

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

*ayk m.*

21.11.80

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite RHONE-POULENC INDUSTRIES, 22 avenue Montaigne,<sup>(1)</sup>  
75360 Paris Cédex 08 France, représentée par Monsieur  
Charles Munchen, conseil en brevets à Luxembourg, agissant <sup>(2)</sup>  
en qualité de mandataire

dépose ce vingt et un mai 1900 quatre-vingts <sup>(3)</sup>  
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**", <sup>(4)</sup>

déclare, en assurant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont) :  
**Messieurs Daniel FARGE, 30, rue des Pins Sylvestres, 94320 Thiais**, <sup>(5)</sup>  
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, paroisse 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  
brevet d'invention déposée(s) en (7) France  
le 23 mai 1979 sous le no 79 13097 <sup>(8)</sup>

la dépositaire au nom de **la dépositaire** <sup>(9)</sup>

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
**11a, boulevard Prince-Henri** <sup>(10)</sup>

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

*Charles Munchen.*

### 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  
l'Économie Nationale et des Classes Moyennes,  
P.d.

A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu, représenté par ... 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

*ay6m*  
*21/11/80*

## Demande de Brevet d'Invention

### I. Requête

La société dite RHONE-POULENC INDUSTRIES, 22 avenue Montaigne, (1)  
75360 Paris Cedex 08 France, représentée par Monsieur  
Charles Munchen, conseil en brevets à Luxembourg, agissant (2)  
en qualité de mandataire

dépose ce vingt et un mai 1900 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, paroisse 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)

la dépôsante au nom de ..... (9)

élit domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg  
11a, boulevard Prince-Henri (10)

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

*Charles Munchen.*

### 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.

*COTD*  
A 68007

(1) Nom, prénom, firme, adresse — (2) s'il y a lieu, représenté par : 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

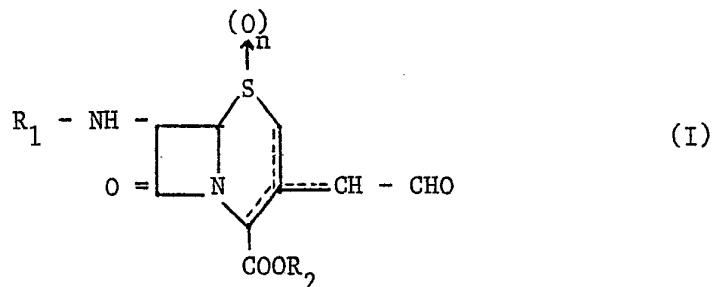
Revendication de la priorité  
de(s) la demande(s) correspondante(s)  
déposée(s) en France  
le 23.05.79  
sous le n° 73 130 97

BREVET D'INVENTION

NOUVELLES CEPHALOSPORINES ET LEUR PREPARATION

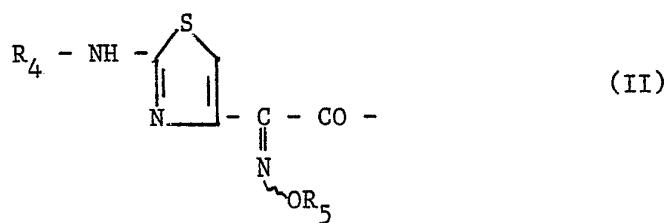
RHONE-POULENC INDUSTRIES

La présente invention concerne de nouvelles céphalosporines de formule générale :

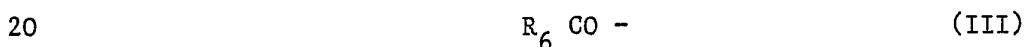


et leur préparation.

- 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  $\text{R}_1$  représente un radical de formule générale :



- [dans laquelle  $\text{R}_4$  est un radical protecteur (choisi parmi t.butoxy-carbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloracétyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxy-carbonyle, p.méthoxybenzyloxy carbonyle, formyle ou trifluoracétyle) et  $\text{R}_5$  est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle ou cyano-méthyle ou un groupement protecteur tel que trityle, tétrahydro-pyrannyle ou méthoxy-2 propyl-2], un radical benzhydryle ou trityle, un radical acyle de formule générale :*



*dans laquelle  $\text{R}_6$  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 :*



$\text{II}$  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 trialcoylsilyle, phényle et phényle substitué (par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy, nitro ou phényle), vinyle, allyle ou quinolyle $\text{II}$  ou bien un radical nitro-phénylthio, ou bien

5  $R_1 \text{ NH-}$  est remplacé par un radical méthylèneimino dans lequel le radical méthylène est substitué par un groupement dialcoylamino ou

10 aryle (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy ou nitro) et

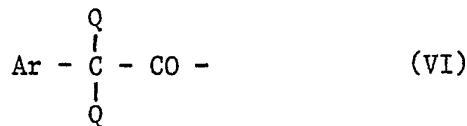
le symbole  $R_2$  représente un radical facilement éliminable par voie enzymatique de formule générale :



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

b) le symbole  $R_1$  représente un radical alcanoyle contenant 1 à 8

20 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 :



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 l'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 1'un est situé en méta ou en para du phényle $\text{II}$ ,

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 nitrobenzyle] ou bien
- 20  $\text{R}_1 \text{NH}^-$  est remplacé par un groupement imide cyclique d'un acide dicarboxylique et le symbole  $\text{R}_2$  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 phtalimidométhyle.

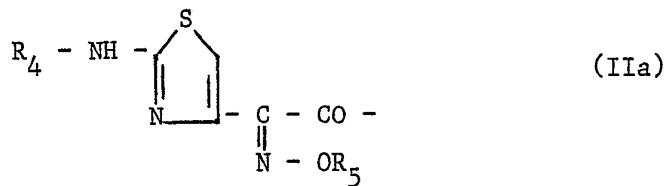
Il est entendu que les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus (ou qui seront cités ci-après) sont (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

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

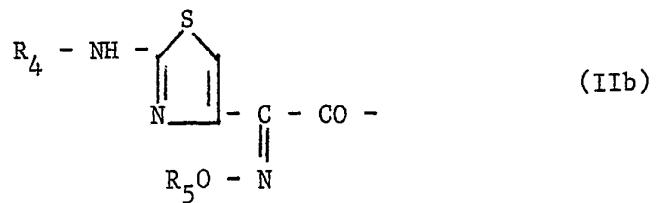
entrent dans le cadre de la présente invention.

Par ailleurs, il est entendu que le groupement -OR<sub>5</sub> 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 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 - tétrahydropyrannyloxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétyle

  - trityle
  - formyle
  - acétyle
  - chloracétyle

20 - trichloracétyle

  - phénylacétyle
  - phénoxyacétyle
  - benzoyle
  - t.butoxycarbonyle

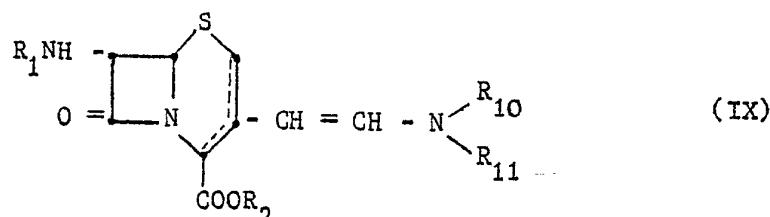
25 - chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle



- 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
  - diphenylméthoxycarbonyle
- 10 -(biphenyl-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 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 chaînes contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle, 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<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> 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 (bicarbonaté 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'acetonitrile, 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<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> 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<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> sont définis comme précédemment et R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>, qui sont identiques ou différents, soit représentent des groupements de formule générale :

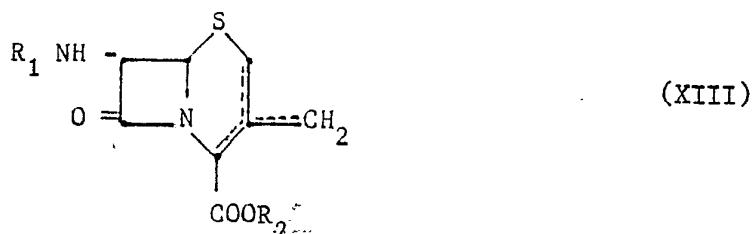


(dans laquelle X<sub>2</sub> est un atome d'oxygène et R<sub>14</sub> représente un radical alcoyle 35 ou phényle), soit représentent l'un un radical de formule générale (XI) dans

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'hexaméthylphosphorotriamide, le diméthylacétamide ou l'acetonitrile ou dans un mélange de solvants (diméthylformamide-tétrahydrofurane, diméthylformamide-diméthylacétamide, diméthylformamide-ether ou diméthylformamide-dioxane 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  $-\text{N} \text{R}_{10} \text{R}_{11}$ , il est préférable de choisir un tel produit de manière que l'amine  $\text{HN} \text{R}_{15} \text{R}_{16}$  soit plus volatile que  $\text{HN} \text{R}_{10} \text{R}_{11}$ .

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 transénamination à partir d'un produit de formule générale (IX) dans laquelle  $R_{10}$  et  $R_{11}$  représentent des radicaux alcoyle, de préférence méthyle.

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

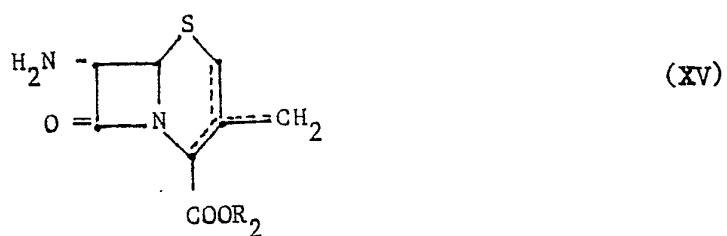


(dans laquelle  $R_{10}$  et  $R_{11}$  ont les définitions correspondantes) sur le produit de formule générale (IX), et l'on opère dans des conditions analogues à

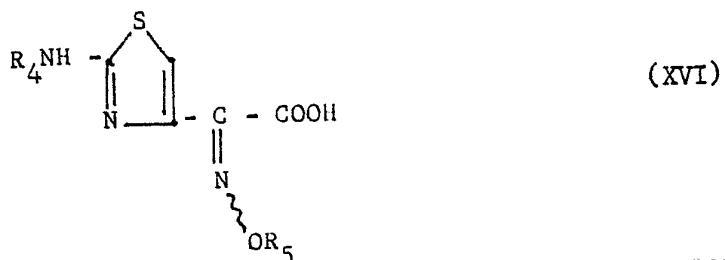
celles décrites précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (X) sur un dérivé de formule générale (XIII).

