C, pendant 4 heures, un mélange de 0,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1

20 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 5 cm³ de diméthylformamide, 0,1 g de mercapto-5 méthyl-1 tétrazole et 0,15 cm³ de N,N-diisopropyl-éthylamine. On reprend dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 50 cm³ d'eau, 50 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, 50 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'une solution saturée de

25 chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de 50 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 1,5 cm, hauteur : 15 cm). On élue par 2,5 litres d'un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 90-10 (vol.)

30 sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 18 à 42 sont concentrées à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On recueille ainsi 0,15 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]

35 octène-2, isomère syn, forme E, dont les caractéristiques sont les suivantes :



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

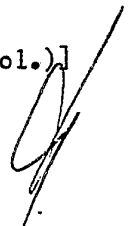
3340, 2940, 2860, 1800, 1730, 1690, 1640, 1575, 1525, 1500, 1450,
1215, 1045, 1005, 950, 765, 760

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

- 5 3,31 et 4,05 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,92 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 4,26 (dd, J = 2 et 6, 1H, H_α $\text{C}=\text{C}$ H_β) ; 4,76 (dd, J = 2 et 14, 1H, H_α $\text{C}=\text{C}$ H_β) ;
4,67 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,18 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
6,78 (s, 3H, H du thiazole) ; 6,95 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$) ; 7,0 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$) ; 7,05 (dd, J = 4 et 6, 1H, $-\text{OCH}=\text{}$) ; 7,10 (s, 1H, $-\text{CNH}-$) ;
10 7,58 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$)

- On traite à -10°C , pendant 20 minutes, une solution de 3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E,
15 dans 31,7 cm³ de chlorure de méthylène et 1,22 cm³ de diméthylacétamide par 0,554 cm³ de trichlorure de phosphore. On verse le mélange dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 250 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 250 cm³ d'eau et 250 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre
20 et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C . On fixe le produit sur 10 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) et chromatographie sur une colonne de 30 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 1,5 cm). On élue par 250 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (vol.), 250 cm³ d'un mélange 70-30 (vol.) et
25 250 cm³ d'un mélange 60-40 (vol.) en recueillant des fractions de 60 cm³. On concentre à sec les fractions 5 à 10 sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C et recueille 1,92 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue de
30 couleur crème.

Rf = 0,58 [chromatoplaque de silicagel, éluant :
cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (vol.)]



On agite à 50°C, pendant 15 minutes, un mélange de 1,92 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 15 cm³ d'acide formique et 7 cm³ d'eau. On filtre et concentre à sec sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa) à 30°C. On reprend l'huile restante dans 100 cm³ d'éthanol, chasse le solvant sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C et répète cette opération une seconde fois. On reprend dans 100 cm³ d'éthanol, chauffe à reflux en agitant, laisse refroidir et

10 filtre. Après séchage on recueille 0,72 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une poudre jaune.


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

15 3340, 1770, 1680, 1620, 1530 et 1380.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

3,64 et 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,0 (s, 3H, -CH₃) ; 4,22 (dd, J = 2 et 6, 1H, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{C}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$) ; 4,65 (dd, J = 2 et 14, 1H, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{C}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;

20 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,96 (dd, J = 6 et 14, 1H, -OCH=CH₂) ; 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,83 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

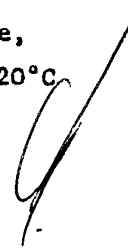


EXEMPLE DE REFERENCE 19 -

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

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

On agite pendant 1 heure à 60°C et sous azote un mélange de 1,16 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, 35 cm³ de diméthylformamide, 1,67 g de [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4) -2 acétylthio]-5 méthyl-2 thiadiazole-1,3,4 isomère syn et 0,35 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 140 cm³ d'acétate d'éthyle, lave la solution par 3 fois 70 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu dans 25 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 5 g de gel de silice Merck (0,06-0,2 mm), concentre à sec à 20°C.



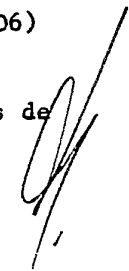
sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et dépose la poudre sur une colonne de 35 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 2 cm). On élue successivement par 100 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (vol.), 250 cm³ d'un mélange 60-40 (vol.), 5 500 cm³ d'un mélange 40-60 (vol.), 500 cm³ d'un mélange 20-80 (vol.) et 500 cm³ d'acétate d'éthyle pur en recueillant des fractions de 60 cm³. On concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) les fractions 17 à 26 et recueille 0,56 g de benzhydryloxycarbonyl-2

10 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazole-1,3,4 yl-5 thio)-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue rosée.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3380, 1800, 1725, 1680, 1515, 1490, 1445, 1045, 935, 750

15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
2,72 (s, 3H, -CH₃) ; 3,28 et 4,08 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,07 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,60 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,16 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,71 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (s, 1H, -COOCH-) ; 7,07 (s, 1H, -NH C(C₆H₅)₃) ; 7,23 et 7,33 (2d, J = 16, -CH=CH-).

20 A une solution de 5,11 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E et de 2,1 cm³ de diméthyl-acétamide dans 50 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à -8°C et
25 sous agitation 0,93 cm³ de trichlorure de phosphore. On agite pendant 1 heure à -8°C et dilue le mélange par 1 litre d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 250 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 250 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec à 20°C sous
30 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le produit, mis en solution dans 50 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 40-60 (vol.), est chromatographié sur une colonne de 150 g de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 5 cm). On élue par 3 litres du mélange précédent sous une pression de 4 kPa en recueillant des fractions de



125 cm³. Les fractions 10 à 20 sont concentrées à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 2,69 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous forme d'une meringue jaune.

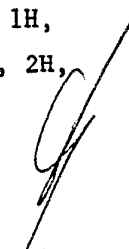
Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 1495, 1445, 1045, 940, 755

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
10 2,75 (s, 3H, -CH₃) ; 3,60 et 3,69 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,09 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,93 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,98 (s, 1H, -COOCH-) ; 7,0 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ; 7,22 (d, J = 14, 1H, -CH = CHS-).

On agite à 50°C pendant 15 minutes un mélange de 2,37 g de
15 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 30 cm³ d'acide formique additionné de 14 cm³ d'eau. On laisse refroidir, dilue par 16 cm³ d'eau et filtre. On concentre à sec le filtrat à
20 30°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa) et reprend le résidu par 3 fois 50 cm³ d'éthanol en concentrant à sec à chaque fois. Le solide obtenu est agité à 50°C dans 35 cm³ d'éthanol pendant 25 minutes, on filtre, lave par 2 fois 20 cm³ d'éther éthylique et sèche. On recueille
1,18 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2
25 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3400, 3200, 3100, 2200, 1775, 1675, 1530, 1045, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
30 2,74 (s, 3H, -CH₃) ; 3,67 et 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,86 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,21 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (2d, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,12 et 7,17 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-) ; 7,20 (s, 2H, -NH₂) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).



Le [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétylthio]-5 méthyl-2 thiadiazole-1,3,4, isomère syn, peut être préparé de la manière suivante:

A une suspension refroidie à 4°C de 8,88 g d'acide [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2]acétique, isomère syn et de 2,64 g de mercapto-5 méthyl-2 thiadiazole-1,3,4 dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute sous agitation en une seule fois 4,96 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 4 heures à 4°C, filtre la suspension, lave par 2 fois 200 cm³ d'eau, 2 fois 100 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre, concentre à 20 cm³ à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et filtre. Le filtrat est dilué par 200 cm³ d'éther de pétrole, on filtre et recueille 6,2 g de poudre jaune correspondant au produit brut attendu.

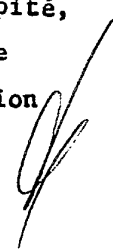
La purification s'effectue de la manière suivante : on traite à reflux le produit précédent par 200 cm³ de cyclohexane, filtre à chaud, concentre le filtrat à 30 cm³ (à 20°C sous 20 mm de mercure ; 2,7 kPa), filtre et recueille 4,5 g de [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétylthio]-5 méthyl-2 thiadiazole-1,3,4, isomère syn.

Spectre de RMN du proton (80 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) 2,85 (s, 3H, -CH₃) ; 4,08 (s, 3H, =NOCH₃) ; 6,60 (s, 1H, H du thiazole)

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹) 1695, 1605, 1580, 1530, 1490, 1450, 1050, 900.

EXEMPLE DE REFERENCE 20 -

On ajoute 0,18 g de thiourée à une solution de 1,4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (bromo-4 hydroxyimino-2 oxo-3 butyramido)-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 25 cm³ d'éthanol, 25 cm³ de tétrahydrofurane et 5 cm³ d'eau et on agite pendant 4 heures à 20°C. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa). On triture le résidu avec 10 cm³ d'eau, amène à pH 7 avec une solution de bicarbonate de sodium, filtre le précipité, le lave par 5 cm³ d'eau et le sèche. On obtient 1,3 g d'un solide beige clair qui est dissous dans 10 cm³ de chloroforme. La solution

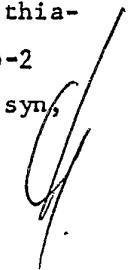


obtenue est ajoutée goutte à goutte à 100 cm³ d'éther isopropylique sous agitation. L'insoluble formé est filtré, redissous dans 25 cm³ de tétrahydrofurane, la solution formée est filtrée en présence de noir décolorant, et concentrée jusqu'à un volume de 5 cm³ sous pression
 5 réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa). On ajoute à cette solution 25 cm³ d'acétate d'éthyle. Le solide formé est filtré, lavé par 10 cm³ d'acétate d'éthyle et séché. On obtient ainsi 0,9 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [hydroxyimino-2 (amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1
 10 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous forme d'un solide beige.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3380, 3200, 3100, 1785, 1720, 1685, 1630, 1535, 1500, 1445, 1210,
 950, 760, 745, 705

15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 2,71 (s, 3H, -CH₃ Het) ; 3,72 et 3,98 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ;
 5,28 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,90 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
 6,80 (1, 1H, H du thiazole) ; 6,98 (s, 1H, -COOCH₃) ;
 7,05 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,26 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ;
 20 9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 11,85 (s large, 1H, =NOH).

On dissout 0,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [hydroxyimino-2 (amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 6 cm³ d'acide formique à 98 %. On ajoute 6 cm³ d'eau
 25 distillée et porte pendant 15 minutes à 60°C. La solution trouble est refroidie, filtrée en présence de noir décolorant et le filtrat est évaporé à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa). On ajoute 10 cm³ d'éthanol au résidu, concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa), recommence cette opération deux fois puis
 30 porte à reflux la suspension du résidu avec 10 cm³ d'éthanol, refroidit, filtre et sèche sous pression réduite (0,5 mm de mercure, 0,07 kPa). On obtient ainsi 0,07 g de carboxy-2 [hydroxyimino-2 (amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn,
 35 forme E, sous forme d'un solide jaune.



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

3600, 2200, 1770, 1660, 1630, 1530, 1390, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)

2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het) ; 3,64 et 3,90 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ;

5 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;

6,65 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,08 (s. large, 2H, $-\text{NH}_2$) ;

7,10 et 7,20 (2 d, J = 14, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$) ; 9,46 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$) ;

11,28 (s large, 1H, $=\text{NOH}$)

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-4 hydroxyimino-2 oxo-3
10 butyramido)-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8
thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, peut être
préparé de la manière suivante :

On met en suspension à 10°C , 1,8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2
(bromo-4 oxo-3 butyramido)-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2
15 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, dans un
mélange de 23 cm^3 de tétrahydrofurane et de 4,7 cm^3 d'eau. On ajoute
ensuite 7,8 cm^3 d'acide acétique, refroidit à 0°C par de la glace, ajoute
une solution de 0,187 g de nitrite de sodium dans 2,3 cm^3 d'eau et
laisse le mélange réactionnel remonter à 20°C pendant 4 heures. La solu-
20 tion résultante est diluée par 150 cm^3 d'eau glacée. Le précipité est
filtré, dissous dans 100 cm^3 d'acétate d'éthyle, la phase organique est
lavée deux fois par 25 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de
sodium, deux fois par 25 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium,
séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec sous pres-
25 sion réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa). On obtient ainsi 1,5 g de
benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-4 hydroxyimino-2 oxo-3 butyramido)-7
[(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bi-
cyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous forme d'un solide brun.

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

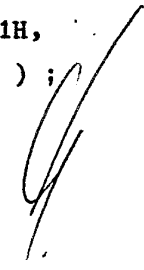
30 1785, 1715, 1685, 1540, 1495, 1455, 1205, 950, 760, 745, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

2,76 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het) ; 4,53 (s, 2H, $-\text{COCH}_2\text{Br}$) ; 5,12 (d, J = 4, 1H,

H en 6) ; 5,85 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 7,01 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ;

9,43 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 16,50 (s large, 1H, $=\text{NOH}$)



Une solution de 5,79 g de brome dans 3,53 cm³ de chlorure de méthylène est ajoutée goutte à goutte à une solution de 3,04 g de dicétène dans 3,53 cm³ de chlorure de méthylène à -30°C en 35 minutes. Cette solution est agitée à la même température pendant 30 minutes.

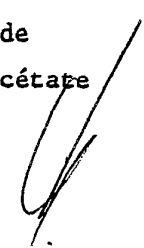
- 5 On prélève le dixième de cette solution et on l'ajoute goutte à goutte à une solution agitée de 1,38 g d' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E et de 1,11 cm³ de bistriméthylsilylacétamide dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle à -15°C en 10 minutes et
- 10 la solution est agitée à la même température pendant 30 minutes. On ajoute ensuite 20 cm³ d'eau, décante, lave la phase organique trois fois par 10 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, la sèche sur sulfate de magnésium, la filtre et la concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient ainsi 1,9 g de
- 15 benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-4 oxo-3 butyramido)-7 [(méthyl-2 thia-diazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E sous forme d'un solide brun.