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 :

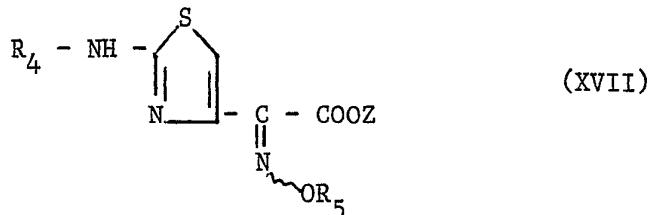


15 [dans laquelle  $R_4$  et  $R_5$  sont définis comme précédemment à l'exception/de représenter l'hydrogène], ou d'un dérivé réactif de cet acide. Il est entendu que l'acide de formule générale (XVI) sous forme syn, anti ou leurs mélanges, conduit respectivement aux produits de formule générale (XIII) 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 formule générale (XV), dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'acetonitrile, 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-carbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine, à une température comprise entre -20 et 40°C

*J.*

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<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> étant définis comme précédemment, Z représente un radical succinimido, benzotriazolyl-1, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phthalimido], ou bien des dérivés réactifs tels qu'un thioloester 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).*

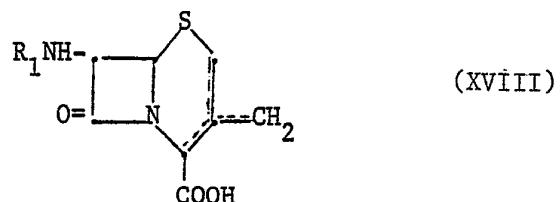
Lorsque l'on met en oeuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un halogénure d'acide (qui peuvent être préparés *in situ*), on effectue la condensation dans un solvant organique inerte tel qu'un éther (par exemple tétrahydrofurane ou dioxanne), un solvant chloré (par exemple chloroforme ou chlorure de 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 15 diméthylaminopyridine, la N-méthylmorpholine, ou une trialcoylamine (par exemple triéthylamine), ou dans un milieu hydroorganique en 20 présence d'un agent alcalin de condensation tel que le bicarbonate de sodium, et l'on opère à une température comprise entre -40 et +40°C.

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.

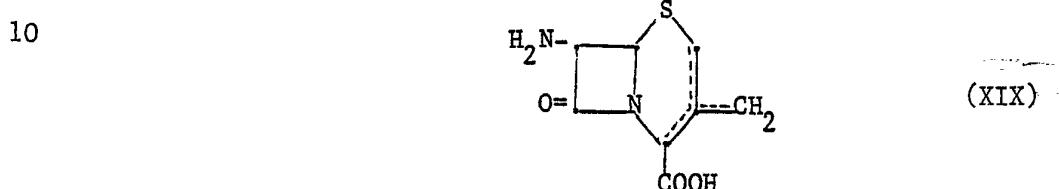
Lorsque l'on met en oeuvre un ester réactif de formule générale (XVII) ou un thioloester, on opère généralement en présence 30 d'une trialcoylamine (par exemple triéthylamine) dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 0 et 40°C.

Les dérivés de la céphalosporine de formules générales (XIII) et (XV), dans lesquelles R<sub>2</sub> 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.

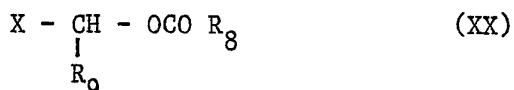
Généralement on fait réagir un sel alcalin ou un sel d'amine tertiaire d'un produit de formules générales :



dans laquelle  $R_1$  est défini comme précédemment, ou



[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 acétyle, chloracétyle, trichloracétyle, phénylacétyle, phénoxyacétyle ou benzoyle : selon E.H. Flynn, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),
- lorsque  $R_1$  est un radical t.butoxycarbonyle : 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 éthoxycarbonyle : selon J. Ugi et coll., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17(5), 361 (1978),
- lorsque  $R_1$  est trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyle, benzylloxycarbonyle, p.méthoxybenzylloxycarbonyle, diméthoxy-3,5 benzylloxycarbonyle, p.nitrobenzylloxycarbonyle, vinyloxy-
- 20 carbonyle : 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 diphenylméthoxycarbonyle : par action de l'azidoformate correspondant en milieu hydroorganique, en présence d'un bicarbonate alcalin,
- lorsque  $R_1$  est (biphényl-4)-2 isopropylloxycarbonyle : par analogie avec la méthode décrite par Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),
- lorsque  $R_1$  est quinolyl-8 oxycarbonyle ou allyloxycarbonyle : 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  $R_1 \text{NH}$  est remplacé par diméthylamino méthylèneimino : par analogie avec la méthode décrite par J.F. Fitt, J. Org. Chem. 42(15),
- 35 2639 (1977),

- lorsque  $R_1$ NH est remplacé par nitro-4 benzylidèneimino ou diméthoxy-3,4 benzylidèneimino : 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),
- 5 - 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 générale (XV) selon les méthodes décrites dans le brevet US 4 065 620.

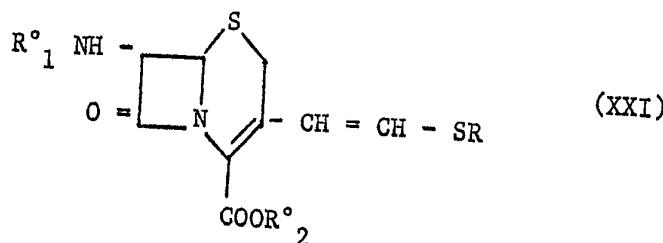
Les acides de formule générale (XVI) dans laquelle  $R_5$  est hydrogène, alcoyle ou trityle peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet BE 850 662.

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 thioviny1-3 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,

5 2) pyridyl-2, pyridyl-3 ou pyridyl-4 et leurs N-oxydes,

3) pyrimidinyl-2, pyridazinyl-3 substitué en position -6 (par un radi-

cal 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 posi-  
10 tion -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, alcoy-

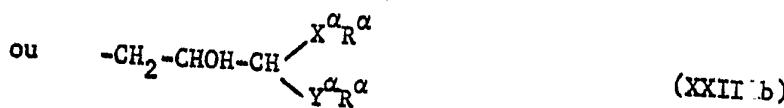
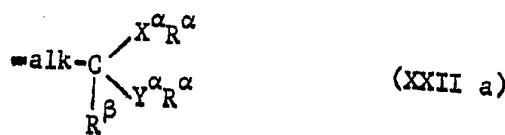
15 loxycarbonyle ou thiazolidinyl-2,

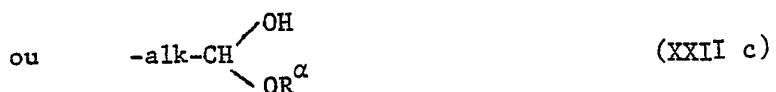
b) par un radical allyle, dihydroxy-2,3 propyle; dihydroxy-1,3  
propyl-2 ; formyl-2 hydroxy-2 éthyle; formyloxy-3 hydroxy-2 propyle ;  
bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2,

c) par un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone, substi-

20 tué par hydroxy, carbamoyloxy, acyloxy (dont la partie acyle peut être  
substituée par un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino), alcoyl-  
sulfinyle, alcoylsulfone, amino, alcoylamino, dialcoylamino, sulfoamino,  
alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (dont la partie acyle est  
éventuellement substituée par hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoyl-  
amino), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido, dialcoyluréido,

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



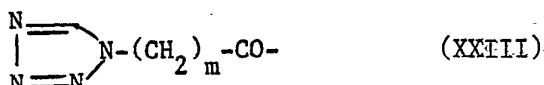


dans laquelle alk est un radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes de carbone,  $X^\alpha$  et  $Y^\alpha$  sont identiques et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre, et  $R^\alpha$  représente un radical alcoyle, ou bien  $X^\alpha$  et  $Y^\alpha$

5      sont identiques ou différents et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre, et les radicaux  $R^\alpha$  forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone, et  $R^\beta$  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.
- 10      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
- 15      6) triazol-1,3,4 yl-5, triazol-1,2,3 yl-5 ou alcoyl-1 triazol-1,2,4  
yl-5 non substitué ou substitué en position -3 par alcoyloxycarbonyle
- 20      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, dialcoylamino, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, acylamino ou acylaminoalcoyle,
- 25      b) thiadiazol-1,2,4 yl-5 substitué par un radical alcoyle ou alcoyloxy,
- 8) a) oxadiazol-1,3,4 yl-5 non substitué ou substitué par un radical alcoyle, trifluorométhyle, phényle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle ou acylaminoalcoyle
- 30      b) oxazolyl-2 ou alcoyl-4 oxazolyl-2.
- 9) tétrazolyl-5 non substitué ou substitué en position -1 par
  - a) un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone non substitué 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, carboxyalcoylamino, 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  $R^{\beta}$  est un atome d'hydrogène, ou un radical de formule générale (XXII b), le symbole  $R^{\circ}_1$  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  $R^{\circ}_2$  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  $R^{\circ}_1$  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  $R^{\circ}_2$  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 stéréoisomérie E ou Z, et que, lorsque  $R^{\circ}_1$  est un radical de formule générale (II), celui-ci peut se présenter sous les formes syn ou anti. Les produits de

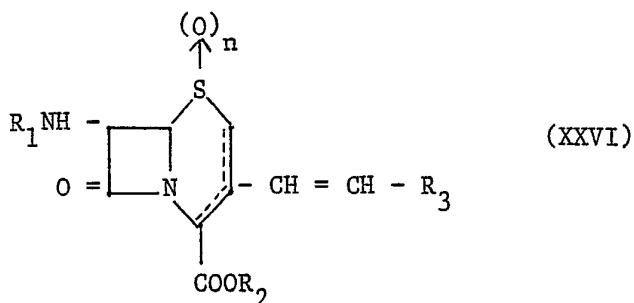
30 formule générale (XXI) existent également à l'état de mélanges de ces formes isomères.

I/ Les thioviny1-3 céphalosporines de formule générale (XXI) peuvent être préparées de la manière suivante :

A/ On fait agir une forme activée d'un acide  $R'_{\text{3}} \text{SO}_3 \text{H}$  ou  $R''_{\text{3}} \text{COOH}$ , du type

5	$(R'_{\text{3}} \text{SO}_2)_2 \text{O}$	(XXIV a)
	$R'_{\text{3}} \text{SO}_2 \text{Hal}$	(XXIV b)
	$(R''_{\text{3}} \text{CO})_2 \text{O}$	(XXV a)
	$R''_{\text{3}} \text{CO Hal}$	(XXV b)

- (dans lesquelles  $R'_{\text{3}}$  représente un radical alcoyle, trifluorométhyle,  
10 trichlorométhyle ou un radical phényle éventuellement substitué par  
un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro,  
 $R''_{\text{3}}$  est défini comme  $R'_{\text{3}}$  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 :

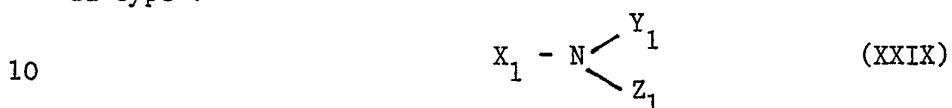


- IIdans laquelle n est défini comme précédemment,  $R_1$  est défini comme précédemment ou représente un radical de formule générale (II) dans laquelle  $R_4$  est un atome d'hydrogène,  $R_2$  est défini comme précédemment  
25 ou représente un atome d'hydrogène,  $R_3$  représente un radical de formule générale :



dans lesquelles  $R'_3$  et  $R''_3$  sont définis comme ci-dessus I, 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 stéréoisométrie 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 exemple chlorure de méthylène), dans un ester (par exemple acétate d'éthyle), dans un éther (par exemple dioxanne, tétrahydrofurane), dans un amide (par exemple diméthylacétamide, diméthylformamide), dans 15 l'acetonitrile ou la N-méthylpyrrolidone, ou directement dans un solvant basique comme la pyridine, ou bien on opère en milieu hydro- 20 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) 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'acetonitrile 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 20 la fonction amine par toute méthode connue en soi pour obtenir une amine à partir de l'un de ses sels sans toucher au reste de la molécule. On opère notamment par mise en contact avec une résine 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-1e : 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 hydrogénéation 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 benzhydryle : 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 benzhydryle, 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 tétrahydro-pyrannyle : 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.

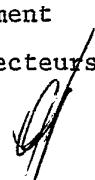
A titre d'exemple, on peut citer les méthodes suivantes :

- lorsque  $R_1$  représente trityle, benzhydryle, trichloracétyl, chloracétyl, t.butoxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, benzyloxy-carbonyle, 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'acetonitrile 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 isopropyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, quinolyl-8 oxycarbonyle, o.nitrophénylthio, p.nitrophénylthio,
- et lorsque  $R_1 NH$  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 acétyl, benzoyle, phénylacétyl, phénoxy-
- 20 acétyl ou amino-5 adipoyl 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 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<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, R<sub>1</sub> est défini comme ci-dessus et R<sub>2</sub> a les définitions correspondantes.

On opère par analogie avec la méthode décrite précédemment  
5 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 10 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.

15 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.

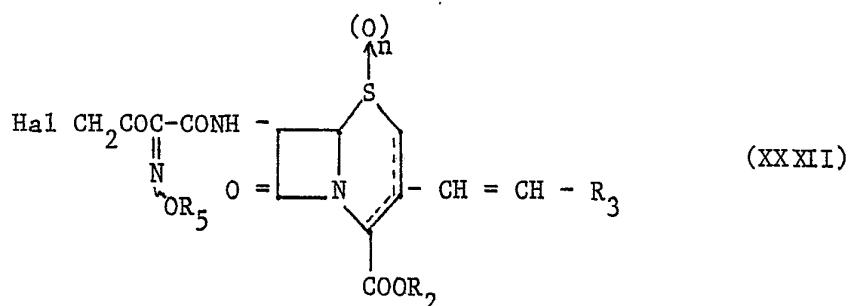
E/ Eventuellement on estérifie un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène, par toute 20 méthode connue pour préparer un ester à partir d'un acide sans toucher au reste de la molécule, pour obtenir un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle R<sub>2</sub> est un radical de formule générale (V).

On opère notamment par action d'un sel alcalin ou d'un sel d'amine 25 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<sub>2</sub> est un radical de formule générale (V).

F/ On fait agir une thiourée de formule générale



30 (dans laquelle R<sub>4</sub> 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



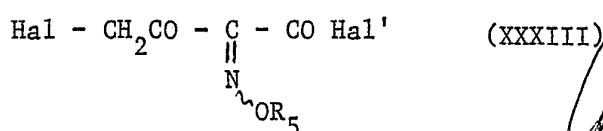
*[dans laquelle R<sub>2</sub> est défini comme précédemment en a), R<sub>3</sub> et n sont définis comme précédemment, R<sub>5</sub> est défini comme précédemment à l'exception de représenter un radical vinyle et Hal représente un*

5 atome de chlore ou de brome], puis on réduit éventuellement le sulfoxyde obtenu et élimine éventuellement les radicaux protecteurs pour obtenir un produit de formule générale (XXVI) dans laquelle R<sub>1</sub> est un radical de formule générale (II) [dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme ci-dessus].

10 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-15 acétamide), les éthers (tétrahydrofurane, 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, 20 acétate de sodium) ou les amines tertiaires (triéthylamine, triméthylamine 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 R<sub>5</sub> est un radical alcoyle ou cyanométhyle peuvent être obtenus par action d'un halogénure d'acide de formule générale

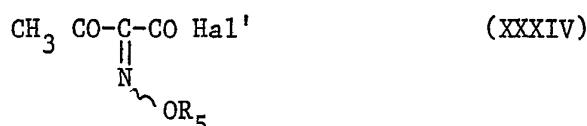


(dans laquelle Hal et Hal' sont des atomes de chlore ou de brome et R<sub>5</sub> est un radical alcoyle ou cyanométhyle) sur une amino-7 céphalosporine de formule générale (XXVI) dans laquelle R<sub>2</sub> a la définition donnée précédemment en a) puis éventuellement réduit le 5 sulfoxyde obtenu (lorsque n = 1) et élimine éventuellement les radicaux protecteurs.

La réaction s'effectue généralement en milieu hydroorganique par exemple eau-éther (tétrahydrofurane, dioxanne), eau-cétone (acétone) ou eau-solvant chloré (chloroforme, chlorure de méthylène), 10 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.

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



dans laquelle R<sub>5</sub> et Hal' sont définis comme ci-dessus, par toute méthode connue en soi pour la préparation de dérivés halogénés, qui 20 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 25 (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 30 chlorure de sulfuryle.

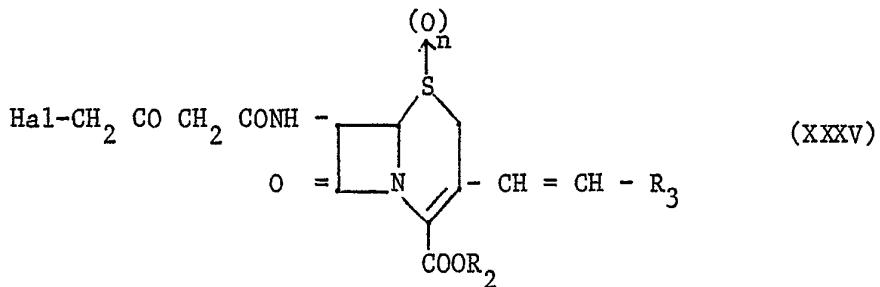
L'halogénéation s'effectue dans un solvant organique tel que les solvants chlorés (par exemple chlorure de méthylène, chloroforme).

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.

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

Les produits de formule générale (XXXII) dans laquelle R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène peuvent être obtenus par nitrosation d'un produit de formule générale



15 dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, 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.

20 Les produits de formule générale (XXXIII) dans laquelle R<sub>5</sub> est un radical protecteur peuvent être obtenus par protection de l'oxime d'un produit de formule générale (XXXII) pour lequel R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène.

25 Les produits de formule générale (XXXV) peuvent être obtenus à partir d'une amino-7 céphalosporine de formule générale (XXVI) dans laquelle R<sub>2</sub> 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 thioviny1-3 céphalosporines de formule générale (XXI) dans laquelle R est défini comme précédemment en a) ou b) 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<sub>5</sub> 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 œuvre 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 15 l'on fait agir un sel alcalin ou alcalinoterreux du thiol de formule générale (XXXVII).

La réaction s'effectue avantageusement dans un solvant organique, tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou l'acetonitrile 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<sub>1</sub> représente un radical de formule générale (II), on met en œuvre un tel produit pour lequel R<sub>2</sub> 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'acetal 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] pyridaziny1-6 : selon la méthode décrite dans le brevet belge 804 251,
  - lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par un radical R<sup>Y</sup> 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, alcoyl-oxy carbonyle ou thiazolidinyl-2)
    - b) un radical dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2 (éventuellement protégé sous forme d'acétal cyclique)
    - c) un radical alcoyle [2 à 4 atomes de carbone lui-même substitué par hydroxy, carbamoyloxy, dialcoylamino, alcoylsulfinyle, alcoyl-sulfonyle, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (éventuellement substitué), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido, dialcoyluréido],
    - d) un radical de formule générale (XXII a) ou (XXII b)
    - e) un radical hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyminoalcoyle : en faisant agir un oxalate d'alcoyle sur une thiosemicarbazide de formule générale :

$R^Y \text{ NH' CS NH-NH}_2$  (XXXVIII)

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

Il n'est pas absolument nécessaire de purifier le produit obtenu (ni de libérer les radicaux protégés) pour le mettre en œuvre 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. JENSSSEN et coll., Acta Chim. Scand., 22, 1 (1968), ou par application de la méthode décrite par Y. KAZAROV et J.Y. POTOVSKII, Doklady Acad. Nauk. SSSR 134, 824 (1966), étant entendu que, lorsque R<sup>Y</sup> 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 formule générale (XXII a) ou (XXII b) :  
par application de la méthode décrite par M. KANAOKA, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955).
- 20 - Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ou un radical alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 ou triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par acyloxyalcoyle (éventuellement substitué) : par acylation 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 25 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 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).
- 15 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, J. Org. Chem. 32, 2079 (1967).
- 25 - 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 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 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 un radical sulfamoylalcoyle, sulfamoylaminoalcoyle ou sulfoaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans le brevet belge 856 636.