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

1780, 1720, 1680, 1535, 1490, 1450, 1250, 940, 760, 700

- 20 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
- 2,75 (s, 3H, -CH₃ hétérocycle) ; 3,58 et 3,84 (2 d, J = 19, 2H, -SCH₂-) ; 3,75 (s, 2H, -COCH₂CO-) ; 4,03 (s, 2H, -CH₂Br) ; 5,04 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,85 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,98 (s, 1H, -COOCH₃)

- 25 L' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, peut être préparé de la manière suivante :

- A une suspension de 9,2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, dans 138 cm³
- 30 d'acétonitrile à 35°C, on ajoute, en 3 minutes, une solution de 8,43 g d'acide p.toluènesulfonique monohydraté dans 46 cm³ d'acétonitrile. Le mélange devient homogène et on maintient à 38°C pendant 40 minutes puis verse ce mélange dans une solution de 7,44 g de bicarbonate de sodium dans 600 cm³ d'eau. Le mélange est extrait par 300 cm³ d'acétate
- 

d'éthyle puis par trois fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par deux fois 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et

5 concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa).

On obtient ainsi 6,8 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, sous forme d'une gomme brune.

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

10 3400, 3340, 1780, 1720, 1670, 1560, 1500, 1455, 950, 760, 745, 700

Spectre de RMN du proton (80 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)


2,72 (s, 3H, -CH₃ hétérocycle) ; 3,46 (s, large, 2H, -SCH₂-) ;

4,77 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,00 (d, J = 4, 1H, H en 7) ;

7,00 (s, 1H, -COOCH₃) ; 7,18 (s large, 2H, -CH=CH-)

15 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-2 thiadiazole-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, peut être préparé de la façon suivante :

A une solution de 17 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxy-carbonylamino-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, et de 10,9 cm³
 20 de diméthylacétamide dans 170 cm³ de chlorure de méthylène à -10°C on ajoute en 5 minutes 4,7 cm³ de trichlorure de phosphore et maintient à -10°C pendant une heure. Le mélange réactionnel est dilué par 2000 cm³ d'acétate d'éthyle à 0°C, lavé trois fois par 250 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, par 250 cm³ d'une solution saturée de
 25 chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé à sec sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur une colonne de 291 g de gel de silice Merck (0,063-0,2) (diamètre de la colonne : 4,5 cm ; hauteur : 37 cm) en éluant par 3 litres d'un mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle 92,5-7,5 (en volumes) et en
 30 recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 12 à 29 contenant le produit sont évaporées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa). On obtient ainsi 9,25 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, sous
 35 forme d'un solide jaune clair.



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

3370, 1790, 1715, 1700, 1520, 1160, 945, 740, 700

Spectre de RMN du proton (80 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$) ; 2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ hétérocycle) ;
 5 3,68 (s. large, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 5,03 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
 5,28 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 5,65 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
 7,00 (1H, s, $-\text{COOCH}_3$)

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-2
 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo
 10 [4.2.0] octène-2, isomère E, peut être obtenu de la façon suivante :


On porte à 60°C pendant 2 heures une solution de 20 g
 de benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyl-
 oxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, 4,87 g
 de méthyl-2 thiadiazoline-1,3,4 thione-5 et 5,04 cm^3 de diisopropyl-
 15 éthylamine dans 200 cm^3 de diméthylformamide. Le mélange est versé sur
 2000 cm^3 d'eau glacée, extrait par 2000 cm^3 puis 500 cm^3 d'acétate
 d'éthyle, les phases organiques sont réunies, lavées par 250 cm^3 d'une
 solution saturée de bicarbonate de sodium, par quatre fois 250 cm^3
 d'eau distillée puis par 250 cm^3 d'une solution saturée de chlorure
 20 de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées en présence de
 noir décolorant et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de
 mercure, 4 kPa) à 30°C . On obtient ainsi 17 g de benzhydryloxy-carbonyl-2
 t-butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2
 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E,
 25 sous forme d'une gomme brun-vert. On redissout dans 60 cm^3 d'acétate
 d'éthyle, reprécipite par 600 cm^3 d'oxyde d'isopropyle, filtre et sèche.
 On obtient ainsi le produit attendu sous forme d'une poudre jaune.

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

3410, 1795, 1720, 1500, 1160, 1050, 940, 755, 740, 700

30 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)


1,50 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$) ; 2,75 (s, 3H, $-\text{CH}_3$ Het) ; 3,30 et 4,15 (2 d,
 J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,55 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,7 à 5,9 (m, 2H,
 $-\text{CONH}-$ et H en 7) ; 6,97 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$) ; 7,53 (d J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$)



EXEMPLE DE REFERENCE 21 -

On dissout 0,51 g d'amino-7 carboxy-2 [(méthyl-1 tétrazo-
lyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
forme E, dans un mélange de 10 cm³ d'eau, 0,63 g de bicarbonate de
5 sodium et 7,5 cm³ d'acétone. On refroidit à -8°C et ajoute goutte à
goutte, en 5 minutes, une solution de 0,363 g de chlorure de bromo-4
méthoxyimino-2 oxo-3 butyryle, forme syn, dans 5 cm³ d'acétone. On
agite pendant 50 minutes en laissant réchauffer de -8°C à +5°C. On filtre,
évapore l'acétone à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), dilue par
10 50 cm³ d'eau, lave par 50 cm³ d'acétate d'éthyle, dilue la phase
aqueuse par 100 cm³ d'eau, ajoute 150 cm³ d'acétate d'éthyle et
acidifie à pH = 2,3 par une solution 4 N d'acide chlorhydrique. On lave
la couche organique par 100 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure
de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec à 20°C
15 sous 20 mm de mercure (2,7 kPa).

La solution du produit ainsi obtenu, dans 5 cm³ d'éthanol,
est ajoutée à 20°C à une solution de 0,11 g de thiourée dans 5 cm³
d'éthanol et 10 cm³ d'eau. On agite pendant 35 minutes à 20°C,
on ajuste ensuite le pH à 6 par addition de bicarbonate de sodium et
20 acidifie par addition de 1 cm³ d'acide formique, on concentre à sec
le mélange à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), et reprend le
résidu par 3 fois 50 cm³ d'éthanol en évaporant à sec à chaque fois



à 20°C sous 20 mm de mercure. Le résidu est extrait par 250 cm³ d'éthanol à reflux, on filtre, concentre à 25 cm³ à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), laisse pendant 15 minutes à 5°C, filtre à nouveau, et lave le solide par 5 cm³ d'éthanol et 2 fois 10 cm³ d'éther. On recueille 0,28 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit décrit précédemment à l'exemple de référence 4.


10 L'amino-7 carboxy-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, peut être obtenu de la manière suivante :

On traite à 50°C pendant 30 minutes un mélange de 3 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, par 15 105 cm³ d'acide formique et 40 cm³ d'eau. On concentre à sec à 20°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa), reprend par 2 fois 100 cm³ d'éthanol en concentrant à sec à chaque fois à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), triture le solide obtenu dans 50 cm³ d'éthanol, 20 filtre et lave par 2 fois 25 cm³ d'éther diéthylique.

On recueille 1,5 g d'[(amino-7 carboxy-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, à l'état de formiate.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 25 3,64 et 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,02 (s, 3H, -CH₃) ;
 5,15 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,77 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
 6,97 et 7,13 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 9,07 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

L'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E,
 30 peut être obtenu de la manière suivante :



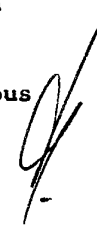
On traite dans les conditions décrites précédemment 8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, en solution dans 80 cm³ d'acétonitrile par 4,9 g d'hydrate de 5 l'acide p.toluènesulfonique. Après ce traitement on recueille 5,7 g d' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, sous la forme d'un solide brun clair.

Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques (cm⁻¹)
10 1775, 1710, 1495, 1455, 1210, 755, 705.

On traite à -20°C pendant 10 minutes une solution de 13,8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, dans 250 cm³ de chlorure de méthylène et 7,65 g de 15 diméthylacétamide par 11,9 g de tribromure de phosphore. On verse le mélange dans 250 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de potassium en agitant fortement, lave la phase organique par 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa).
20 Le résidu est chromatographié sur une colonne de 260 g de gel de silice Merck (0,06 - 0,2) (diamètre de la colonne : 3 cm, hauteur : 32 cm). On élue par 1,5 litre d'un mélange cyclohexane -acétate d'éthyle 70-30 (en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm³. On concentre à sec les fractions 7 à 14 à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et
25 recueille 8,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3340, 1790, 1705, 1690, 1510, 1160, 940, 730, 700
30 Le chlorure de bromo-4 méthoxyimino-2 oxo-3 butyryle, isomère syn, peut être préparé de la manière suivante :

A une solution à 20°C de 4,08 g d'acide méthoxyimino-2 oxo-3 butyrique, isomère syn, dans 50 cm³ d'éther diéthylique, on ajoute 2 gouttes de diméthylformamide puis goutte à goutte, en 15 minutes, 35 2 cm³ de chlorure d'oxaly le en solution dans 5 cm³ d'éther diéthylique. On agite pendant 1 heure à 20°C, ajoute encore 1 goutte de diméthylformamide et poursuit la réaction 15 minutes. On concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), reprend par 2 fois 30 cm³ d'éther de pétrole en évaporant à chaque fois le solvant à 20°C sous



20 mm de mercure (2,7 kPa). Le chlorure de méthoxyimino-2 oxo-3 butanoyle, isomère syn, ainsi obtenu est mis en solution dans 50 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute à cette solution à 20°C, 0,2 cm³ d'éther chlorhydrique 5,4 N et 1,14 cm³ de brome. On agite pendant 5 20 heures à 20°C, concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et obtient 5,42 g d'une huile brune constituée principalement du chlorure de bromo-4 méthoxyimino-2 oxo-3 butyryle, isomère syn.

Spectre de RMN du proton (60 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
4,25 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,34 (s, 2H, -CH₂-).


10 L'acide méthoxyimino-2 oxo-3 butyrique, isomère syn, peut être préparé de la manière suivante :

On chauffe à reflux pendant 15 heures un mélange de 52 g de méthoxyimino-2 oxo-3 butyrate d'éthyle, isomère syn, 300 cm³ d'éthanol et 330 cm³ de soude 1N. On concentre l'éthanol à 20°C sous 15 une pression de 20 mm de mercure (2,7 kPa) et extrait par 150 cm³ de chlorure de méthylène. La phase aqueuse est traitée par 1 g de noir animal, filtrée, saturée de chlorure de sodium, refroidie à 4°C et acidifiée à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique 2N en présence de 200 cm³ de chlorure de méthylène. On réextrait la phase aqueuse par 20 2 fois 100 cm³ du même solvant puis par 6 fois 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium et concentrées à sec séparément à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Les résidus sont rassemblés et traités sous très vive agitation par 80 cm³ d'oxyde de diisopropyle pendant 4 heures. Les cristaux obtenus 25 sont essorés et séchés, on obtient ainsi 8,9 g d'acide méthoxyimino-2 oxo-3 butyrique, isomère syn.

Spectre infra-rouge (CHCl₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3400, 2830, 2300, 1730, 1695, 1370, 1035

Spectre de RMN du proton (60 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
30 2,48 (s, 3H, CH₃CO-) ; 4,18 (s, 3H, -OCH₃) ; 11,2 (s, 1H, -COOH).

Le méthoxyimino-2 oxo-3 butyrate d'éthyle, isomère syn, est préparé selon R. BUCOURT et coll., Tetrahedron Letters 34, 2233 (1978).



EXEMPLE DE REFERENCE 22 -

A une solution de 5,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E et de 2,08 g de

5 dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 thio-3 perhydrotriazine-1,2,4 dans 150 cm³ de N,N diméthylformamide sec, on ajoute à 60°C en 15 minutes une solution de N,N-diisopropyléthylamine dans 50 cm³ de N,N-diméthylformamide sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 60°C puis

10 dilué par 600 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 150 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium puis 3 fois 150 cm³ d'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration et concentration à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C, le résidu est chromatographié sur gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 6 cm, hauteur : 30 cm) en éluant par

15 7,5 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 15-85 (vol.) sous une pression de 40 kPa. On recueille l'éluat par fractions de 100 cm³ environ. Les fractions 24 à 70 sont rassemblées et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient

20 3,31 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'un solide jaune clair.

Rf = 0,33 [chromatoplaque de gel de silice

25 éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 10-90 (vol.)


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

3380, 1785, 1715, 1680, 1585, 1520, 1495, 1450, 1050, 940, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

3,44 et 3,60 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,81 (mf, 2H, -CH₂OH) ; 4,00 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,00 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,90 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,70 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,81 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S-) ; 6,90 (s, 1H, -CH (C₆H₅)₂) ; 5,72 à 7,6 (mf, aromatiques, -CONH-, -CH=CHS-, (C₆H₅)₃ CNH-).