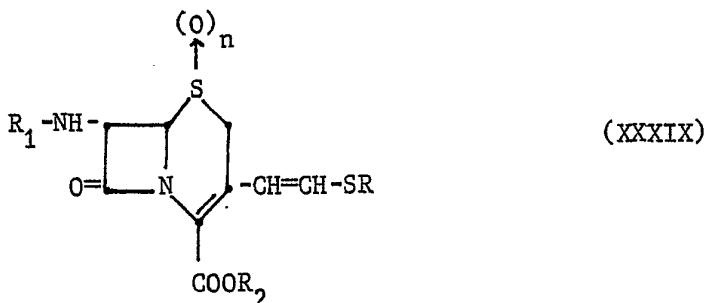
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué par un radical acylaminoalcoyle ou thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par hydroxy : selon la méthode décrite dans le brevet US 4 117 123.

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 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 tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical dihydroxy-1,3 propyl-2 : par addition d'azoture de sodium sur un isothiocyanate de diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-5 (suivie éventuellement de la libération des groupements hydroxy).
- 5 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-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 hydroxyminoalcoyle, l'alcool ou l'oxime sont éventuellement protégés par exemple par un groupement tétrahydropyrannyle.
- 10 II/ Les thioviny1-3 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 soit d'isomères du produit de formule générale (XXVI) /tel que défini en B/ pour la préparation des produits de formule générale (XXVI) pour lesquels R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène, soit dans laquelle R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> 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 25 générale :

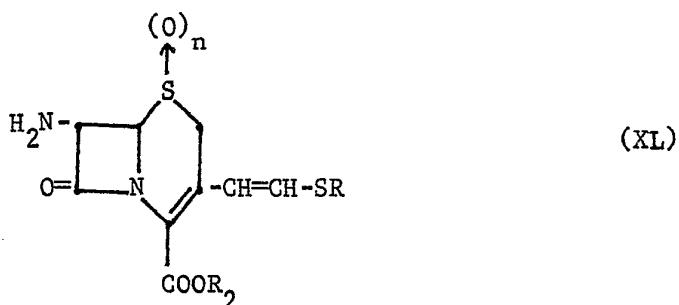


dans laquelle, n étant défini comme précédemment, R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont définis comme ci-dessus et R prend les définitions correspondantes.

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, R<sub>2</sub> et n sont définis comme ci-dessus, par élimination du radical R<sub>1</sub> d'un produit de formule générale (XXXIX) dans lequel R<sub>1</sub> est autre que l'atome d'hydrogène ou éventuellement élimination simultanée 15 des radicaux protecteurs R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> de ce produit.

On opère dans les conditions décrites précédemment pour la préparation d'un produit de formule générale (XXVI), dans laquelle R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène.

C/- On prépare alors la thioviny1-3 céphalosporine de formule 20 générale (XXI) dans laquelle R, R°<sub>1</sub> et R°<sub>2</sub> 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°<sub>1</sub>, 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 œuvre un produit de formule générale (XL) dans laquelle n = 0.

III/ - Les thioviny1-3 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 thioloester de formule générale :



dans laquelle R'<sub>1</sub> soit représente un radical de formule générale (II), soit est défini comme R<sub>1</sub> 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 formule générale (XXII a) ou (XXII b)], sur une amino-7 céphalosporine de 25 formule générale (XXVI) dans laquelle R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> 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'<sub>1</sub> qui contiennent 30 un groupement susceptible d'interférer avec la réaction sont préalablement protégés. Il en est de même pour l'oxime lorsque R'<sub>1</sub> représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R<sub>5</sub> est un atome d'hydrogène.

Il est aussi préférable de mettre en œuvre un produit dans lequel R'<sub>1</sub> 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 thioloester 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 tétrahydrofurane, dioxanne), un solvant chloré (par exemple chloroforme, chlorure de méthylène), une cétone (par exemple acétone) ou un nitrile (par exemple acetonitrile), 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 thioloesters 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 (XLII a),  $\text{R}'_1$  représente un radical de formule générale (II) dans laquelle  $\text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  sont autres que l'hydro-35 gène, ou bien  $\text{R}'_1$  est défini comme  $\text{R}_1$  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  $R'_1\text{OH}$  sur le thiol correspondant.

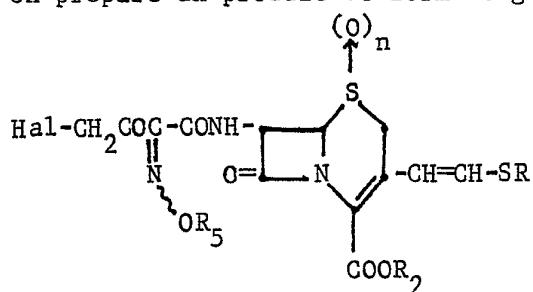
Lorsque l'on veut obtenir un thioloester pour lequel  $R'_1$  est un radical de formule générale (II) tel que défini pour  $R^o_1$ , on peut éliminer le radical t.butoxycarbonyle protecteur de l'amino-thiazole par traitement en milieu acide anhydre. De préférence on emploie l'acide trifluoracétique en 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 thioloester 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 thioloester sur le produit de formule générale (XXVI) dans laquelle  $R_1$  est l'atome d'hydrogène.

IV/ Les thiovinylic-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 :

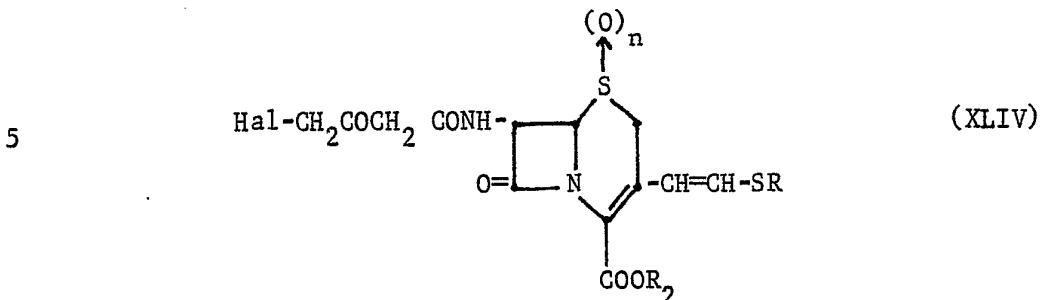
On prépare un produit de formule générale :



(XLIII)

12

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'effec-  
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 précédem-  
mènt 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.

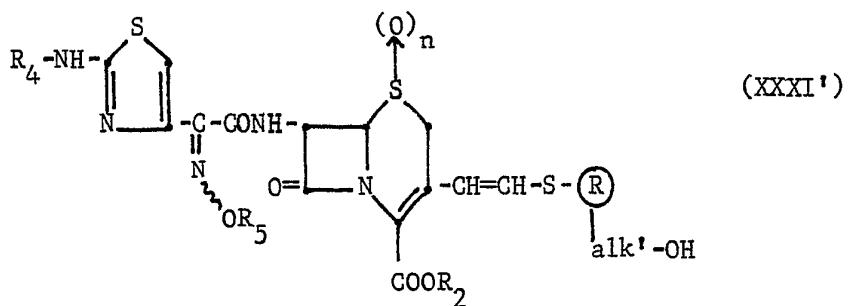
La réduction du sulfoxyde et l'élimination des radicaux protecteurs s'effectue dans les conditions décrites précédemment.

- 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 thioviny1-3 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 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 :



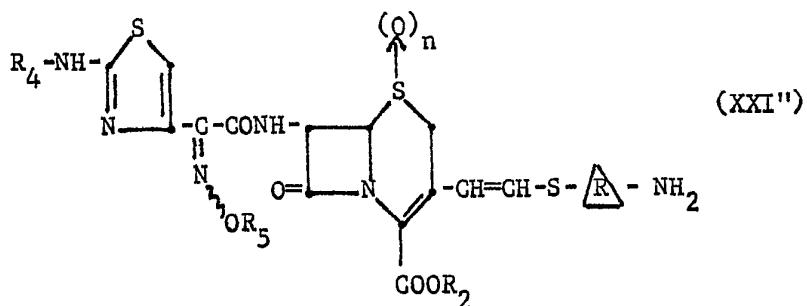
dans laquelle  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_2$ ,  $\textcircled{R}$ -alk'-OH et n sont définis comme précédemment, à l'exception pour  $R_4$  de représenter l'atome d'hydrogène,

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 inert tel que qu'un éther (par exemple tétrahydrofurane), 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 trialcoylamine (triéthylamine) ou d'un agent alcalin de condensation (par exemple bicarbonate de sodium) puis, le cas 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 organique inert, par exemple le tétrahydrofurane ou l'acetonitrile, à une température comprise entre -80 et 20°C, puis on élimine les groupements protecteurs.

VI/ Les thioviny1-3 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-1-1,3,4-yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1-1,3,4-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, 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 térazolyl-5 substitué en position -1 par un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par un groupement acylamino, sulfamoylamino, sulfoamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido, et  $R^o_1$  et  $R^o_2$  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 5 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 oxa-diazol-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.

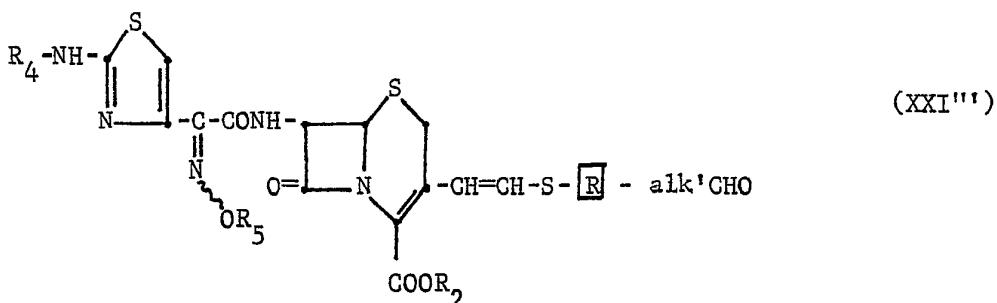
Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (XXI) dans laquelle le radical R contient un substituant alcoylsulfonyl-amino, sulfamoylamino, acylamino (substitué ou non), alcoyloxycarbonyl-amino ou dialcoyluréido, la réaction est effectuée avantageusement par action, respectivement, du dérivé chlorosulfonyle, du chlorure d'acide, du chloroformate ou du chlorure de dialcoylcarbamoyle 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 5 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 10 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 15 produit correspondant de formule générale (XXI") en milieu hydroorganique ou organique (par exemple dans le tétrahydrofurane) à une température comprise entre -20 et 60°C.

VII/ Les thioviny1-3 céphalosporines de formule générale (XXI)  
R représente dans laquelle/un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3  
20 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 imino-alcoyle contient 1 à 5 atomes de carbone, ou bien représente un radical 25 tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyiminoalcoyle dont la partie/alcoyle contient 1 à 5 atomes de carbone et R<sup>o</sup><sub>1</sub> et R<sup>o</sup><sub>2</sub> 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 30 formylalcoyle (ou sa forme hydrate), peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub> et R<sub>5</sub> sont définis comme précédemment et - R - alk'CHO représente un radical dioxo-5,6 formylalcoyl-4 térahydro-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 térazolyl-5, par addition respectivement de cystéamine, d'un alcool, d'hydroxylamine ou d'une alcoyloxamine 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<sub>4</sub> et R<sub>2</sub> sont autres que l'hydrogène, on utilise avantageusement des solvants tels que le tétrahydrofurane, l'acetonitrile, les alcools, les cétones. Lorsque l'on met en oeuvre un produit de formule générale (XXI'') dans laquelle R<sub>4</sub> et R<sub>2</sub> sont des atomes 20 d'hydrogène, on opère avantageusement dans des solvants tels que la 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<sup>o</sup><sub>2</sub> représente un radical de formule générale (V), dans laquelle R<sub>8</sub> et R<sub>9</sub> sont définis comme précédemment, peuvent aussi être obtenues par estérification d'un produit de formule générale (XXI) dans laquelle R<sup>o</sup><sub>2</sub> 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<sub>2</sub> est un radical de formule générale (V).

Les produits de formules générales (XXVI), (XXXII) et (XXXV) 5 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), (XLIII) et 10 (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) 15 tels que définis en a) 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 20 comprise entre 0,5 et 15 µg/cm<sup>3</sup> sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (*Staphylococcus aureus* Smith), à une concentration comprise entre 1 et 30 µg/cm<sup>3</sup> sur des souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline G (*Staphylococcus aureus* MB 9), à une concentration comprise entre 0,001 et 1 µg/cm<sup>3</sup> sur *Escherichia coli* 25 souche Monod et à une concentration comprise entre 0,06 et 30 µg/cm<sup>3</sup> sur *Klebsiella pneumoniae*. De plus certains se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,01 et 30 µg/cm<sup>3</sup> sur *Proteus morganii* et à une concentration comprise entre 0,1 et 30 µg/cm<sup>3</sup> sur *enterobacter aerogenes*.

30 *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 phenoxy) ou phényle,
  - un radical de formule générale (IV) dans laquelle  $R_7$  est un radical alcoyle ramifié non substitué et
- 15 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.

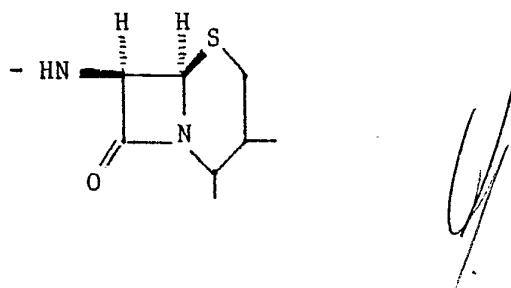
Et parmi ces produits on préfère notamment les produits de formule générale (I) pour lesquels :

- 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 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<sub>2</sub> 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 de carbone,
- notamment les produits suivants :
- benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
  - benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
  - benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
  - benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
  - 15 - 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.

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 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. On ajoute successivement 27 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 2,7 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la phase organique est séparée et lavée 2 fois par 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène est refroidie à température comprise entre -5°C et -10°C. 15 On ajoute goutte à goutte en 20 minutes une solution de 0,35 g d'acide métachloroperbenzoïque à 85 % dans 40 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Après addition, le mélange réactionnel est agité 10 minutes entre -5 et 0°C puis lavé par 50 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse demi saturée de bicarbonate de sodium puis 3 fois par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après séchage sur sulfate de sodium et filtration, le solvant 20 est évaporé à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. Le résidu est redissous dans 25 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>), 70-30 (200 cm<sup>3</sup>), 60-40 (400 cm<sup>3</sup>), 50-50 (400 cm<sup>3</sup>) et 40-60 (400 cm<sup>3</sup>) en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-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<sub>f</sub> = 0,32 ; chromatoplaque de gel de silice ; éluant cyclohexane - acétate d'éthyle 20-80 (en volumes).

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
2720, 1800, 1720, 1050

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm)

- 15 1,47 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>CO-) ; 3,37 et 3,57 (2d, AB, J = 19 Hz, 2H : -CH<sub>2</sub>CHO) ;  
3,60 et 4,20 (2d, AB, J = 18 Hz, 2H : -SO-CH<sub>2</sub>) ; 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 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 7,2 à 7,5 (massif, 10 H : aromatiques) ;  
9,55 (d, J = 1Hz, 1H : -CHO).

- 20 Le benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 dans 12 cm<sup>3</sup> de N,N diméthylformamide anhydre, sous atmosphère d'azote sec, on ajoute à 25°C une solution de diméthoxydiméthylaminométhane dans 12 cm<sup>3</sup> de N,N diméthyl-formamide anhydre. Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C pendant 3 heures 20 minutes puis versé dans un mélange de 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 150 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase aqueuse est décantée et extraite par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les solutions organiques rassemblées sont lavées 2 fois par 100 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] 5 octène-2 (forme E).

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

Le benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on ajoute goutte à goutte, en 45 minutes, à température comprise entre 25 et 30°C, une solution de 116,5 g de diphenyldiazométhane dans 800 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. 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 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 2N, puis par 700 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et par 700 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de sodium, traitée au noir décolorant et filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 40°C. 20 Le résidu est dissous dans 600 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique puis séchés. On obtient 191 g de benzhydryloxycarbonyl-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 ( $F = 179^\circ\text{C}$ ). En concentrant les liqueurs-mères à 500 cm<sup>3</sup>, on obtient une deuxième fraction de produit (32,6 g,  $F = 178^\circ\text{C}$ ).

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 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et acidifiée à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique ou en présence de 1500 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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  $\alpha$ -t.butoxycarbonylaminophénylacétamido)-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme de cristaux jaunes ( $F = 190^\circ\text{C}$ , 10 décomposition).

Exemple 2 -

A une solution de 9,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2-D  $\alpha$ -t.butoxycarbonylaminophénylacétamido)-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 brut dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane on ajoute successivement à 25°C 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 8 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et par 100 cm<sup>3</sup> 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 du benzhydryloxycarbonyl-2 (D  $\alpha$ -t.butoxycarbonylaminophénylacétamido)-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène 2.

R<sub>f</sub> = 0,55 ; chromatoplaque de gel de silice éluant : cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50 (en volumes) (Produit de départ R<sub>f</sub> = 0,36). Spectre infra-rouge (solution CHCl<sub>3</sub>) bandes caractéristiques :  
 30 1780 cm<sup>-1</sup> carbonyle du  $\beta$ -lactame  
 1715 cm<sup>-1</sup> plusieurs bandes carbonyle ester conjugué, carbamate, aldéhyde)  
 1695 cm<sup>-1</sup> carbonyle de l'amide

La forme E du benzhydryloxycarbonyl-2 ( $D\alpha-t.butoxycarbonyl$ -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 benzhydryloxycarbonyl-2 [ $D\alpha-t.butoxycarbonylaminophénylacétamido]-7$  méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 90 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylacétamide. En opérant comme dans l'exemple de référence 1 on obtient 6,27 g de meringue brune constituée essentiellement de benzhydryloxycarbonyl-2 ( $D\alpha-t.butoxycarbonylamino phénylacétamido)-7$  (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 forme E.

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ) bandes caractéristiques :

1760 cm<sup>-1</sup> carbonyle du  $\beta$ -lactame

1710 cm<sup>-1</sup> carbonyle d'ester conjugué

1690 cm<sup>-1</sup> carbonyle du carbamate

1610 cm<sup>-1</sup> doubles liaisons carbone - carbone de la diénamine

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

Le benzhydryloxycarbonyl-2 ( $D\alpha-t.butoxycarbonylamino phénylacétamido)-7$  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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle est agitée pendant 1 heure à 25°C avec 5 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse 1N d'acide chlorhydrique. La phase organique est décantée, lavée 4 fois par 50 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxy-carbonyl-amino-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<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
2840, 1785, 1720

Spectre de RMN (360 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) : 1,47 (s, 9H : (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-O-) ;  
3,24 et 3,55 (AB, J = 18, 2H : -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,50 et 3,66 (AB, J = 16, 2H : -CH<sub>2</sub>CHO)  
5 4,98 (d, J = 4,5, 1H : H en 6) ; 5,25 (d, J = 9, 1H : -CONH-) ; 5,65 (dd,  
J = 4,5 et 9, 1H : H en 7) ; 6,87 (s, 1H : -CO<sub>2</sub>CH-) ; 7,2 à 7,5 (massif,  
10H : aromatiques) ; 9,54 (s, 1H : -CHO).