30



Une solution de 2,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 250 cm³ de tétrahydrofurane sec est refroidie à -50°C et traitée par 11 cm³ d'isocyanate de chlorosulfonyl. On agite pendant 55 minutes en laissant remonter lentement la température jusqu'à -5°C puis ajoute 150 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium et 250 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 10 100 cm³ d'acétate d'éthyle et les extraits organiques rassemblés sont lavés par 2 fois 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium puis séchés sur sulfate de magnésium et filtrés. Après évaporation du solvant sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C et séchage, on obtient 2,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [carbamoyl- oxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm⁻¹
 20 3350, 2600, 1785, 1720, 1685, 1530, 1490, 1450, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz).
 3,30 et 3,64 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH₃) ; 4,03
 et 4,11 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH₂CH₂OCO-) ; 5,24 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
 5,77 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,71 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,94
 25 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂) ; 6,93 et 7,02 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,15 à
 7,60 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,25 à 8,80 (2s, 2H, -OCONH₂) ; 9,60
 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇) ; 12,60 (s, 1H, -N=C-OH ou =N-NHC- triazine)

Une solution de 2,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [carbamoyl- oxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acéta-
 30 mido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 47 cm³ d'acide formique est diluée par 20 cm³ d'eau distillée et chauffée à 50°C pendant 20 minutes puis diluée encore par 27 cm³ d'eau distillée ; après filtration de l'insoluble le


filtrat est concentré à sec sous pression réduite (5 mm de mercure ; 0,67 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec 50 cm³ d'éthanol anhydre que l'on évapore sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. Cette opération est répétée 2 fois encore puis le résidu est
 5 repris dans 40 cm³ d'éthanol, essoré, lavé par 2 fois 50 cm³ d'éther et séché. On obtient 1,5 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 {[(carbamoyloxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une
 10 poudre de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractérisées en cm⁻¹:
 3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 3,62 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH₃) ; 4,06
 15 et 4,15 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH₂CH₂O-) ; 5,21 (d, J = 9, 1H, H en 6) ;
 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,50 (s large, 2H, -OCONH₂) ;
 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,92 et 7,08 (2d, J = 16, 2H,
 -CH=CH-S-) ; 7 à 7,50 (s large, 2H, -NH₂ thiazole) ; 9,66 (d, J = 9,
 1H, -CONH-C₇) ; 12,62 (s, 1H, -N=C-OH ou =HNH-C-
 ||
 O

20 EXEMPLE DE REFERENCE 23 -

A une solution de 18 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E (obtenus comme décrit précédemment à l'exemple de référence 1c)
 25 dans 490 cm³ de N,N-diméthylformamide sec à 65°C on ajoute
 7 g de dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 perhydrotriazine-1,2,4 puis,
 goutte à goutte en 10 minutes, une solution de 2,32 g de N,N diisopropyléthylamine dans 160 cm³ de N,N diméthylformamide sec. Le
 mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 65°C puis dilué par
 30 2 litres d'acétate d'éthyle et lavé par 4 fois 500 cm³ d'eau distillée.
 La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (35 mm de mercure ; 4,7 kPa) à 40°C. Le résidu est chromatographié sur 200 g de silice Merck (0,2-0,04) (diamètre de la colonne : 4 cm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et



d'acétate d'éthyle 20-80 (vol.) et recueillant des fractions de 250 cm³ environ. Les fractions 6 à 41 sont concentrées à sec sous pression réduite (35 mm de mercure ; 4,7 kPa) à 40°C. On obtient 17,16 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre brun clair.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm⁻¹
10 1800, 1720, 1685, 1525, 1495, 1450, 1045, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
3,60 et 4,28 (2d, J = 17,5, 2 x 1H, -S(O)CH₂-) ; 3,57 et 3,88 (2 Mt, 2 x 2H, >NCH₂CH₂OH) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,04 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,84 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,77 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,96 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂) ; 6,96 et 7,09 (AB, J = 16, 2 x 1H, -CH=CH-S-) ; 7,15 à 7,60 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,72 (s, 1H, =NN=C-OH ou =NNH-C-
O

A une solution de 2,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 100 cm³ de tétrahydrofurane sec refroidie à -10°C on ajoute 0,38 cm³ de triéthylamine et 0,05 g de N,N diméthylamino-4 pyridine puis une solution d'anhydride formique (4,9 mmol) dans 25 10 cm³ de chlorure de méthylène (préparée selon G.A. OLAH et coll., Angew. Chem. 91 649 (1979)). Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures vers 20°C puis, après filtration, dilué par 450 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé successivement par 50 cm³ d'acide chlorhydrique 0,2N, 100 cm³ d'eau distillée, 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium et 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. La 30 phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 2,7 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[dioxo-5,6 (formyloxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 35 méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E brut sous la forme d'une poudre brune.

Rf = 0,68 [chromatoplaque de gel de silice ; éluant acétate d'éthyle-méthanol 80-20 (vol.)]

3,35 g de produit brut obtenu comme ci-dessus sont dissous dans 50 cm³ de chlorure de méthylène sec. On ajoute 1,42 cm³ de N,N diméthylacétamide puis refroidit à -10°C et ajoute 0,67 cm³ de trichlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure vers -10°C puis traité par 0,2 cm³ de N,N diméthylacétamide et 0,1 cm³ de trichlorure de phosphore. Après 20 minutes à -10°C le mélange réactionnel est dilué par 500 cm³ d'acétate d'éthyle et 150 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique, décantée, est lavée par 2 fois 50 cm³ d'eau distillée et par 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. L'évaporation du solvant sous pression réduite (35 mm de mercure ; 4,7 kPa) à 40°C donne 3,6 g de résidu que l'on chromatographie sur une colonne (diamètre de la colonne : 5 cm, hauteur : 30 cm) de gel de silice Merck (0,063-0,04) en éluant sous une pression de 40 kPa avec 4 litres d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 40-60 (vol.) et en recueillant des fractions de 50 cm³ environ. Les fractions 38 à 76 sont évaporées à sec sous pression réduite (35 mm de mercure ; 4,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[dioxo-5,6 (formyloxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2, isomère syn, forme-E sous la forme d'une poudre jaune clair.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

3,65 et 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH₃) ; 4,10 et 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH₂CH₂OCHO) ; 5,21 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,75 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95(s, 1H, -CH(C₆H₅)₂) ; 6,93 et 7,02 (AB, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,1 à 7,5 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,80 (s large, 1H, (C₆H₅)₃CNH-) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇) ; 12,60 (s large, 1H, =NN=C-OH ou =NNH-C=O)
Une solution de 1,25 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[dioxo-5,6 (formyloxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2

vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7
 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E
 dans 15 cm³ d'acide formique est diluée par 4 cm³ d'eau distillée et
 chauffée pendant 25 minutes à 50°C puis diluée par 11 cm³ d'eau
 5 distillée. Après filtration de l'insoluble le filtrat est concentré
 sous pression réduite (5 mm de mercure ; 0,67 kPa) à 30°C ; le résidu
 est trituré dans 50 cm³ d'éthanol, que l'on évapore sous pression
 réduite (35 mm de mercure ; 4,7 kPa) à 40°C. Cette dernière opération
 est répétée 4 fois puis le résidu solide est repris dans 20 cm³
 10 d'éthanol, essoré puis lavé par 2 fois 25 cm³ d'éther diisopropylique
 et séché. Le produit est dissous dans 10 cm³ d'acide formique pur et
 la solution est chauffée pendant 1 heure 30 à 45°C puis concentrée
 à sec sous pression réduite (5 mm de mercure ; 0,67 kPa) à 40°C. Le
 résidu est trituré dans 30 cm³ d'éthanol anhydre que l'on évapore
 15 sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C ; cette
 opération est répétée 2 fois encore. On obtient 0,54 g d'[(amino-2
 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {dioxo-5,6
 (formyloxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2
 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn,
 20 forme E sous la forme d'une poudre jaune.

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


3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

3,62 et 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH₃) ; 4,15 et
 25 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH₂CH₂-OCHO) ; 5,21 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,73 (s, 1H, H du thiazole) ;
 6,89 et 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,16 (s large, 2H, -NH₂) ;
 8,18 (s, 1H, HCOO-) ; 9,59 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇) ; 12,60 (s large, 1H,
 =NN=COH ou =NNH-C-

30 EXEMPLE DE REFERENCE 24 -

A une solution de 2,05 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(hydroxy-
 2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2
 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7
 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E
 35 (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 2) dans 25 cm³ de




tétrahydrofuranne sec à 22°C on ajoute 0,64 g de bicarbonate de sodium puis, goutte à goutte en 15 minutes, une solution de 0,4 cm³ d'anhydride acétique dans 5 cm³ de tétrahydrofuranne sec. On ajoute ensuite 0,05 g de diméthylamino-4 pyridine en solution dans 1 cm³ de tétrahydrofuranne sec et agite pendant 10 minutes à 25°C. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm³ d'eau distillée et 120 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et lavée successivement par 80 cm³ d'acide chlorhydrique 0,5N, 80 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium puis 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. 10 Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, la solution est concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 2,05 g de produit brut, sous la forme d'une poudre jaune.

2,5 g de produit brut obtenu comme ci-dessus sont chromatographiés sur une colonne (diamètre de la colonne : 4 cm, hauteur : 15 30 cm) de silice Merck (0,04-0,06) en éluant par 3 litres d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 40-60 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 11 à 26 sont concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 1,84 g d'[(acétoxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 20 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3]/thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous forme d'une meringue jaune clair.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques en cm⁻¹
25 3400, 2820, 1790, 1720, 1685, 1590, 1495, 1450, 1050, 940, 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
1,97 (s, 3H, CH₃CO₂-) ; 3,63 et 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-) ;
3,83 (s, 3H, =NOCH₃) ; 4,06 (t, J = 5, 2H, >N-CH₂CH₂OCOCH₃) ; 4,23
(t, J = 5, 2H, >NCH₂-CH₂OCOCH₃) ; 5,21 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
30 5,76 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,71 (s, 1H, H du thiazole) ;
6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 6,93 (s, 1H, -CH(C₆H₅)₂) ; 7,0
(d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 7,2 à 7,5 (mt, 25H, aromatiques) ;
9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,58 (s large, 1H, =NN=C-OH ou =NNH-C-
1,8 g d'[(acétoxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
35 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxy-carbonyl-2
[méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8




thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sont dissous dans 40 cm³ d'acide formique. Après addition de 15 cm³ d'eau distillée le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 30 minutes puis filtré et concentré à sec sous pression réduite (5 mm de mercure ; 0,67 kPa) à 40°C. Le résidu est trituré dans 50 cm³ d'éthanol que l'on évapore ensuite sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. Cette opération est répétée deux nouvelles fois. Le résidu est dissous dans 150 cm³ d'éthanol bouillant ; après filtration de la solution chaude on laisse refroidir et maintient pendant 2 jours à 5°C. Le solide est essoré et lavé par 20 cm³ d'éther diéthylique puis séché. On obtient 0,65 g d'[(acétoxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune pâle.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm⁻¹
3320, 3220, 3150, 2300, 1780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535, 1375, 1210, 1040, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
20 2,0 (s, 3H, CH₃CO₂-) ; 3,63 et 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH₂-) ;
3,85 (s, 3H, =NOCH₃) ; 4,08 (t, J = 5, 2H, >NCH₂CH₂OCOCH₃) ; 4,25
(t, J = 5, 2H, >NCH₂CH₂OCOCH₃) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,73 (s, 1H, H du thiazole) ;
6,90 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 7,12 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ;
25 7,18 (s large, 2H, -NH₂) ; 9,60 (s, J = 9, 1H, -CONH-C₇) ; 12,6
(s large, 1H, =NN=C-OH ou =NNH-C=O)

EXEMPLE DE REFERENCE 25

A 1,12 g de N t.butoxycarbonylglycine dissous dans 30 cm³ de chlorure de méthylène sec à 0°C on ajoute en 5 minutes une
30 solution de 0,72 g de N,N' dicyclohexylcarbodiimide dans 20 cm³ de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à température comprise entre 0 et 5°C puis filtré rapidement. Le filtrat est ajouté, goutte à goutte en 10 minutes, à une solution de 3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(dioxo-5,6 (hydroxy-2
35 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3

- [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 23)
- dans 70 cm³ de tétrahydrofurane sec, refroidie à 0°C. Le mélange
- 5 réactionnel est agité pendant 45 minutes à 20°C puis dilué avec 500 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé successivement par 200 cm³ d'eau distillée, 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium, 100 cm³ d'eau distillée et 50 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium,
- 10 filtrée et concentrée sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 3,45 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(N t.butoxycarbonyl)glycyloxy-2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
- 15 octène-2, isomère syn, forme E brut sous la forme d'une poudre brune. 3,3 g de ce produit brut sont dissous dans 45 cm³ de chlorure de méthylène sec. La solution refroidie à -10°C est traitée par 1,24 cm³ de N,N diméthylacétamide puis par 0,6 cm³ de trichlorure de phosphore. Après 1 heure 30 à -10°C le mélange réactionnel est dilué par 600 cm³
- 20 d'acétate d'éthyle et lavé successivement par 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 100 cm³ d'eau distillée et 2 fois 200 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de sodium et filtration, la solution organique est concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa)
- 25 à 40°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne (diamètre de la colonne : 4 cm, hauteur : 30 cm) de gel de silice Merck (0,04-0,062) en éluant sous une pression de 40 kPa par 1,5 litre d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 10-90 (vol.) et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 7 à 22 sont rassemblées et concentrées à sec
- 30 sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 1,44 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(N-t.butoxycarbonyl)glycyloxy-2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E
- 35 sous la forme d'une poudre jaune.
- 

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}
1785, 1715, 1685, 1530, 1495, 1445, 1160, 1030, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
1,36 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{CO}-$) ; 3,25 et 3,86 (2d, J = 18, 1H, $-\text{SCH}_2-$) ;
5 3,65 (d, J = 9, 2H, $-\text{COCH}_2\text{NH}-$) ; 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 4,05 et 4,26
(2t, J = 5, 2 x 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$) ; 5,23 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
5,50 (d, J = 9, 1H, $-\text{CH}_2\text{NHCO}-$) ; 5,76 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
6,71 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,91 (s, 1H, $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,90 et 7
(2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$) ; 7,15 à 7,5 (mt, 25H, aromatiques) ;
10 8,78 (s large, 1H, $(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH}-$) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 12,60
(s, 1H, $=\text{NN}=\text{C}-\text{OH}$ ou $=\text{NNH}-\text{C}-$)

Une solution de 0,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2
{[(N t.butoxycarbonylglycyloxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2
15 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
isomère syn, forme E dans 15 cm³ d'acide formique est diluée par
4 cm³ d'eau distillé et chauffée à 50°C pendant 30 minutes puis
diluée par 11 cm³ d'eau distillée. Après filtration de l'insoluble
on évapore à sec sous pression réduite (5 mm de mercure ; 0,67 kPa) à
20 30°C. Le résidu est trituré avec 60 cm³ d'éthanol sec que l'on
évapore sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. Cette
dernière opération est répétée 3 fois en tout puis le résidu solide
est repris par 50 cm³ d'éther isopropylique, essoré puis lavé par
3 fois 20 cm³ d'éther éthylique et séché. On obtient 0,8 g de
25 formiate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7
carboxy-2 {[(dioxo-5,6 (glycyloxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6
triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo
[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre
jaune clair.

30 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}
3550, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
3,51 et 3,62 (AB, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,72 (mt, 2H, $-\text{COCH}_2\text{NH}_2$) ;
3,82 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 4,12 et 4,40 (2 Mt, 2 x 2H, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{OCO}-$) ;
35 5,10 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,67 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
6,44 (d, J = 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,18
(s large, 3H, $-\text{NH}_3^+$ thiazole) ; 8,12 (s, 1H, HCO_2-) ; 9,56 (d, J = 9
1H, $-\text{CONH}-\text{C}_7$).