Une solution de 0,5 g de benzhydryloxycarbonyl-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<sup>3</sup> de chlorure de méthylène est agitée pendant 20 minutes. Le mélange est alors lavé deux fois par 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N, puis par 50 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par 50 cm<sup>3</sup> 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-oxycarbonyl-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<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) :  
20 4,96 (s, H<sub>2</sub>) ; 6,06 (s, H<sub>4</sub>) ; 6,78 (s, -COOCH-) ; 9,33 (s, CHO).

Le benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonyl-25 amino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-3 dans 100 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide anhydre est chauffée à 80°C en atmosphère d'azote. On ajoute alors rapidement 0,86 cm<sup>3</sup> de bisdiméthylamino t.butoxyméthane. Le mélange réactionnel est maintenu à 80°C pendant 5 minutes puis versé dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Après addition de 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, la phase  
30 organique est décantée, lavée par 4 fois 25 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-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 ( $\text{CHBr}_3$ ) bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3430, 3350, 2820, 1765, 1715, 1690, 1615, 1540, 1505, 1495, 1465, 1370, 1240,  
 940, 745, 600

Spectre UV visible - Ethanol

$\lambda_{\text{max}} = 390 \text{ nm } \xi = 29000 (c = 2 \cdot 10^{-5} \text{ M})$

Spectre de masse: pic moléculaire 535 fragments caractéristiques  
 $m/e = 378$  et  $379$  (coupure du  $\beta$ -lactame).

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  $J = 14$ ,  
 10 -S- $\text{CH}_2$ - céphème, 2H) ; 5,02 (d,  $J = 4$ , H en 6, 1H) ; 5,27 (dd,  $J = 4$  et 9, H en 7, 1 H) ; 5,60 (d,  $J = 9$ , - $\text{OCONH}^-$ , 1H) ; 6,71 (d,  $J = 14$ , - $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^{\circ}$ , 1H) ; 6,49 (d,  $J = 14$ , - $\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^{\circ}$ , 1H) ; 6,95 (s, - $\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ , 1H) ; 7,2 à 7,5 (massif, aromatiques, 10 H).

Le benzhydryloxycarbonyl-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 diphenyldiazométhane selon le mode opéra-  
 toire de l'exemple 1. Après recristallisation dans un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10 (en volumes) on obtient 2,3 g de benzhydryloxycarbonyl-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 (décris à l'exemple 1) par une solution éthérée 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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acide formique pur est maintenue pendant 3 minutes à 0°C puis diluée par 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et traitée par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après décantation la phase organique est lavée successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de chlorure de 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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle glacé et lavé 4 fois par 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium <sup>et</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (trityl-amino-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 CHBr<sub>3</sub>) - bandes caractéristiques 1765 cm<sup>-1</sup> carbonyle du β-lactame ; 1610 cm<sup>-1</sup>, double liaison de l'énamine/

Spectre de RMN (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) :

2,87 (s, 6H :  $(\text{CH}_3)_2\text{N}-$ ) ; 2,98 et 3,15 (AB,  $J = 14$  Hz, 2H,  $-\text{SCH}_2-$  céphème) ;  
 4,08 (s, 3H :  $=\text{NOCH}_3$ ) ; 5,12 (d,  $J = 4$  Hz, 1H, H en 6) ; 5,51 (dd,  $J = 4$  et 8 Hz,  
 1H, H en 7) ; 6,42 et 6,54 (AB,  $J = 14$  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,  $J = 8$  Hz, 1H,  $\text{CONH}$ ).

7,2 g de la meringue obtenue précédemment sont redissous dans 900 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et agités avec 120 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N pendant 1 heure à 25°C. La solution organique est décantée, 10 lavée par 60 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-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<sup>-1</sup> carbonyle du  $\beta$ -lactame ; 1720 cm<sup>-1</sup> carbonyle d'ester conjugué ;  
 20 1680 cm<sup>-1</sup> carbonyle d'amide.

Spectre de RMN (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) :  
 3,26 et 3,57 (A B,  $J = 19$  Hz, 2H :  $-\text{SCH}_2-$  céphème) ; 3,51 et 3,67 (AB,  $J = 14$  Hz,  
 2H :  $-\text{CH}_2\text{CHO}$ ) ; 4,08 (s, 3H :  $=\text{NOCH}_3$ ) ; 5,08 (d,  $J = 4$  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,  $J = 9$  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 benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 31,5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,5 N, 10 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis 20 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. L'insoluble formé est filtré, la phase organique est encore lavée deux fois par 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. On évapore les fractions à 44 et obtient 2,8 g de benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-2 (D- $\alpha$ -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 benzhydryloxycarbonyl-2 (D- $\alpha$ -t.butoxycarbonylaminophényl-acétamido)-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 benzyloxycarbonyl)-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.



Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ) - bandes caractéristiques :

3400  $\text{cm}^{-1}$  -NH- et -OH (forme énol) ; 2730  $\text{cm}^{-1}$  C-H de l'aldéhyde ;  
 1780  $\text{cm}^{-1}$  carbonyle du  $\beta$ -lactame ; 1720  $\text{cm}^{-1}$  carbonyles d'ester conjugué et  
 d'aldéhyde ; 1690  $\text{cm}^{-1}$  carbonyle de l'amide ; 1650  $\text{cm}^{-1}$  doubles liaisons  
 5 carbone-carbone de la forme énol ; 1520 et 1345  $\text{cm}^{-1}$   $-\text{C}_6\text{H}_4\text{NO}_2$ .

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 cm<sup>3</sup> de  
~~N,N diméthylformamide anhydre est chauffée à 80°C sous azote sec puis traitée par 10,8 cm<sup>3</sup> de bisdiméthylamino t.butoxyméthane pendant 1 minute à 80°C.~~  
 Le mélange réactionnel est ensuite dilué par 400 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et  
 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique est décantée, lavée par deux fois  
 15 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis 250 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et la solution est versée goutte à goutte dans  
 20 1600 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle. Le précipité formé est essoré, lavé par 4 fois 100 cm<sup>3</sup> 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 benzyloxycarbonyl)-2 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E).

25 R<sub>f</sub> = 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 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 cm<sup>3</sup> d'acide formique pur. La solution obtenue est versée dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et de 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase organique

est décantée et lavée successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 100 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, 2 fois 50 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et par 100 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 benzoylamino-7 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2.

R<sub>f</sub> = 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<sup>-1</sup>)  
2720 CH d'aldéhyde ; 1770 carbonyle du β lactame.

Le benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-2 benzoylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 700 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La phase aqueuse est décantée et extraite par 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont rassemblées, lavées par 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique aqueux 1N, par 500 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 300 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-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.

5 R<sub>f</sub> = 0,24 [chromatoplaque de gel de silice ; éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes)].

Spectre infra-rouge (CHCl<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

10 2800, 1760, 1740, 1660, 1605

Spectre de RMN du proton (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm) principaux signaux : 2,85 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-CH=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, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 7,05 à 8,2 (massif, aromatiques et CONH)

15 Spectre UV (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH, C = 1,9 10<sup>-5</sup> M, l = 1 cm)

λ<sub>max</sub> = 392 nm ε = 16000

Le benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8[(trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 70 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle en présence de 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N. On décante, lave la phase organique par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 50 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 [(trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn.

30 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  $-\text{O}-\text{C}(\text{H})=$ ) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,0 (dd, J = 4 et 9,  
 5 1H, H en 7) ; 6,8 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,90 (s, 1H,  $-\text{COOCH}'-$ ) ;  
 7,08 (dd, J = 6 et 17, 1H,  $-\text{CH}=\text{CH}_2$ ) ; 9,55 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ )

Le benzhydryloxycarbonyl-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  
 10 de la manière suivante :

A une solution de 2,5 g de benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> de diméthyl-  
 formamide, on ajoute à 80°C sous azote 0,7 cm<sup>3</sup> de t.butoxy bis-diméthyl-  
 15 aminométhane, on agite pendant 10 minutes à 80°C et verse le mélange  
 dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 250 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. On décante,  
 lave par 3 fois 150 cm<sup>3</sup> d'eau et 150 cm<sup>3</sup> 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  
 20 brune constituée principalement de benzhydryloxycarbonyl-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 ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 1770, 1670, 1635, 1610, 1530, 1495, 1450, 1000, 945, 755, 700  
 25 Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  $-\text{O}-\text{C}(\text{H})=$ ) ; 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,  $-\text{COOCH}'-$ ) ; 7,10 (dd, J = 6 et 14, 1H,  $=\text{NOCH}=$ )  
 30 Le benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)  
 10 3400, 1785, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1040, 1000, 940, 755, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 2,12 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,22 et 3,49 (2d, J = 18, 2H, -CH<sub>2</sub>-) ;  
 4,25 (dd, J = 2 et 6, 1H, -O-C(=C(H))=O) ; 4,76 (dd, J = 2 et 14, 1H, -O-C(=C(H))=O) ;  
 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, -COOCH<sub>2</sub>) ; 7,0 (s, 1H,  
 -NH-C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)

L'acide (tritylaminio-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 benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthyl-amino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylaminio-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E), dans 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle est agitée pendant 90 minutes à 25°C avec 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique 20 est décantée, lavée par 3 fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium et par 250 cm<sup>3</sup> 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-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,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)

2,99 (d,  $J = 9$ , 1H,  $\text{NH}$ ) ; 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 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide sec chauffée à 80°C sous azote, on ajoute 10,8 cm<sup>3</sup> de t.butoxy-bis-diméthylaminométhane. Après 5 minutes à 80°C, le mélange réactionnel est versé dans 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On ajoute 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, agite, décante la phase organique qui est lavée 3 fois par 250 cm<sup>3</sup> 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 du résidu montrant la présence de produit de départ inchangé, on le redissout dans 100 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide sec, porte la solution à 80°C sous azote et maintient 5 minutes à cette température après addition de 6 cm<sup>3</sup> de t.butoxy-bis-diméthylamino-2 méthane. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par 500 cm<sup>3</sup> 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 ( $\text{CHBr}_3$ , bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$ )  
 3320, 2800, 1760, 1680, 1610, 1445, 760, 705

25 Spectre de RMN du proton ( $\text{CDCl}_3$ , 350 MHz,  $\delta$  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 benzhydryloxycarbonyl-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 diphényl-diazométhane dans 200 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile 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 %)

5 dans 500 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile 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 10 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La solution est lavée successivement par de l'acide chlorhydrique normal (jusqu'à décoloration) puis par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium, 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium puis séchée et 15 concentrée à sec pour donner 35,4 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 %) sous la forme d'une meringue crème.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>, bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup>) 3340, 1765, 1730, 1620, 1590, 1490, 1445, 745, 700.