EXEMPLE DE REFERENCE 26 -

A une solution refroidie à +5°C de 0,84 g de N-t.butoxycarbonyl-glycine dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte en 10 minutes une solution de 0,5 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 10 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 30 minutes à 5°C, filtre et verse le filtrat goutte à goutte en 20 minutes dans une solution refroidie à 5°C de 2,04 g d'([amino-2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 0,34 cm³ de triéthylamine et 50 mg de diméthylaminopyridine dans 100 cm³ de chlorure de méthylène. On laisse remonter la température à 20°C en agitant et, après 1 heure, concentre le mélange à environ 30 cm³ sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On dilue par 70 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et par 3 fois 50 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On reprend le résidu dans 10 cm³ de tétrahydrofurane et laisse à 4°C pendant 48 heures. On filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C, on triture le résidu dans 50 cm³ d'éther diéthylique, filtre et sèche. On recueille 1,72 g de benzhydryloxycarbonyl-2 ([t.butoxycarbonylglycylamino-2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl)-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre brune.

Spectre infra-rouge (KBr) ; Bandes caractéristiques en cm⁻¹
3380, 1800, 1710, 1690, 1590, 1515, 1495, 1450, 1210, 1165, 1050, 1040, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm, J en Hz)
1,35 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,33 (m, 2H, >N-CH₂CH₂NH-) ; 3,54 (t, J = 5, 2H, >NCH₂CH₂NH-) ; 3,63 (d, J = 5, 2H, -COCH₂NH-) ; 3,6 et 4,3 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,06 (d, J = 4, 1H, H₆) ; 5,86 (dd, J = 4 et 9, 1H, H₇) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,85 et 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH₂-) ; 7,18 (s, 1H, NH-thiazole) ; 8,0 (t, J = 5, 1H, -COCH₂NH-) ; 8,75 (s large, 1H, >NCH₂CH₂NH-) ; 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,6 (s, 1H, >NH triazine).

On traite à -10°C pendant 1 heure 30 une solution de 1,65 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 $\{[(\text{t.butoxy-carbonyl-glycyl-amino-2 éthyl})-4 \text{ dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3}] \text{ thio-2 vinyl}\}-3$ [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 30 cm³ de chlorure de méthylène et 0,56 cm³ de diméthylacétamide par 0,5 cm³ de trichlorure de phosphore. On dilue le mélange par 150 cm³ de chlorure de méthylène, lave par 2 fois 100 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 200 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C .

On chromatographie sur une colonne de 50 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 2 cm, hauteur : 34 cm). On élue par 250 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (vol.), 500 cm³ d'un mélange 25-75 (vol.) et 1,5 litre d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 60 cm³. On concentre à sec les fractions 9 à 24 et recueille 0,78 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 $\{[(\text{t.butoxy-carbonyl-glycyl-amino-2 éthyl})-4 \text{ dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3}] \text{ thio-2 vinyl}\}-3$ [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue de couleur crème.


Spectre infra-rouge (KBr) ; bandes caractéristiques en cm^{-1} 3400, 3300, 1785, 1710, 1680, 1590, 1530, 1495, 1450, 1200, 1165, 1050, 950, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz) 1,38 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,30 (m, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$) ; 3,45 (d, J = 5, $-\text{COCH}_2\text{NH-}$) ; 3,65 et 3,88 (2d, J = 16, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,85 (t, J = 6, 2H, $\text{>NCH}_2\text{CH}_2\text{NH-}$) ; 3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 5,24 (d, J = 4, H_6) ; 5,76 (dd, J = 4 et 9, H_7) ; 6,92 et 7,00 (2d, J = 16, $-\text{CH}=\text{CH-}$) ; 6,93 (s, $-\text{COOCH}$) ; 7,79 (t, J = 5, 1H, $-\text{CH}_2\text{NHCO-}$) ; 8,80 (s, >NH-thiazole) ; 9,59 (d, J = 9, $-\text{CONH-}$) ; 12,53 (s, $-\text{NH-triazine}$).

On traite à 50°C pendant 30 minutes une solution de 0,73 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(t. butoxycarbonyl-glycyl-amino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans un mélange de 15 cm³ d'acide formique et 15 cm³ d'eau. On concentre à sec sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa) à 50°C, reprend le résidu par 3 fois 150 cm³ d'éthanol en évaporant à chaque fois sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On reprend ensuite le solide dans 25 cm³ d'éthanol à 45°C, agite pendant 30 minutes, laisse refroidir et filtre. Après séchage on recueille 0,39 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[dioxo-5,6 (glycyl-amino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E à l'état de formiate sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques en cm⁻¹ 3700 à 2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz) 3,2 à 3,6 (m, 8H, -SCH₂-, >NCH₂CH₂N< et -COCH₂N<) ; 3,85 (s, =NOCH₃) ; 5,12 (d, J = 4, H₆) ; 5,67 (dd, J = 4 et 9, H₇) ; 6,35 (d, J = 16, -CH=CHS-) ; 6,73 (s, H du thiazole) ; 7,15 (s large, -NH₂) ; 8,2 (s, H du formiate) ; 8,6 (m, -CH₂NHCO-) ; 9,54 (d, J = 9, -NHCO-).




L'([amino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, peut être obtenu de la manière suivante :

A une solution à 40°C de 3,36 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl)-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E (préparé comme décrit à l'exemple 28), dans 45 cm³ d'acétonitrile, on ajoute goutte à goutte en 10 minutes une solution de 1,14 g d'acide p.toluènesulfonique hydraté dans 15 cm³ d'acétonitrile. On agite pendant 2 heures à 40°C et laisse refroidir. On introduit 100 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, agite vivement pendant 1 heure et filtre. Après séchage on recueille 2,73 g d'([amino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre brune.

Spectre infra-rouge (KBr) ; bandes caractéristiques en cm⁻¹
3250 à 2300, 1800, 1715, 1685, 1595, 1520, 1500, 1450, 1215, 1180, 1040, 945, 755, 700.

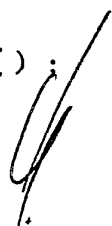
Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
25 3,08 (m, 2H, >N-CH₂-CH₂-NH₂) ; 3,63 et 4,30 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,85 (s, 3H, =NOCH₃) ; 4,09 (t, J = 6, 2H, >NCH₂-CH₂-NH₂) ; 5,07 (d, J = 4, H₆) ; 5,87 (dd, J = 4 et 9, H₇) ; 6,80 (s, H du thiazole) ; 6,95 (s, -COOCH₃) ; 7,07 et 7,13 (2d, J = 16, -CH=CH-) ; 9,0 (d, J = 9, -NHCO-) ; 12,62 (s large, -NH-triazine)



On agite à 60°C pendant 3 heures 30 un mélange de 10,04 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 200 cm³ de diméthylformamide, 5 3,46 g de (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue par 800 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 400 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On 10 chromatographie le produit en solution dans 50 cm³ de chlorure de méthylène sur une colonne de 100 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 3 cm, hauteur : 30 cm). On élue par 500 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (vol.), 500 cm³ du mélange 25-75 (vol.) et 1,5 litre d'acétate d'éthyle en recueillant des 15 fractions de 125 cm³. On concentre à sec les fractions 9 à 21 (sous 20 mm de mercure ; 2,7 kPa à 20°C) et recueille 7,69 g de benzhydryl-oxycarbonyl-2 {[t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 20 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue brune.

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

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



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

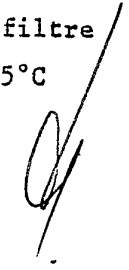
A une solution de 0,92 g de sodium dans 40 cm³ de méthanol, on ajoute à 20°C 9,37 g de (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemi-
 5 carbazide et goutte à goutte en 10 minutes, 5,4 g d'oxalate de diéthyle. On chauffe à reflux pendant 3 heures. On laisse refroidir, ajoute 100 cm³ d'eau, ajoute goutte à goutte 3 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, extrait par 2 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur
 10 sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu dans 65 cm³ de chlorure de méthylène, amorce la cristallisation, laisse pendant 2 heures à 20°C, filtre et recueille 4,59 g de cristaux blancs fondant à 160°C de
 15 triazine-1,2,4.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3380, 3150, 1685, 1640, 1545, 1370

Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
 1,45 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,32 (q, J = 5, 2H, -CH₂CH₂NH-) ; 4,38
 20 (t, J = 5, 2H, -CH₂-CH₂-NH-) ; 6,72 (d, J = 5, 1H, CH₂CH₂NH-) ;
 12,3 (s large, 1H, -NH- triazine).

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

On chauffe à reflux pendant 1 heure 30 un mélange de
 25 22,53 g de N-(t.butoxycarbonylamino-2 éthyl) dithiocarbamate de méthyle, 90 cm³ d'éthanol et 4,4 cm³ d'hydrate d'hydrazine. On concentre à sec la solution à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et triture le résidu en présence de 100 cm³ d'éther diéthylique. La cristallisation s'amorce en 5 minutes. On laisse pendant 1 heure à 20°C, filtre
 30 et sèche. On obtient 11,3 g de cristaux-blanc rosé fondant à 85°C de (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide.



Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3450, 3350, 1700, 1620, 1545, 1510, 1390, 1370, 1250, 1225 et 1160

Spectre de RMN du proton (80 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
1,48 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,45 et 3,80 (2t, J = 5, 4H, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

- 5 A une solution de 17,62 g de t.butoxycarbonylamino-2 éthylamine dans 110 cm³ d'éthanol à 95 %, on ajoute 15,5 cm³ de triéthylamine et, en maintenant la température entre 20°C et 25°C, ajoute goutte à goutte en 10 minutes 6,65 cm³ de sulfure de carbone. On agite pendant 1 heure 30 à 22°C. On ajoute ensuite 6,85 cm³ d'iodure de méthyle et agite pendant 1 heure 30 à 22°C. On concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), reprend dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 3 fois 100 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 23,2 g de N-(t.butoxycarbonylamino-2 éthyl) dithiocarbamate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

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

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

La t.butoxycarbonylamino-2 éthylamine est préparée par hydrazinolyse de la N-t.butoxycarbonyl phtalimidoéthylamine :

- A une suspension de 53,7 g de N-t.butoxycarbonyl phtalimido-2 éthylamine dans 540 cm³ d'éthanol, on ajoute 10,8 cm³ d'hydrate d'hydrazine et le mélange est chauffé à reflux pendant 25 minutes. On refroidit à 0°C et filtre le mélange. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient ainsi 19,6 g de N-t.butoxycarbonylamino-2 éthylamine sous la forme d'une huile jaune.

- 30 Spectre infra-rouge (CHCl_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3460, 3380, 3320, 1700, 1585, 1500, 1390, 1370, 1160, 490

- Spectre de RMN du proton (60 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
1,48 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,20 (s large, 2H, $-\text{NH}_2$) ; 2,80 (t, J = 5, 2H, $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$) ; 3,18 (t, J = 5, 2H, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2-$) ; 5,50 (s large, 1H, $-\text{NHCO}-$).

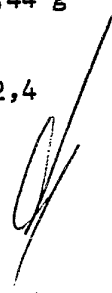
EXEMPLE DE REFERENCE 27 -

On chauffe à reflux pendant 24 heures un mélange de 2,9 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {1(diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 50 cm³ de tétrahydrofuranne et 0,49 g de chlorhydrate de méthoxyamine. On concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 30°C, triture dans 20 cm³ d'eau, filtre, lave par 2 fois 10 cm³ d'éthanol et sèche. On recueille 0,92 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {1(dioxo-5,6 (méthoxyimino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, mélange des isomères syn, E, syn et anti, E, syn.

Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques en cm⁻¹
 3700 à 2500, 1785, 1715, 1685, 1585, 1550, 1495, 1450, 1050, 950, 745 et 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 3,35 (s, 3H, -CH=N-O-CH₃) ; 3,70 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ;
 3,95 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,30 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,88 (dd, J = 4
 et 9, 1H, H en 7) ; 6,95 et 7,05 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ;
 9,84 (d, J = 9, 1H, -CONH-); 12,70 (s, 1H, =N NH CO- ou =N N=C-)
 OH

On agite à 50°C pendant 30 minutes une solution de 0,85 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {1(dioxo-5,6 (méthoxyimino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, mélange des isomères syn, E, syn et anti, E, syn dans 20 cm³ d'acide formique et 15 cm³ d'eau. On concentre à sec sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa) à 45°C, reprend le résidu par 40 cm³ d'éthanol et évapore à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C et répète cette opération 2 fois. On triture le solide jaune obtenu dans 20 cm³ d'éthanol à 50°C, laisse refroidir et filtre. On recueille 0,44 g d'[amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {1(dioxo-5,6 (méthoxyimino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3} thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,



mélange des isomères syn, syn, E et syn, anti, E sous la forme d'une poudre jaune.

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

3700 à 2000, 1775, 1710, 1690, 1630, 1585, 1550, 1050, 945

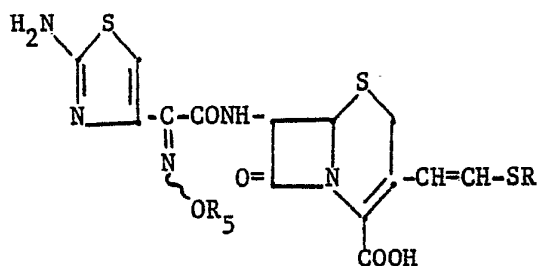
5 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)

5,24 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;

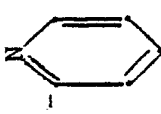
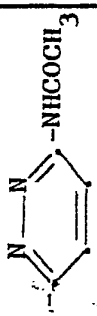
6,95 et 7,10 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 9,77 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

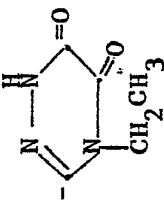
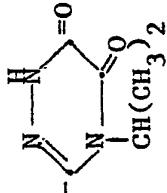
EXEMPLES DE REFERENCE 28 à 58 -

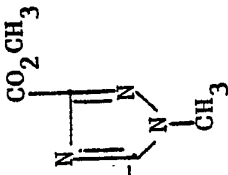
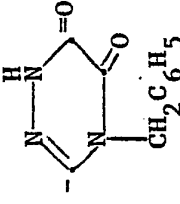
En opérant de manière analogue on utilise les produits
10 selon l'invention pour préparer les produits de formule générale :

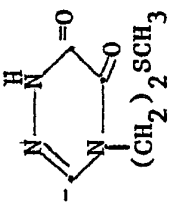
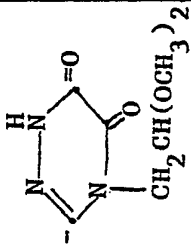


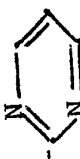
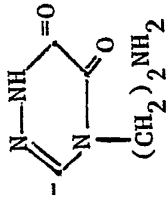
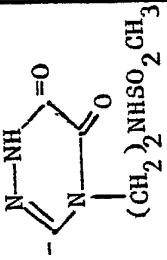
Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	-1 1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
28	$\begin{array}{c} \text{--CH}_2\text{--CH--COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>Produit obtenu à l'état de formiate</p> <p>1) 3500, 2000, 1750, 1660, 1530, 1035, 940.</p> <p>2) 3 à 3,70 (massif, 4H, -SCH₂- céphalosporine et chaîne latérale) ; 3,87 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,15 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,65 à 5,72 (massif, 2H, H en 7 et >CH COOH) ; 6,77 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,92 (AB, 2H, -CH=CH-) ; 7,20 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>
29	$\begin{array}{c} (\text{CH}_2)_2 \text{NHCOCH}_3 \\ \\ \text{N} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array}$	-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945</p> <p>2) 1,90 (s, 3H, -CH₃) ; 3,44 (t, 2H, >N CH₂-) ; 3,60 (q, 2H, -CH₂NHCO-) 3,64 et 3,76 (2d, J = 18, 2H, -S CH₂-) ; 4,0 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,16 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,60 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,96 (d, J = 16, 1H, -CH=CH S-) ; 7,37 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,86 (t, J = 5, 1H, -NHCOCH₃) ; 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>
30	$\begin{array}{c} \text{S} \\ \\ \text{C} \\ / \quad \backslash \\ \text{N} \quad \text{N} \end{array}$	-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>2) 2,57 (s, 3H, -CH₃) ; 3,65 et 3,95 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,86 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,23 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,04 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,36 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>

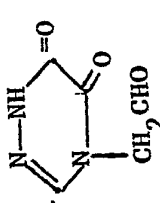
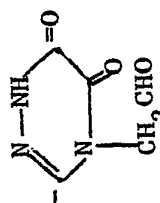
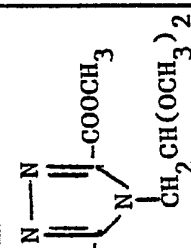
Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
31		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3500, 2820, 2600, 1775, 1670, 1650, 1630, 1575, 1450, 1415, 1380, 1040, 940, 765 2) 3,72 et 3,95 (2d, J = 18, 2H, H en 4) ; 3,85 (s, 3H, -OCH ₃) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,77 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,15 (d, J = 17, 1H, -CH=CHS-) ; 7,18 (s, 2H, amino) ; 7,44 (d, J = 16, 17, -CH=CHS-) ; 7,75 et 8,2 (d, t, 1H, J = 8, H en 4 de la pyridine) ; 8,50 (t, 1H, J = 4, H ₂ de la pyridine) ; 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).
32		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3300, 1760, 1660, 1550, 1510, 1035, 940 2) 2,10 (s, 3H, CH ₃ CONH-) ; 3,72 et 3,98 (AB, J = 17, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,2 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,20 (s, 2H, -NH ₂) ; 7,19 (d, J = 10, 1H, -CH=CHS-) ; 7,33 (d, J = 10, 1H, -CH=CHS-) ; 7,76 (d, J = 9, 1H, H en 5 sur pyridazine) ; 8,12 (s, 1H, CH ₃ CONH-) ; 9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 8,27 (d, J = 9, 1H, H en 4 sur pyridazine) ; 11,1 (s large, 1H, -CO ₂ H).

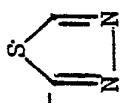
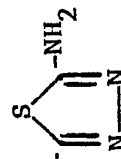
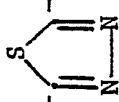
Ex	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
33		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3500, 2200, 1770, 1700, 1680, 1530, 1040, 940</p> <p>2) 1,22 (t, J = 7, 3H, -CH₃) ; 3,65 et 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,80 (q, J = 7, 2H, >NCH₂-) ; 3,86 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,18 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>
34		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950</p> <p>2) 1,48 (d, J = 7, 6H, -CH(CH₃)₂) ; 3,64 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) 3,85 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,42 (mt, 1H, -CH(CH₃)₂) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,93 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,07 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,18 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,55 (s, 1H, =NNHCO- ou =N-N=C-OH).</p>

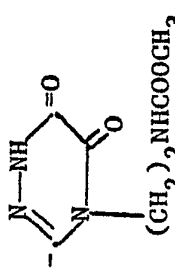
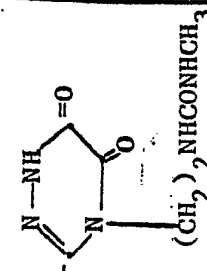
Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	<p>1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm⁻¹</p> <p>2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz</p>
35		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1385, 1220, 1040, 945</p> <p>2) 3,66 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,85 (s, 3H, =NOCH₃) ; 3,87 (s, 3H, -CO₂CH₃) ; 3,90 (s, 3H, NCH₃ triazole) ; 5,20 (d, J = 9, 1H, H en 6) ; 5,79 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H thiazole) ; 6,98 et 7,03 (AB, J = 14, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,20 (s large, 2H, -NH₂) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-C₇).</p>
36		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1045, 945</p> <p>2) 3,58 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,88 (s, 3H, -OCH₃) ; 5,10 (s, 2H, NCH₂-) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,86 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,05 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,20 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,69 (s, 1H, =NNHCO-).</p>

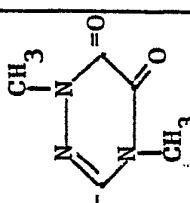
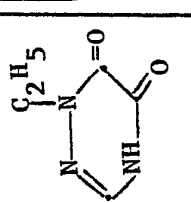
Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
37		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3600, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535, 1040, 945</p> <p>2) 2,12 (s, 3H, -SCH₃) ; 2,73 (t, J = 7, 2H, -CH₂S-CH₃) ; 3,64 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,85 (s, 3H, -OCH₃) ; 4,0 (t, J = 7, 2H, >NCH₂-) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,73 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,92 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,15 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,61 (s, 1H, >NNHCO-).</p>
38		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3500, 3300, 1780, 1715, 1680, 1590, 1535, 1050, 950</p> <p>2) 3,62 et 3,81 (2d, J = 18, -SCH₂-) ; 3,84 (s, 3H, -OCH₃) ; 3,97 (d, J = 3, 2H, >NCH₂-) ; 4,58 (t, J = 3, 1H, -CH(OCH₃)₂) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,77 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,91 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,17 (s, 3H, -NH₃⁺) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,64 (s, 1H, =NNHCO-).</p>

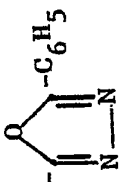
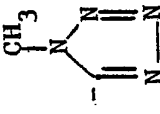
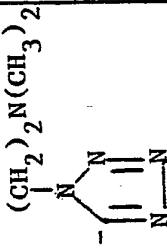
Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
39		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3320, 3200, 3100 à 2100, 1770, 1665, 1560, 1040, 945, 770, 750 2) 3,72 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ - en 4); 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,20 (d, J = 4, 1H, -H en 6); 5,77 (dd, J = 4 et 9, 1H, -H en 7); 6,74 (s, 1H, -H du noyau thiazole); 7,12 et 7,46 (2d, J = 16, 2H, protons vinyliques trans); 7,14 (s, 2H, -NH ₂ sur noyau thiazole); 7,27 (large, 1H, -H en 5 du noyau pyrimidine); 8,66 (d, J = 5, 2H, -H en 4 et 6 du noyau pyrimidine); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
40		-CH ₃	isomère syn, forme E	Produit obtenu à l'état de formiate 1) 3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930 2) 3,12 (m, 2H, -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂); 3,51 et 3,60 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) 3,85 (s, 3H, CH ₃ ON=); 4,12 (t, J = 6, 2H, >NCH ₂ -CH ₂ -NH ₂); 5,12 (d, J = 4, 1H, H ₆); 5,67 (dd, J = 4 et 9, 1H, H ₇); 6,44 (d, J = 8, 1H, -CH=CHS-); 6,73 (s, 1H, H du thiazole); 7,2 (s large, 2H, -NH ₂); 8,18 (s, 1H, H du formiate); 9,55 (d, J = 9, 1H, -NHCO-)
41		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140 et 945 2) 2,90 (s, 3H, -SO ₂ CH ₃); 3,20 (mt, 2H, -CH ₂ NH-); 3,61 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,96 (s, 3H, =NOCH ₃); 3,96 (t, J = 5, 2H, >N-CH ₂ -); 5,17 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,73 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,74 (s, 1H, H du thiazole); 6,79 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,17 (s, 2H, -NH ₂); 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

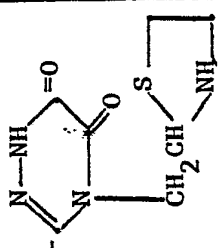
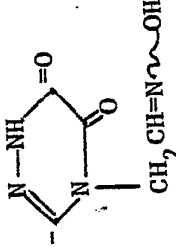
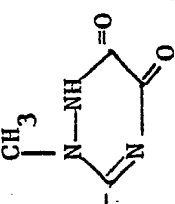
Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, CF ₃ COOD, σ en ppm, J en Hz
42		-CH ₃	isomère anti, forme E	1) 3700, 2300, 1770, 1715, 1685, 1630, 1590, 1525, 1060, 1030 et 940 2) 3,86 (s large, 2H, -SCH ₂ -) ; 4,43 (s, 3H, =NOCH ₃ -) ; 5,18 (s large, 2H, >N-CH ₂ -) ; 5,35 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,88 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 7,24 et 7,74 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-) ; 8,14 (s, 1H, H du thiazole) ; 9,77 (s, 1H, -CHO-)
43		-CH ₃	isomère syn, forme Z	1) 3700, 2200, 1770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045 2) 3,77 et 3,84 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 5,18 (s, 2H, >N-CH ₂ -) ; 5,38 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,02 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 6,84 ; et 7,05 (2d, J = 10, 2H, -CH=CHS-) ; 7,48 (s, 1H, H du thiazole) ; 9,72 (s, 1H, -CHO-)
44		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3430, 3200, 1775, 1735, 1680, 1620, 1535, 1385, 1050, 945 2) 3,65 (s, 6H, -CH(OCH ₃) ₂) ; 4,21 (s, 3H, -COOCH ₃) ; 4,29 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,38 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,08 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 7,07 et 7,95 (zd, J = 16, 2H, -CH=CHS-) ; 7,48 (s, 1H, H du thiazole)

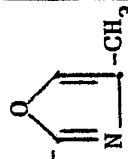
Ex.	R	R ₅	Stereo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
45		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 2820, 1775, 1675, 1630, 1530, 1490, 1450, 1370, 1040, 750, 700 2) 3,68 et 3,96 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,21 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,73 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,18 à 7,22 (massif, 4H, -NH ₂ - et -CH=CH-) ; 9,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 9,60 (s, 1H, H du thiadiazole)
46		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3320, 3200, 3100, 2820, 2000, 1770, 1670, 1610, 1380, 1040, 940 2) 3,83 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,76 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,02 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,18 (s large, 2H, -NH ₂ thiazole) ; 7,48 (s large, 2H, -NH ₂ thiadiazole) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
47		-CH ₃	isomère syn, forme E	Produit obtenu à l'état de formiate 1) 3400, 3330, 3250, 2000, 1765, 1665, 1600, 1530, 1035, 960 2) 2,36 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂) ; 3,67 et 3,92 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,88 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,28 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,20 (s, 2H, -NH ₂) ; 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
48		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3340, 3210, 3100, 2200, 1770, 1710, 1685, 1625, 1590, 1530, 1035, 945</p> <p>2) 3,55 (s, 3H, -COOCH₃) ; 3,62 et 3,79 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,85 à 3,93 (mt, 5H, =NOCH₃ et >NCH₂-) ; 5,19 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,75 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,53 (s large, 1H, =NNHCO- ou =NN=C(OH)-)</p>
49		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945</p> <p>2) 3,30 (m, 5H, -CH₂NH- et >NCH₃-) ; 3,60 et 3,78 (2 d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,85 (s large, 5H, =NOCH₃ et >NCH₂-) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H₆) ; 5,74 (dd, J = 4 et 9, 1H, H₇) ; 6,09 (t, J = 6, 1H, -NH-CH₂-) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,82 et 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,52 (s, 1H, =N-NHCO- ou =N-N=C(OH)-)</p>

Ex.	R	R ₅	Stereo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
50		-CH ₃	isomères syn et anti (mélange 50/50) forme E	<p>1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1670, 1575, 1530, 1030, 940</p> <p>2) isomère syn, forme E</p> <p>3,35 et 3,48 (2s, 2 x 3H, 2-CH₃ de triazine) ; 3,66 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,87 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H thiazole) ; 6,95 et 7,14 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,18 (s large, 2H, -NH₂) ; 9,64 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p> <p>isomère anti, forme E</p> <p>3,35 et 3,48 (2s, 2 x 3H, 2 CH₃ de triazine) ; 3,66 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,98 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,19 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,81 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,95 et 7,15 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 7,09 (s large, 2H, -NH₂) ; 9,48 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>
51		-CH ₃	isomère syn, forme E	<p>1) 3700, 2200, 1770, 1720, 1665, 1630, 1590, 1040, 945</p> <p>2) 1,25 (t, J = 7, 3H, -CH₂CH₃) ; 3,71 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,80 à 3,90 (massif, 5H, -CH₂CH₃ et -OCH₃) ; 5,19 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,75 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,77 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,10 (s large, 2H, -CH=CH-) ; 7,20 (s, 2H, -NH₂) ; 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>