20 Spectre de RMN du proton (CDCl<sub>3</sub>, 350 MHz, δ en ppm, J en Hz) 1,73 (s, -CH<sub>3</sub> octène-3) ; 2,04 (s, -CH<sub>3</sub> octène-2) ; 3,05 et 3,30 (2d, AB, J = 18, -SCH<sub>2</sub>- 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 25 (s, -CO<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> octène-3) ; 6,89 (s, -CO<sub>2</sub>CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> 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 :

À 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 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthyl-formamide sec on ajoute 55,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis après refroidissement à -20°C on ajoute en 2 heures une solution de 55,8 g de chlorotriphénylméthane dans 250 cm<sup>3</sup> de chloroforme. Le mélange réactionnel est agité 24 heures à 25°C puis versé dans 400 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 400 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et les phases organiques rassemblées sont lavées 2 fois par 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique normal puis extraites par 4 fois 500 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium. Ces phases aqueuses rassemblées sont lavées par 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis acidifiées à pH 3 par de l'acide chlorhydrique 12 N est extraites 2 fois par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les solutions organiques jointes, après lavage par 250 cm<sup>3</sup> 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 concrétisé par 250 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle. Le solide est essoré, lavé par 100 cm<sup>3</sup> 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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup> :  
3320, 3300, 2400, 1765, 1730, 1625, 1595, 1490, 1450, 750, 710.

Spectre de RMN du proton (CDCl<sub>3</sub>, 350 MHz, δ en ppm, J en Hz)  
30 1,84 (s, -CH<sub>3</sub>, octène-3) ; 2,16 (s, -CH<sub>3</sub> octène-2) ; 3,10 et 3,40 (2d, J = 10, -SCH<sub>2</sub>- 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 benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthyl-amino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, dans 130 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle on ajoute 90 cm<sup>3</sup> 5 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 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 75 cm<sup>3</sup> 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).
- 10 On obtient ainsi 4,7 g de benzhydryloxycarbonyl-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<sup>-1</sup>  
3410, 2740, 1780, 1720, 1700, 1690, 1600
- 15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) 3,13 et 3,43 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,37 et 3,62 (2d, J = 16, 2H, -CH<sub>2</sub>-CHO) ; 3,58 (s, large, 2H, CH<sub>2</sub>-C(=O)-N') ; 4,90 (d, J = 4, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,81 (dd, J = 4 et 9, 1H, H<sub>7</sub>) ; 6,12 (d, J = 9, NH) ; 6,78 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>-) ; 9,47 (s, 1H, -CHO).
- 20 Une solution de 0,5 g de benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène est agitée pendant 20 minutes. La phase organique est lavée deux fois avec 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N puis avec 50 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium, enfin avec 50 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium. 25 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 benzhydryloxycarbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
- 30 octène-3 qui peut être caractérisé dans le mélange par son spectre RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
4,95 (s, H<sub>2</sub>) ; 5,13 (d, J = 4, H<sub>6</sub>) ; 5,56 (dd, J = 4 et 9, H<sub>7</sub>) ; 4,98 (s, H<sub>4</sub>) ; 9,32 (s, CHO)

Le benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide à 80°C. Une solution de 2,68 g d'éthoxy bis (diméthylamino) méthane dans 2,67 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide est ajoutée en 30 minutes. Puis la solution est versée dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> de glace et 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée, lavée deux fois avec 200 cm<sup>3</sup> d'eau puis avec 100 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-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 (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup> : 3320, 1680, 1755, 1620 et 1540

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

20 2,72 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,30 et 3,15 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,65 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-C-) ; 4,93 (d, J = 4, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,34 (dd, J = 4 et 8, 1H, H<sub>7</sub>) ; 6,01 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-N(=O)) ; 6,11 (d, J = 12, 1H, -CH=CH-N(=O)) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, dans 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle on ajoute 28 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 25 cm<sup>3</sup> 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 ( $\text{cm}^{-1}$ )

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 dans 400 cm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> d'eau, 500 g de glace et 1500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée deux fois par 1000 cm<sup>3</sup> d'eau, puis par 500 cm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la solution est versée sur 250 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, filtrée ; le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa), le résidu dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et la solution versée sur 250 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique. Le précipité formé est filtré puis séché. On obtient ainsi 11 g de benzhydryloxycarbonyl-2  
 25 (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.  
 30

Spectre infra-rouge (KBr) bandes caractéristiques  $\text{cm}^{-1}$  :  
 3320, 1765, 1690, 1615, 1540, 1500, 1460, 1240, 760, 705.

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

2,90 (s, 6H  $\text{>N-CH}_3$ ) ; 2,93 et 3,18 (2d, J = 14, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-) ; 4,62  
 (s large, 2H, -OCH<sub>2</sub>-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, -CH=CH-N<) ; 6,57  
 5 (d, J = 14, 1H, -CH=CH-N<) ; 6,85 (s, 1H, -COOCH<) ; 7,92 (d, J = 8,  
 1H, -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 tétrahydrofurane, on ajoute une solution de 50 cm<sup>3</sup> d'acide formique dans 500 cm<sup>3</sup> d'eau. On agite la solution homogène à 20°C pendant 20 minutes puis on la concentre au quart de son volume sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On reprend le concentrat dans 2 litres d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 500 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium, 2 fois 500 cm<sup>3</sup> d'eau et 2 fois 500 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre 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 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre à 5°C par 57,2 g de chlorure de tosyle. Après 30 minutes à 5°C et 1 heure à 20°C, on verse la solution dans 1 litre d'un mélange eau-glace pilée. On sépare la phase aqueuse et lave l'insoluble par 300 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le produit pâteux est mis en solution dans 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on lave par 2 fois 750 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N, 2 fois 750 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 4 fois 750 cm<sup>3</sup> 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 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.

J

Dans une solution refroidie à -10°C de 180,56 g de produit préparé dans les conditions décrites précédemment, dans 1,4 litre de méthylène chlorure de /, on ajoute goutte à goutte en 2 heures une solution de 55,22 g d'acide m-chloroperbenzoïque à 85 % dans 600 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène.

- 5 Le mélange est lavé par 1,5 / d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 1,5 / d'eau, séché sur sulfate de sodium et concentré à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) jusqu'au volume de 300 cm<sup>3</sup>. 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 cm<sup>3</sup>. 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<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
1,49 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,36 et 4,04 (2 d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH<sup>+</sup>) ; 5,81 (dd, 20 J = 4,5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,42 (d, J = 7, 1H, -CH=CH OSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 6,46 (d, J = 7, 1H, =CH OSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 6,89 (s, 1H, -COOCH<sup>+</sup>) ; 7,77 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosyle).

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

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

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
1,48 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sup>+</sup>) ; 2,46 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,16 et 3,81 (2 d, J = 18, 2H, 30 -SCH<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH<sup>+</sup>) ; 5,8 (dd, J = 9 et 4,5, 1H, H en 7) ; 6,83 (d, J = 13, 1H, -CH=CH OSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 6,83 (s, 1H, -COOCH<sup>+</sup>) ; 7,08 (d, J = 13, 1H, =CH OSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 7,73 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosyle).

a) On chauffe à 60°C, en agitant sous azote pendant 1 heure, un mélange de 5,44 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 Z), 40 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 1,88 g de méthyl-1 mercapto-2 tétrazole et 2,8 cm<sup>3</sup> de 5 N-éthyl N,N-diisopropylamine. On dilue ensuite le mélange par 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave successivement par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N, 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 90-10 (en volumes), 500 cm<sup>3</sup> de mélange 80-20 (en volumes), 1000 cm<sup>3</sup> de mélange 70-30 (en volumes), 2000 cm<sup>3</sup> de mélange 60-40 10 (en volumes) et 2000 cm<sup>3</sup> de mélange 40-60 (en volumes) en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. On recueille et concentre à sec les fractions 34 à 45 et obtient 3,44 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 Z) sous la forme d'une meringue brun clair.

20 Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3410, 1800, 1720, 1500, 1370, 1230, 1045, 755, 740  
Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
1,48 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C<sup>+</sup>) ; 3,81 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>) ; 3,38 et 4,03 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 4,58 (d, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,75 (d, J = 9, 1H, -CONH<sup>-</sup>) ; 5,85 25 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,70 (d, J = 9,5, 1H, -CH=CH-S<sup>-</sup>) ; 6,79 (d, J = 9,5, 1H, =CHS<sup>-</sup>) ; 6,98 (s, 1H, -COOCH<sup>-</sup>). 

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 cm<sup>3</sup> d'acétone-trile et 1,9 g d'acide p.toluènesulfonique monohydraté. On concentre ensuite le mélange sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et agite le résidu en présence de 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium. On décante, lave par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 50 cm<sup>3</sup> 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 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.

R<sub>f</sub> = 0,21 chromatoplaque de silicagel, solvant : dichloroéthane-méthanol 85-15 (en volumes).

A une solution refroidie à 4°C de 2,89 g d'acide syn-méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 10 cm<sup>3</sup> 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.

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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène additionnée de 0,46 cm<sup>3</sup> 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  
 5 et reprend le résidu dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On lave cette phase organique par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,05 N, 50 cm<sup>3</sup> d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 10 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 cm<sup>3</sup>. Après 15 concentration à sec des fractions 9 à 17 et séchage, on obtient 0,98 g de benzhydryloxycarbonyl-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 (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 3380, 1805, 1725, 1680, 1515, 1050, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 3,81 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 3,89 et 4,01 (2 d, J = 19, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-) ; 4,10 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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=CHS-) ; 6,98 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,07 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>C-NH-).