Ex.	R	R ₅	Stereo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d ₆ , δ en ppm, J en Hz
52		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3400 à 2000, 3330, 1760, 1630, 1540, 1380, 1055, 750, 710, 695 2) 3,68 et 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃); 5,22 (d, 1H, H en 6); 5,82 (dd, 1H, H en 7); 6,74 (s, 1H, H du noyau thiazole); 7,10 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,18 (s, 2H, NH ₂), 7,26 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,83 (mt, 3H, protons p et m de -C ₆ H ₅), 8,0 (d, J = 7, 2H, protons O. de -C ₆ H ₅); 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
53		-CH ₂ CN	isomère syn, forme E	1) 1770, 1680, 1620, 1530, 1380 2) 3,66 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -); 4,02 (s, 3H, -CH ₃); 5,0 (s, 2H, -OCH ₂ -); 5,22 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,89 (s, 1H, H du thiazole); 6,99 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 9,82 (d, J = 9, 1H, -CONH-)
54		-CH ₃	isomère syn, forme E	Produit obtenu à l'état de formiate 1) 3400, 3200, 2000, 1770, 1670, 1615, 1530, 1035 2) 2,70 (s, 6H, -N(CH ₃) ₂); 2,75 (t, J = 7, 2H, -CH ₂ N<); 3,85 (s, 3H, =NOCH ₃); 3,95 (t, J = 7, 2H, -CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂); 5,16 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,85 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,74 (s, 1H, H du thiazole); 6,80 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-); 6,90 (d, J = 16, 1H, =CHS-); 7,20 (s, 2H, -NH ₂); 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)

Ex.	R	R ₅	Stéréochimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques en cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, CF ₃ COOD, δ en ppm, J en Hz
55		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3400, 3280, 3200, 2000, 1775, 1710, 1680, 1610, 1380, 1035, 750, 685 2) 4,32 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,40 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,04 (d, J = 4, H en 7) ; 7,25 et 7,78 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 7,50 (s, 1H, H du thiazole)
56		-CH ₃	mélange des iso- mères syn, syn, E et anti, E	1) 3700 à 3200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940 2) 3,89 (s, 2H, -SCH ₂ -) ; 4,30 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,39 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,04 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 7,28 et 7,77 (2d, J = 16, 2H, -CH=CHS-) ; 7,50 (s, 1H, H du thiazole)
57		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3600, 2300, 1765, 1720, 1670, 1600, 1525, 1280, 1075, 1040, 930 2) 3,77 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 4,0 (s, 3H, -CH ₃) ; 4,30 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,41 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,0 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 7,50 (s, 1H, H du thiazole)

Ex.	R	R ₅	Stéréo- chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques en cm ⁻¹ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, CDCl ₃ , δ en ppm, J en Hz
58		-CH ₃	isomère syn, forme E	1) 3300, 2940, 1770, 1675, 1530, 1380, 1040, 940, 730, 700 2) 2,10 (s, 3H, -CH ₃) ; 3,66 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH ₂ -) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH ₃) ; 5,19 (d, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du noyau thiazole) ; 7,0 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,14 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,20 (s, 2H, -NH ₂) ; 7,94 (s, 1H, H du noyau oxazole) ; 9,72 (d, J = 9, 1H, -CONH-)



Les produits selon l'invention mis en oeuvre selon les méthodes décrites précédemment permettent de préparer les produits de formule générale (XXVI) qui peuvent être utilisés pour la préparation des produits de formule générale (XXI).

5 Exemple de référence 59 -

52,4 mg de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sont dissous dans 2 cm³ de pyridine. La solution est refroidie à -15°C puis on ajoute 21 mg de chlorure^{de} p.toluènesulfonyle. On agite pendant 5 minutes à -15°C puis 1 heure
10 entre -15°C et 0°C. Le mélange réactionnel est versé dans 50 cm³ d'eau distillée. On extrait par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et lave la phase organique 2 fois par 50 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N puis 2 fois par 50 cm³ d'eau distillée. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. On obtient 66 mg de mélange des formes Z et E
15 du benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue orangée. Par chromatographie préparatoire sur chromatoplaque de gel de silice [solvant : cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50 (en volumes)], on sépare les deux formes :

20 forme Z 10 mg :

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

3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

1,49 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 2,44 (s, 3H, -CH₃) ; 3,36 et 4,04 (2 d, J = 19, 2H, -SCH₂) ; 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H en o) ; 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH) ; 5,81 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,42 (d, J = 7, 1H, -CH=CH-OSO₂) ; 6,46 (d, J = 7, 1H, =CH-OSO₂) ; 6,89 (s, 1H, -COOCH₃) ; 7,77 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosylo).
25

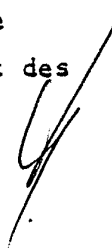
forme E 40 mg :

Spectre infra-rouge (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})

3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ; 2,46 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,16 et 3,81 (2 d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2$) ; 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,73 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}$) ; 5,8 (dd, J = 9 et 4,5, 1H, H en 7) ; 6,83 (d, J = 13, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OSO}_2$) ; 6,83 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 7,08 (d, J = 13, 1H, $=\text{CH}-\text{OSO}_2$) ; 7,73 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosyloxy).

- On agite à 20°C pendant 16 heures une solution de 4,06 g de
- 10 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 2) dans 150 cm³ d'acétonitrile avec 2,28 g d'acide p. toluènesulfonique monohydraté.
- On concentre sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C jusqu'à un volume
- 15 de 10 cm³, dilue par 150 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 100 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium puis 2 fois 150 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On recueille 3,5 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
- 20 octène-2 (mélange des formes E et Z) sous la forme d'un solide brun brut.
- A une solution refroidie à -10°C de 1,56 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) dans 40 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 0,272 g de triéthylamine puis 0,433 g de chlorure de thiényl-2 acétyle et
- 25 enlève le bain réfrigérant. On agite encore pendant 2 heures à 20°C, lave le mélange successivement par 40 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium, 40 cm³ d'acide chlorhydrique 1N et 40 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On dissout le résidu dans 30 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle
- 30 50-50 (en volumes) et chromatographie la solution sur une colonne de 200 g de gel de silice Merck (0,04 - 0,06 mm) (diamètre de la colonne : 5 cm, hauteur : 28 cm). On élue par 3 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 60 cm³.
- 

Les fractions 9 à 15 sont évaporées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On recueille 0,60 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (thiényl-2 acétamido)-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme Z.

5 Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3400, 1805, 1725, 1685, 1510, 1500, 1450, 1380, 1195 1180, 1060, 610.

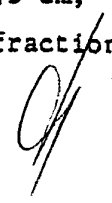
Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz) :
2,4 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,67 et 3,92 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 3,83 et 3,92
(2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$) ; 4,95 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,92 (dd, J = 4 et 9,
10 1H, H en 7) ; 6,16 (d, J = 7, 1H, $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2-$) ; 6,65 (d, J = 7, 1H, $=\text{CHOSO}_2-$) ;
6,86 (s, 1H, $-\text{CHOCO}-$) ; 6,96 (mt, 2H, H en 3 et 4 du thiophène) ; 7,83 (d,
J = 8, 2H, H en ortho du tosyle) ; 8,48 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

~~Les fractions 16 à 32 sont évaporées sous pression réduite (20 mm~~
de mercure) à 20°C. On recueille 0,8 g de la forme E du même produit.

15 Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3310, 1795, 1710, 1670, 1540, 1500, 1450, 1375, 1195, 1180 1075, 745, 700,
615, 550.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz) :
2,43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,54 et 4,36 (2d, J = 17,5, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,83 et 3,92
20 (2d, J = 14, 2H, $-\text{CH}_2\text{CO}-$) ; 4,96 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,93 (dd, J = 4 et 9,
1H, H en 7) ; 6,72 (d, J = 13, 1H, $-\text{CH}=\text{CHOSO}_2-$) ; 6,91 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$) ;
6,97 (mt, 2H, H en 3 et 4 du thiophène) ; 7,37 (d, 1H, H en 5 du thiophène) ;
7,48 (d, J = 8, 2H, H en méta du tosyle) ; 7,84 (d, J = 8, 2H, H en ortho du
tosyle) ; 8,53 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

25 a) A une solution refroidie à -10°C de 0,58 g de benzhydryloxy-
carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (thiényl-2 acétamido)-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5
aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z) dans 10 cm³ de chlorure de méthylène et
0,328 cm³ de diméthylacétamide, on ajoute 0,144 cm³ de trichlorure de phosphore
et agite pendant 50 minutes à la même température. On reprend dans 150 cm³
30 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 80 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate
de sodium et 2 fois 80 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium,
sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec sous pression réduite (20 mm de
mercure), à 20°C. Le résidu est mis en solution dans 3,5 cm³ d'un mélange cyclo-
hexane - acétate d'éthyle 80-20 (en volumes) et chromatographié sur une colonne
35 de 25 g de gel de silice Merck (0,05 - 0,2 mm) (diamètre de la colonne : 2,5 cm,
hauteur : 20 cm). On élue par 200 cm³ du mélange précédent ; une première fraction



de 50 cm³ est éliminée ; la fraction suivante de 150 cm³ est concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure), à 20°C. On recueille 0,42 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z) sous la forme d'une meringue de couleur
5 crème.

Rf = 0,72 ; chromatoplaque de silicagel ; solvant : cyclohexane - acétate d'éthyle 1-4 (en volumes).

On met en contact pendant 30 minutes à 4°C, 0,42 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1
10 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z) et 10 cm³ d'acide trifluoroacétique. On évapore à sec sous pression réduite (20 mm de mercure), à 20°C. On reprend le résidu dans 150 cm³ d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et lave par 150 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est mise en contact de 150 cm³ d'acétate d'éthyle et acidifiée sous agitation par une solution d'acide chlorhydrique 1N
15 (de manière à atteindre un pH voisin de 2). On décante, lave la phase acétate d'éthyle par 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure), à 20°C. On triture le résidu dans 20 cm³ d'éther diéthylique et obtient, après filtration et séchage, 90 mg de carboxy-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 (tosyl-
20 oxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z) sous la forme d'une poudre de couleur crème.

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

3400, 2700, 2200, 1775, 1715, 1670, 1520, 1375, 1190, 1180, 815, 760, 550.


Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz) :

25 on observe en particulier les signaux suivants :

6,12 (d, J = 7, -CH = CHOSO₂-) et 6,02 (d, J = 7, = CHOSO₂-).

b) En procédant comme précédemment en a), mais à partir de 0,78 g de la forme E du benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (thiényl-2 acétamido)-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, on obtient, après
30 filtration sur gel de silice, 0,60 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-acétamido)-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'une poudre de couleur crème.

Rf = 0,70 ; chromatoplaque de silicagel ; solvant : cyclohexane - acétate d'éthyle 1-4 (en volumes).



En procédant comme précédemment en a) mais à partir de 600 mg de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) on obtient 70 mg de carboxy-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'une poudre de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3380, 2700, 2200, 1775, 1715, 1675, 1525, 1370, 1190, 1180, 815, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz) :
on observe les principaux signaux suivants :

10 2,43 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,65 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,65 (d, J = 9, 1H, $-\text{CH} = \text{CH OSO}_2^-$) ; 7,17 (d, J = 9, $= \text{CHOSO}_2^-$).

Exemple de référence 60

Le produit de l'exemple 3 peut être mis en oeuvre de la manière suivante :

15 10,15 g du produit de l'exemple 3 sont dissous dans 100 cm^3 de pyridine anhydre. La solution est refroidie à -10°C . On ajoute goutte à goutte 1,57 g de chlorure d'acétyle en 15 minutes en agitant à -10°C . Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à température comprise entre 0 et 13°C puis concentré à sec sous pression réduite (10 mm de mercure) à 20 30°C . Le résidu est dilué par 150 cm^3 d'acétate d'éthyle et 100 cm^3 d'eau distillée. La phase aqueuse est décantée et extraite par 150 cm^3 d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par 100 cm^3 d'eau distillée, deux fois 100 cm^3 d'acide chlorhydrique aqueux 1N et par 50 cm^3 d'eau distillée. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression 25 réduite (20 mm de mercure) à 30°C . Le résidu est redissous dans 200 cm^3 de chlorure de méthylène. A la solution obtenue on ajoute 200 g de gel de silice (0,56-0,2 mm) et évapore le solvant sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C . La poudre obtenue est déposée en tête d'une colonne (diamètre = 4,5 cm) de 200 g de gel de silice (0,56-0,2 mm). On élue par 500 cm^3 de mélange 30 cyclohexane - acétate d'éthyle 90-10 (en volumes). On élue ensuite par 3 litres d'un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 80-20 (en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm^3 . Les fractions 6 à 14 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C . On obtient 3,35 g de meringue orangée. On dissout cette meringue dans un mélange de 75 cm^3 de cyclo- 35 hexane et de 13 cm^3 d'acétate d'éthyle. La solution refroidie à 4°C laisse

déposer des cristaux qui sont essorés et lavés par 10 cm³ de mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 90-10 (en volumes) puis par 10 cm³ de cyclohexane et séchés sous pression réduite (10 mm de mercure) à 30°C. On obtient 2,3 g d'(acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère E) sous forme de cristaux jaune beige .

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

3420, 1780, 1765, 1720, 1635, 1500, 1450, 1395, 1370, 1200, 605.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz): 1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-

10 2,15 (s, 3H, -COCH₃) ; 3,57 (AB, J = 17, 2H, -S-CH₂-) ; 5,02 (d, J = 4, 1H, H en 5) ; 5,62 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 5,75 (d, J = 10, 1H, -CONH-) ; 6,95 (s, 1H, (C₆H₅)₂CH-) ; 7,02 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-O-) ; 7,64 (d, J = 14, 1H, =CH-O-).

15 Les liqueurs-mères donnent 1,25 g de mélange du produit précédent et de son isomère Z sous forme de meringue jaune.

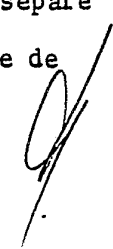
Par une nouvelle chromatographie de ce produit on peut isoler

l'isomère Z : spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

1,48 (s, 9H, (CH₃)₃C-) ; 2,11 (s, 3H, -COCH₃) ; 3,25 et 3,32 (AB, J = 17, 2H, -SCH₂-) ; 5,02 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,25 (d, J = 10, 1H, -CONH-) ; 20 5,62 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 6,01 (d, J = 7, 1H, -CH=CH-O-) ; 6,96 (s, 1H, (C₆H₅)₂CH-) ; 7,10 (d, J = 7, 1H, =CH-O-).

Les fractions 15 à 31 réunies et concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C donnent 3,68 g de meringue jaune constituée d'un mélange d'(acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octènes-2 et -3 25 (mélange des isomères Z et E).

On agite pendant 16 heures à 20°C un mélange de 1,65 g d'(acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) (obtenu comme décrit 30 précédemment à l'exemple 5), 1,14 g d'acide p.toluènesulfonique monohydraté et 50 cm³ d'acétonitrile. On reprend le mélange dans 50 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium, extrait par 50 cm³ d'acétate d'éthyle, sépare la phase organique et la lave par 2 fois 20 cm³ d'une solution saturée de



chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, puis concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure), à 20°C. On obtient 1,26 g d'(acétoxy-2 vinyl)-3 amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E), sous la forme d'une huile rouge brute.

5 Rf = 0,62 [chromatoplaque de silicagel, solvant : acétate d'éthyle]

A une solution refroidie à -10°C de 2,3 g d'(acétoxy-2 vinyl)-3 amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, (forme E) brut, dans 40 cm³ de chlorure

10 de méthylène contenant 0,71 cm³ de triéthylamine, on ajoute, en une seule fois, 0,63 cm³ de chlorure de thiényl-2 acétyle. On agite 30 minutes à 0°C, dilue le mélange par 100 cm³ de chlorure de méthylène, lave par 20 cm³ d'eau, 20 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium, 20 cm³ d'acide chlorhydrique 1N et 40 cm³

15 d'eau, sèche sur sulfate de sodium et évapore à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C.

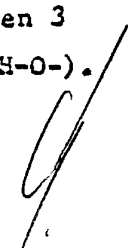
On dissout le produit dans 20 cm³ d'un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50 (en volumes) et chromatographie la solution sur une colonne de 50 g de gel de silice Merck (0,05 - 0,2 mm) (diamètre de la 20 colonne : 2,5 cm, hauteur : 43 cm). On élue par 700 cm³ du même mélange de solvants en recueillant des fractions de 30 cm³. On concentre à sec les fractions 6-7 sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et obtient 1,60 de meringue de couleur crème.

On dissout ce produit à chaud dans 2 cm³ d'acétate d'éthyle, 25 dilue par 2 cm³ de cyclohexane et laisse cristalliser. Après filtration et séchage on obtient 0,59 g d'(acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, (forme E)

F. inst. (Kofler) = 180°C.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
30 3400, 3340, 1780, 1760, 1715, 1680, 1630, 1505, 1370, 1195

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) :
2,15 (s, 3H, -OCOCH₃) ; 3,45 (s, 2H, -SCH₂-) ; 3,85 (s, 2H, -CH₂CO-);
5 (d, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,83 (dd, J = 9 et 5, 1H, H en 7) ; 6,43 (d,
J = 9, 1H, -CONH-); 6,92 (s, 1H, (C₆H₅)₂ CH-); 6,95 à 7,05 (mc, 2H, H en 3
35 et 4 du thiophène) ; 7 (d, J = 13, -CH = CH -O-) ; 7,59 (, J = 13, = CH-O-).



On agite pendant 2 heures à + 4°C une solution de 0,78 g d'(acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) dans 3 cm³ d'acide trifluoroacétique et 0,8 cm³ d'anisole. On concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure), triture le résidu dans 20 cm³ d'éther diéthylique, filtre et sèche. On obtient 0,48 g de solide marron brut.


La purification du produit est réalisée par dissolution dans 200 cm³ d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium, lavage par 2 fois 20 cm³ d'éther diéthylique, acidification à pH = 2 par une solution d'acide chlorhydrique 1N et extraction par 3 fois 15 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est séparée et séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On recueille 0,18 g d'(acétoxy-2 vinyl)-3-carboxy-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'une poudre de couleur crème.

15 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3320, 1775, 1760, 1670, 1640, 1530, 1370, 1200, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) :
2,18 (s, 3H, -COCH₃) ; 3,65 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,66 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,33 (d, J = 4, H en 5 du thio-
20 phène) ; 6,81 (d, J = 13, 1H, -CH = CH-O-) ; 6,94 (mc, 2H, H en 3 et 4 du thiophène) ; 7,68 (d, J = 13, 1H, = CH-O-) ; 9,12 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Exemple de référence 61 -

En opérant comme dans l'exemple de référence 1 mais à partir de 63,8 g de meringue brune obtenue dans les conditions décrites précédemment à l'exemple 2 et de 20,5 g de chlorure de tosylo dans 180 cm³ de pyridine, on obtient 68 g de mélange constitué principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 [D α-t.butoxycarbonylaminophénylacétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, formes Z et E.



A une solution refroidie à -5°C de 14,3 g de benzhydryl-oxycarbonyl-2 (t.butoxycarbonyl D, α -phénylglycylamino)-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octènes-2 (ou -3) (mélange des formes E et Z), dans 120 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute sous

- 5 agitation, goutte à goutte, en 30 minutes, une solution de 3,66 g d'acide m.chloropéribenzolique dans 30 cm³ de chlorure de méthylène. On agite ensuite pendant 30 minutes à 0°C puis lave par 2 fois 250 cm³ d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 3 fois 250 cm³ d'eau distillée, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite
- 10 (20 mm de mercure), à 20°C .

Le résidu (15 g) est fixé sur 50 g de gel de silice Merck (0,05 - 0,2 mm) et la poudre est déposée sur une colonne de 250 g de gel de silice Merck (0,05 - 0,2 mm) (hauteur de la colonne : 30 cm, diamètre : 4,5 cm) préparée avec un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 80-20 (en volumes).


- 15 On élue successivement par 1 litre du même mélange et 2 litres d'un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 60-40 (en volumes) en recueillant des fractions de 200 cm³.

Les fractions 8 à 12 sont concentrées à sec sous pression réduite.

- On recueille 8,9 g de benzhydryloxycarbonyl-2(t.butoxycarbonyl D, α -phénylglycyl-20 amino)-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z).

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz) :

- forme E : 1,48 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 2,45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,49 et 4,34 (2d, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,93 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,37 (d, J = 8, $-\text{CHC}_6\text{H}_5$) ; 25 5,97 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,72 (d, J = 12, 1H, $-\text{CH}=\text{CHSO}_2-$) ; 6,91 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 8,38 (d, J = 8, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 7,83 (d, J = 8, 2H, H en ortho du tosyloxy)

- forme Z : 2,40 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,62 et 3,85 (2d, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; ; 4,98 (d, J = 4, H en 6) ; 5,87 (dd, J = 4 et 9, H en 7) ; 6,14 (d, 30 J = 6, 1H, $-\text{CH}=\text{CHSO}_2-$) ; 6,64 (d, J = 6, 1H, $=\text{CHSO}_2-$).
- 

Exemple de référence 62 -

- On dissout 12,9 g du produit résultant de l'hydrolyse acide de l'énamine (dans les conditions décrites précédemment) dans 50 cm³ de pyridine. On refroidit à -7°C et ajoute sous agitation 2,4 cm³ de méthane-sulfochlorure.
- 5 On agite pendant 1 heure 1/2 à -10°C et 1 heure à 20°C. On verse le mélange dans 500 cm³ d'eau glacée, filtre, lave le précipité par 50 cm³ d'eau puis on le dissout dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 2 fois 100 cm³ d'acide chlorhydrique 1N et 2 fois 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore
- 10 à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On reprend le résidu dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (en volumes) et chromatographie la solution sur une colonne de 100 g de silicagel Merck (0,05-0,2 mm) (diamètre de la colonne : 2,8 cm, hauteur : 42 cm). On élue par 3 litres du mélange précédent en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 9 à 21
- 15 sont évaporées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On recueille 5,7 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (métyloxy-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune, mélange des formes E et Z.

- Par cristallisation dans 15 cm³ d'éther diéthylique on obtient ^{1,85 g} d'un produit cristallisé jaune dont la structure correspond à celle de l'isomère E.
- 20

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

3420, 1790, 1720, 1510, 1380, 1370, 1185, 1085, 770

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, ^{J en Hz} : 1,47 (s, 9H, (CH₃)₃C-) ;

- 25 3,04 (s, 3H, CH₃SO₂) ; 3,48 et 3,57 (2d, J = 17,5, 2H, -S-CH₂) ; 5,02 (d,

J = 5, 1H, H en 6) ; 5,25 (d, J = 9, -CONH) ; 5,66 (dd, J = 5 et 9, 1H, H en 7) ;

6,94 (s, 1H, -COOCH) ; 6,96 et 7,04 (2d, J = 13, 2H, -CH = CH).




Exemple de référence 63 -

42 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthyl- amino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) obtenus comme décrit à l'exemple 1, sont hydrolysés dans un mélange de 770 cm³ de tétrahydrofuranne, 391 cm³ d'eau distillée et 39,1 cm³ d'acide formique pur selon le mode opératoire de l'exemple 1. On obtient 39,1 g de meringue brun orangé que l'on redissout dans 385 cm³ de pyridine. A la solution, refroidie à -10°C, on ajoute goutte à goutte en 15 minutes 6,04 cm³ de chlorure d'acétyle. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à -10°C puis 2 heures 1/2 à une température comprise entre -10 et + 20°C, puis versé dans 3 litres de mélange glace-eau. La précipité est essoré, lavé 2 fois par 1 litre d'eau distillée, puis redissous dans 1050 cm³ de chlorure de méthylène. La solution organique est lavée par 1 litre d'eau distillée et 2 fois par 200 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, puis séchée sur sulfate de magnésium et filtrée. La solution est concentrée partiellement sous pression réduite (20 mm de mercure à 30°C) jusqu'à volume résiduel de 700 cm³. On refroidit à -10°C et ajoute goutte à goutte en 20 minutes une solution de 12,8 g d'acide m.chloroperbenzoïque dans 380 cm³ de chlorure de méthylène sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 40 minutes à 0°C puis lavé 2 fois par 200 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium et par 250 cm³ d'eau distillée. Après séchage de la solution sur sulfate de magnésium et filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. On obtient 41,3 g de meringue marron que l'on fixe sur 200 g de silice Merck (0,05 - 0,2 mm) et dépose sur une colonne (diamètre 5 cm) garnie de 400 g de silice Merck (0,05 - 0,2 mm) dans un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 70-30 (en volumes). On élue ^{1,7 litre de} par ce mélange et recueille des fractions de 300 cm³. Les fractions 21 à 29 sont concentrées à sec, le résidu (13,2 g) est trituré avec 100 cm³ d'oxyde d'isopropyle et le solide est essoré et recristallisé dans 50 cm³ de mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 70-30 (en volumes). On obtient 7,8 g d'(acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryl-oxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme de cristaux blancs.

F = 210°C.

R_f = 0,38 ; chromatoplaque de gel de silice ; éluant : cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50 (en volumes)



Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,48 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ; 2,15 (s, 3H, CH_3COO) ; 3,24 et 3,96 (2d, J = 19, 2H, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$) ; 4,53 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,72 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 5,74 (d, J = 9, 1H, $>\text{NH}$) ; 6,94 (s, 1H, $-\text{COOCH}$) ; 7,30 (d, J = 13, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OCO}-$) ; 7,60 (d, J = 13, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OCO}-$).

On élue ensuite dans les fractions 30 à 56 7,5 g de mélange des (acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octènes-2 (formes E et Z).

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

10 pour l'isomère Z on observe entre autres signaux :

2,14 (s, 3H, CH_3COO) ; 3,41 et 4,30 (2 d, J = 21, 2H, $-\text{S}(\text{O})\text{CH}_2$) ; 6,95 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CHOCO}-$) ; 7,58 (d, J = 10, 1H, $-\text{CH}=\text{CHOCO}-$).

Exemple de référence 64 -


Le produit de l'exemple 5 peut être mis en oeuvre de la manière

15 suivante :

Une solution de 0,833 g de l'isomère syn du benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 et de 0,228 g de chlorure de p.toluènesulfonyle dans 16 cm³ de chlorure de méthylène est refroidie à 3°C dans un bain de glace. On y ajoute en 15 minutes une solution de 0,155 cm³ de triéthylamine dans 8 cm³ de chlorure de méthylène, laisse encore pendant 20 minutes à 3°C puis laisse remonter la température vers 20°C en 30 minutes. Le mélange réactionnel est alors lavé deux fois avec 20 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis deux fois avec 20 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évaporé à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. Le résidu est dissous dans 2 cm³ d'acétate d'éthyle, filtré en présence de noir décolorant, dilué par 15 cm³ d'oxyde d'isopropyle et filtré. Le précipité (0,550 g) est principalement un mélange d'isomère syn, E du benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 fonyl-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2:

Spectre de RMN (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) - bandes caractéristiques :

3,37 et 3,49 (AB J = 19 Hz, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2$ cepème) ; 5,07 (d, J = 4 Hz, H en 6) ; 5,92 (dd, J = 4 et 9 Hz, H en 7)

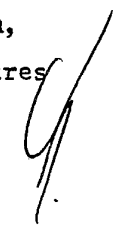


et d'isomère syn, E du benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxiimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-3:

Spectre de RMN (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm) - bandes caractéristiques :
 5 5,07 (s, 1H, H en 2) ; 5,32 (d, $J = 4\text{ Hz}$, H en 6) ; 5,68 (dd, $J = 4$ et 9 Hz , H en 7) ; 6,19 (s, 1H, H en 4).

Exemple de référence 65 -

Une solution de 10 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 et 3,14 g de
 10 chlorure de p.toluènesulfonyle dans 80 cm³ de tétrahydrofuranne est refroidie à -10°C puis traitée par 2,1 cm³ de triéthylamine puis on agite le mélange réactionnel 2 heures 30 à une température comprise entre 10 et 20°C avant de le diluer par 500 cm³ d'acétate d'éthyle. Cette solution est lavée
 15 successivement 2 fois par 150 cm³ d'eau distillée puis par 200 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium décantée et séchée sur sulfate de magnésium. Le résidu obtenu après concentration à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C est filtré sur une colonne de silice (0,067-0,2 mm) (hauteur : 40 cm, diamètre : 4 cm) en éluant par un mélange (1/1 en volume) de cyclohexane et d'acétate
 20 d'éthyle et recueillant des fractions de 125 cm³. Les fractions 2 à 7 sont rassemblées et concentrées sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 9 g de meringue orangée constituée principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 trityl- amino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z
 25 2/1). Ce produit est dissout dans 60 cm³ de chlorure de méthylène sec. Après refroidissement à -10°C on ajoute en 5 minutes, une solution de 2,25 g d'acide métachloroperbenzoïque à 85 % dans 25 cm³ de chlorure de méthylène sec. Après 30 minutes à -10°C, le mélange réactionnel est filtré et le filtrat lavé par 150 cm³ de solution saturée de bicarbonate
 30 de sodium et par 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. On évapore le solvant sous pression réduite (60 mm de mercure ; 8 kPa) à 40°C et chromatographie le résidu sur une colonne (hauteur : 40 cm, diamètre 6 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant par 4,5 litres



d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (25/75 en volumes) sous une pression de 0,5 bars et recueillant des fractions de 120 cm³.

Les fractions 21 à 34 réunies sont concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C pour donner 3,15 g de

- 5 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z 70/30) sous la forme d'un solide crème.

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

3340, 1790, 1720, 1375, 1190, 1175, 1070, 1050, 550

- 10 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

a) isomère E

- 2,42 (s, 3H, CH₃-) ; 2,77 et 3,45 (2d, J = 18, 2H, -SOCH₂-) ; 3,50 (d, J = 12, 1H, NH) ; 3,52 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,84 (dd, J = 4 et 12, 1H, H en 7) ; 6,75 et 6,90 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-O-) ; 6,88 (s, 1H, -CO₂CH) ; 7,2 à 7,60 (aromatiques).


b) isomère Z

- 2,42 (s, 3H, -CH₃) ; 3,02 et 3,75 (2d, J = 18, 2H, -SOCH₂-) ; 3,49 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 3,50 (d, J = 12, 1H, >NH) ; 4,84 (dd, J = 4 et 12, 1H, H en 7) ; 6,23 et 6,31 (2d, J = 7, 2H, -CH=CH-O-) ; 6,85 (s, 1H, -CO₂CH) ; 7,2 à 7,60 (aromatiques).

- 20 Une solution de 23,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthyl-amino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E), dans 500 cm³ d'acétate d'éthyle est agitée pendant 90 minutes à 25°C avec 250 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 250 cm³ d'eau distillée, par 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium et par 250 cm³ de solution demi-saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec sous pression réduite (40 mm de mercure) à 40°C. On obtient 21 g de benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 trityl-amino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue orangée.

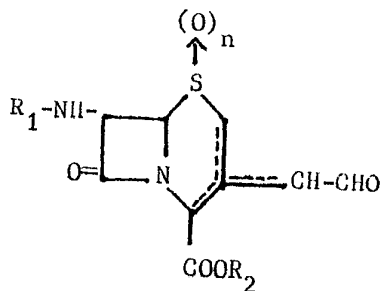
Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

- 2,99 (d, J = 9, 1H, >NH) ; 3,07 et 3,33 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 3,50 (AB, J = 14, 2H, -CH₂CHO) ; 4,30 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,75 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,82 (s, 1H, -CO₂CH (C₆H₅)₂) ; 7,20 à 7,60 (massif, 25 H, aromatiques) ; 9,46 (s, 1H, -CHO).

- A une solution de 21,8 g de mélange du benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (40 %) et de son isomère octène-3 (60 %) dans 120 cm³ de N,N-diméthylformamide sec chauffée à 80°C sous azote, on ajoute 10,8 cm³ de t.butoxy-bis-diméthyl-
- 5 aminométhane. Après 5 minutes à 80°C, le mélange réactionnel est versé dans 500 cm³ d'acétate d'éthyle. On ajoute 250 cm³ d'eau distillée, agite, décante la phase organique qui est lavée 3 fois par 250 cm³ d'eau distillée puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (40 mm de mercure) à 40°C. L'examen en chromatographie sur couche mince
- 10 du résidu montrant la présence de produit de départ inchangé, on le redissout dans 100 cm³ de N,N-diméthylformamide sec, porte la solution à 80°C sous azote et maintient 5 minutes à cette température après addition de 6 cm³ de t.butoxy-bis-diméthylamino-2 méthane. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par 500 cm³ d'acétate d'éthyle et traité comme ci-dessus .
- 15 On obtient 24 g de meringue orangée constituée principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E).
- 

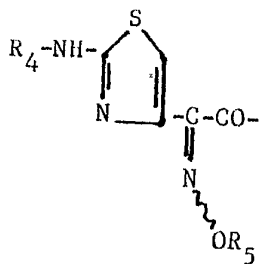
RE V E N D I C A T I O N S

1 - Une nouvelle céphalosporine caractérisée en ce qu'elle répond à la formule générale :



5 dans laquelle n est égal à 0 ou 1,

a) le symbole R_1 représente un radical de formule générale :

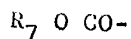


sous forme syn ou anti, [et dans laquelle R_4 est un radical protecteur et R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle ou cyanométhyle, ou un groupement protecteur], un radical benzhydryle ou trityle, un radical acyle de formule générale :



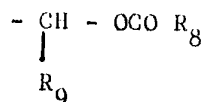
dans laquelle R_6 est atome d'hydrogène ou un radical alcoyle [éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical phényle ou phénoxy] ou phényle,

15 un radical de formule générale :



[[dans laquelle R_7 est un radical alcoyle ramifié non substitué ou alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants [choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano, trialcoylsilyle, phényle et phényle substitué (par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy, nitro ou phényle)], vinyle, allyle ou quino-
20 lyle]] ou bien un radical nitrophénylthio, ou bien $R_1\text{NH}-$ est remplacé par un radical méthylèneimino dans lequel le radical méthylène est substitué par un groupement dialcoylamino ou aryle (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy ou nitro) et

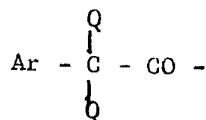
le symbole R_2 représente un radical facilement éliminable par voie enzymatique de formule générale :



[dans laquelle R_8 représente un radical alcoyle ou le radical cyclohexyle et R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle] ou un radical/méthoxy-méthyle, t.butyle, benzhydride, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle, ou bien

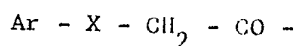
b) le symbole R_1 représente un radical alcanoyle contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcanoyle contenant 2 à 8 atomes de carbone substitué (par des atomes de chlore ou de brome),

10 un radical acyle de formule générale :



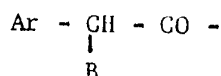
dans laquelle chaque Q est H ou méthyle et Ar représente un radical thiényl-2, thiényl-3, furyle-2, furyle-3, pyrrolyle-2, pyrrolyle-3 ou phényle [éventuellement substitué par des atomes d'halogène ou des radicaux hydroxy, alcoyle

15 (contenant 1 à 3 atomes de carbone) ou alcoyloxy (contenant 1 à 3 atomes de carbone), dont au moins l'un est situé en méta ou en para du phényle], un radical acyle de formule générale :



dans laquelle X est l'oxygène ou le soufre et Ar est défini comme ci-dessus ou

20 X représente le soufre et Ar représente pyridyl-4, un radical acyle répondant à la formule générale :



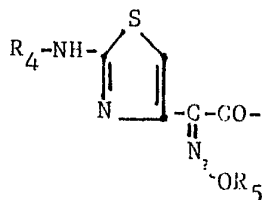
dans laquelle Ar est défini comme précédemment et B représente un radical amino protégé [par un groupement benzyloxycarbonyle, alcoyloxycarbonyle, cyclopentyloxycarbonyle, cyclohexyloxycarbonyle, benzhydrioxycarbonyle, trityle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle], un radical sulfo, un radical hydroxy ou carboxy [éventuellement protégés par estérification respectivement avec un acide alcanofique ou un alcool (contenant 1 à 6 atomes de carbone)],

ou un radical amino-5 adipoyle [dans lequel le groupement amino

30 est protégé par un radical alcanoyle (contenant 1 à 3 atomes de carbone et éventuellement substitué par un atome de chlore) et dans lequel le groupe

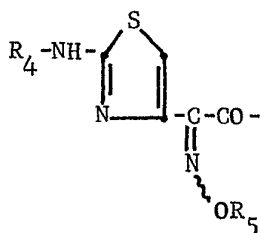
carboxy est protégé par un groupe benzhydryle, trichloro-2,2,2 éthyle, t.alcoyle (contenant 4 à 6 atomes de carbone) ou nitrobenzyle] ou bien R_1NH est remplacé par un groupement imide cyclique d'un acide dicarboxylique et

- 5 le symbole R_2 représente un radical t.alcoyle contenant 4 à 6 atomes de carbone, t.alcényle contenant 6 ou 7 atomes de carbone, t.alcynyle contenant 6 ou 7 atomes de carbone, benzyle, méthoxybenzyle, nitrobenzyle, trichloro-2,2,2 éthyle, benzhydryle, succinimidométhyle ou phthalimidométhyle, les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus étant (sauf mention
10 spéciale) droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, le produit se présentant sous forme oxoéthyl-3 bicyclooctène-2 ou -3 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane lorsque $n = 0$ et sous forme oxoéthyl-3 bicyclooctène-2 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane lorsque $n = 1$, ainsi que les mélanges de leurs isomères.
- 15 2 - Un nouveau produit selon la revendication 1 caractérisé en ce que, n et R_2 étant définis comme dans la revendication 1, R_1 représente un radical de formule générale :



(sous forme syn ou anti) dans laquelle R_4 est un radical t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloracétyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle, formyle ou trifluoracétyle et R_5 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, trityle, tétrahydropyrannyle ou méthoxy-2 propyl-2.

- 25 3 - Un nouveau produit selon la revendication 1 ou la revendication 2,
caractérisé en ce que, n étant défini comme dans la revendication 1,
a) le symbole R_1 est un radical de formule générale :

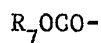


tion 1,

tel que défini dans la revendication 1 ou la revendication 2,
un radical trityle, un radical de formule générale :

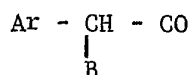


dans laquelle R_6 est un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de
5 carbone (éventuellement substitué par un radical phényle ou phénoxy)
ou phényle, un radical de formule générale :



dans laquelle R_7 est un radical alcoyle ramifié non substitué, et
le symbole R_2 est un radical protecteur tel que défini dans la reven-
10 dication 1, ou bien

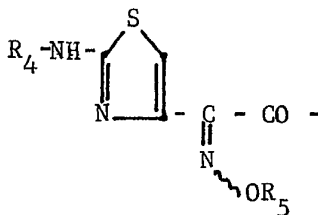
b) le symbole R_1 est un radical acyle de formule générale :



dans laquelle Ar représente un radical phényle et B représente un radical
amino protégé et le symbole R_2 a la définition correspondante définie
15 précédemment dans la revendication 1, le produit se présentant sous forme
bicyclooctène-2 ou -3 lorsque $n = 0$ et sous forme bicyclooctène-2 lorsque
 $n = 1$, ainsi que les mélanges de leurs isomères.

4 - Un nouveau produit selon la revendication 1 caractérisé en ce que,
n étant défini comme dans la revendication 1,

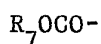
20 a) le symbole R_1 est un radical de formule générale :



(dans laquelle R_5 est un radical alcoyle ou vinyle, et R_4 est trityle),
un radical trityle, un radical de formule générale :



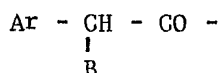
25 [dans laquelle R_6 est défini comme dans la revendication 3], un radical
de formule générale :



[dans laquelle R_7 est un radical alcoyle ramifié non substitué contenant 3 ou 4 atomes de carbone] et le symbole R_2 est un radical benzhydryle ou p.nitrobenzyle, ou bien

b) le symbole R_1 est un radical acyle de formule générale :

5

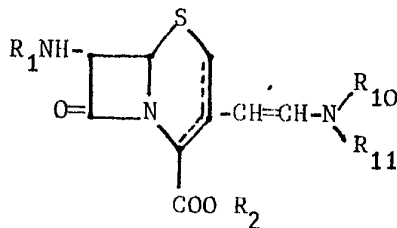


dans laquelle Ar est un radical phényle et B est un radical amino protégé par un groupement alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone et

le symbole R_2 est un radical benzhydryle ou nitrobenzyle, le produit se présentant sous forme bicyclooctène-2 ou -3 lorsque $n = 0$ et sous forme bicyclooctène-2 lorsque $n = 1$, ainsi que les mélanges de leurs isomères.

- 5 - Le benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.
- 15 6 - Le benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.
- 7 - Le benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.
- 8 - Le benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 phénoxyacétamido-7
- 20 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.
- 9 - Le benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.

- 10 - Un procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 ou 2 pour lequel R_1 et R_2 sont définis selon la revendication 1 ou la revendication 2
- 25 et n est égal à 0, caractérisé en ce que l'on hydrolyse une énamine de formule générale :



- (ou le mélange de ses isomères), dans laquelle R_1 et R_2 sont définis selon la revendication 1 ou la revendication 2 et R_{10} et R_{11} , qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle (éventuellement substitués par un radical hydroxy, alcoyloxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino) ou phényle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle, et qui se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 et dont le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisométrie E ou Z, puis on sépare éventuellement les isomères du produit obtenu.
- 11 - Un procédé de préparation d'un produit selon l'une des revendications 1 ou 2, pour lequel R_1 et R_2 sont définis selon l'une des revendications 1 ou 2, et n est égal à 1, caractérisé en ce que l'on oxyde un produit selon l'une des revendications 1 ou 2 pour lequel n est égal à 0, par toute méthode connue pour obtenir un sulfoxyde à partir d'un sulfure sans toucher au reste de la molécule, puis sépare éventuellement les isomères du produit obtenu.

Dessins : 1 planches

209 pages dont 1 page de garde

201 pages de description

6 pages de revendications

4 abrégé descriptif

Luxembourg, le 21 10 1992

Le mandataire :

Charles Munchen
Charles Munchen

BREVET D'INVENTION

NOUVELLES CEPHALOSPORINES ET LEUR PREPARATION

RHONE-POULENC INDUSTRIES

ABREGE

Nouvelles céphalosporines de formule générale (I) dans laquelle $n = 0$ ou 1 , R_1 est un radical de formule générale (II) [dans laquelle R_4 est un radical protecteur et R_5 est hydrogène, vinyle, cyanométhyle, alcoyle, ou un radical protecteur], ou R_1 est un radical protecteur, et R_2 est un radical protecteur ou un radical éliminable par voie enzymatique, ou bien R_1 est un radical acyle diversement substitué et R_2 est un radical protecteur.

Le produit de formule générale (I) se présente sous forme oxoéthyl-3 bicyclooctène-2 ou -3 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane lorsque $n = 0$, et sous forme oxoéthyl-3 bicyclooctène-2 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane lorsque $n = 1$.

Ces nouveaux produits sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de céphalosporines pharmaceutiquement actives.