A une solution refroidie à -10°C de 0,93 g de benzhydryloxycarbonyl-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) dans 10 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,39 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide, on ajoute 0,17 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et agite pendant 45 minutes à la même température. On dilue le mélange par 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de 30 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

élué successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 75-25 (en volumes), 250 cm<sup>3</sup> de mélange 50-50 (en volumes) et 250 cm<sup>3</sup> du mélange 25-75 (en volumes) en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. 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 (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
10 3400, 1790, 1725, 1685, 1515, 1370, 1050, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
3,56 et 3,69 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH<sub>2</sub>) ; 3,81 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 4,09 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 5,13 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,99 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 15 6,76 (AB, J = 11, 2H, -CH=CH-S) ; 6,9 (d, J = 10, 1H, -CONH) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>) ; 7,01 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-).

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 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique et 0,07 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique et la solution est versée sous agitation dans 10 cm<sup>3</sup> 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.

Rf = 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<sup>-1</sup>)  
30 3300, 1785, 1675, 1180, 1140, 1050

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
3,8 et 3,85 (AB, J = 17,5, 2H, -SCH<sub>2</sub>) ; 3,93 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 4,0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 13,94 g de méthyl-1 mercapto-5 tétrazole et 20,9 cm<sup>3</sup> 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 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 (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

1,47 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C) ; 3,32 et 4,15 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 3,94 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>) ; 4,56 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,72 (d, J = 10, 1H, -CONH<sup>+</sup>) ; 5,83 (dd, J = 4 et 10, 1H, H en 7) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH<sup>+</sup>) ; 7,05 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS<sup>+</sup>) ; 20 7,58 (d, J = 16, 1H, =CHS<sup>+</sup>).

On agite pendant 16 heures à 25°C un mélange de 34,87 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 E), 560 cm<sup>3</sup> d'acéto-nitrile 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 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium, décante, lave par 3 fois 500 cm<sup>3</sup> 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.

R<sub>f</sub> = 0,27 ; [chromatoplaque de silicagel, solvant : dichloroéthane-méthanol 85-15 (en volumes)].

15 a) A une solution refroidie à 4°C de 36,59 g d'acide syn-méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 135 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, additionnée de 5,8 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'eau, 500 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N, 2 fois 250 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium, puis 2 fois 500 cm<sup>3</sup> 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), 5 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 cm<sup>3</sup>. Après évaporation à sec à 10 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) des fractions 27 à 37 et séchage, on obtient 15,52 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamo-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 (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

15 3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1210, 1050, 945, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

3,28 et 4,06 (2 d, J = 17,5, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,91 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>) ; 4,06 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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<sub>2</sub>) ; 6,99 (d, J = 16, 20 1H, -CH=CH<sub>2</sub>) ; 7,56 (d, J = 16, 1H, =CH<sub>2</sub>).

A une solution refroidie à -10°C de 15,17 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamo-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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 6,4 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide, on ajoute 2,8 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et agite pendant 1 heure à la même température. On concentre le mélange à 20 cm<sup>3</sup> environ (à 20°C sous 25 mm de mercure), dilue par 1 litre d'acétate d'éthyle et lave successivement par 2 fois 500 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 500 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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 5 syn, forme E) sous la forme d'une meringue jaune.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

3,60 et 3,70 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,95 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>) ; 4,10 (s, 3, -OCH<sub>3</sub>) ; 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, -COOCH<sub>3</sub>) ; 7,02 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS) ; 7,04 (d, J = 10, 1H, -CONH<sub>2</sub>) ; 7,05 (s, 1H, -NH<sub>2</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique et 1 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle en évaporant à chaque fois à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est tritiqué dans 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique et verse la solution obtenue, sous agitation, dans 175 cm<sup>3</sup> d'éther 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<sub>f</sub> = 0,49 ; [chromatoplaque de silicagel, solvant : acétate d'éthyle, 30 acétone, acide acétique, eau 50-20-10-10 (en volumes)]

Spectre infra-rouge (KBr) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

3,66 et 3,86 (2 d, J = 17, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,90 (s, 3H, >NCH<sub>3</sub>) ; 4,0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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<sub>2</sub>).

β) A une solution de 4,4 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 100 cm<sup>3</sup> 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 successivement 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave 10 par 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N, par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium, 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> 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 15 de silice Merck (0,05 - 0,2 mm) et la poudre est placée sur une colonne de 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 cm<sup>3</sup> du mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (en volumes), 1000 cm<sup>3</sup> du mélange 70-30 et 1200 cm<sup>3</sup> du mélange 60-40, en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>.

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 benzhydryloxycarbonyl-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 ( $\text{CHBr}_3$ ) bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

5 3,72 et 3 (2d, J = 18, 2H, -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, -COOCH<sub>1</sub>) ; 7,60 (d, J = 16, 1H,  
=CHS).

A une solution refroidie à -10°C de 2 g de benzhydryloxycarbonyl-2  
[(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 [(tritylamino-2  
10 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]  
octène-2 (isomère syn, forme E) dans 17 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et  
0,64 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide, on ajoute sous agitation 0,302 cm<sup>3</sup> de  
trichlorure de phosphore. Après 10 minutes à la même température, on dilue par  
500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de  
bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de  
15 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<sup>3</sup> 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  
20 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<sup>3</sup>.

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 benzhydryloxycarbonyl-2  
25 [(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) sous la forme d'une poudre de couleur crème.

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ) bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

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

30 Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

3,43 et 3,50 (2d, J = 18, 2H, -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, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>3</sub>  $\text{CNH}-$ ) ; 6,95 (s, 1H, -COOCH<sub>1</sub>) ; 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 thiazolyl-4)-2 trityloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, (isomère syn, forme E) dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane par 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 60°C, laisse refroidir, isole les cristaux apparus sur filtre, lave par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

15 3,65 et 3,91 (2d, J = 18, 2H, -S-CH<sub>2</sub>) ; 4,97 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile 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 cm<sup>3</sup>, dilue par 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium puis 2 fois 150 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

2,43 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,12 et 3,75 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 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-OSO<sub>2</sub>-) ; 6,90 (s, 1H, COOCH<sub>2</sub>) ; 6,99 (d, J = 12, 1H, =CH-OSO<sub>2</sub>-) ; 7,40 et 7,71 (2 d, J = 9, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-).

A une solution refroidie à +4°C de 7,97 g d'acide syn-méthoxy-imino-2 (tritylamo-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 100 cm<sup>3</sup> 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'amino-7-benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 brut (mélange des formes E et Z) dans 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène additionnée de 0,84 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. On enlève le bain réfrigérant dès la fin de l'addition et on agite 1 heure
- 10 50 minutes à 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) et repris dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,05 N, 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 1% de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de
- 15 sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure à 20°C). Le résidu est repris dans 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on ajoute 20 cm<sup>3</sup> de cyclohexane, filtre 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 : 30 cm). On élue par 4 litres d'un mélange cyclohexane-acétate
- 20 d'éthyle 40-60 (en volumes) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 25 sont concentrées sous pression réduite (20 mm de mercure à 20°C), on recueille 4,8 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamo-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7
- oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
- 25 (isomère syn, mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue de couleur crème.

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 (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

3380, 1800, 1720, 1680, 1510, 1375, 1190, 1175, 1045, 1000, 735

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

- 35 2,03 (s, 3H, -C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 3,36 et 4,07 (2 d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,09 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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 ( $\text{CHBr}_3$ ) bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

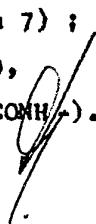
5 2,45 (s, 3H,  $-\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$ ) ; 3,19 et 3,77 (2 d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ) ; 4,08 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 4,6 (d, J = 4, H en 6) ; 6,18 (dd, J = 4 et 9, H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,93 (d, J = 12, 1H,  $-\text{CH=CH-OSO}_2-$ ) ; 7,11 (d, J = 12, 1H,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

3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamo-2 10 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 oxo-8 oxyde-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) sont dissous dans 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène ; on ajoute 1,2 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé par 150 cm<sup>3</sup> de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et deux fois par 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamo-2 thiiazolyl-4)-2 acétamido]-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 oxo-8 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E). R<sub>f</sub> = 0,52 ; chromatoplaque de gel de silice ; éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes).

30 Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ) bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

2,42 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  tosyle) ; 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,  $-\text{CO}_2\text{CH}-$ ) ; 6,87 (d, J = 10, 1H,  $-\text{CH=CH-OSO}_2-$ ) ; 7,0 (s large, 1H, NH-thiazole) ; 7,78 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ). 

a) On porte à 60°C sous azote un mélange de 0,57 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 3),

5 15 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de N-éthyl N,N-diisopropylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Après 3 heures 1/2 à 60°C, on dilue le mélange par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 5 fois 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 25-75 (en volumes) sous 15 une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>.

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 benzhydryloxycarbonyl-2 [(hydroxy-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] 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).

Spectre infra-rouge (KBr) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

25 3,57 et 3,67 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,07 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 4,1 et 4,35 (2 t, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-); 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,94 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,74 (s, 1H, H en 5 du thiazole); 6,95 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>); 6,97 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-); 7,00 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

On dissout 0,39 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(hydroxy-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] 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 7 cm<sup>3</sup> d'acide formique, dilué par 4 cm<sup>3</sup> d'eau et chauffé 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 3,63 et 3,87 (AB, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,77 et 4,41 (2 t, 4H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-);  
 3,84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamo-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 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. Le produit solidifié  
 est filtré, lavé deux fois par 25 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 2,42 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> tosyle); 3,55 et 3,78 (AB, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,83 (s, 3H,  
 30 -OCH<sub>3</sub>); 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-OSO<sub>2</sub><sup>-</sup>); 6,73 (s, 1H, H en 5 du thiazole); 7,18  
 (s large, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>); 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Une solution de 0,1 g de solvate avec l'acide formique de  
 5 1'[(amino-2 thiazoly1-4)-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 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide anhydre est  
 refroidie à 0°C. On ajoute goutte à goutte une solution de 0,069 g de  
 10 N,N-diisopropyl N-éthylamine dans 3 cm<sup>3</sup> de N,N diméthylformamide. Le mélange  
 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 thiazoly1-4)-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<sub>f</sub> = 0,62.

d) On agite à 20°C sous azote pendant 17 heures un mélange de 13,58 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),  
 20 40 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 0,13 cm<sup>3</sup> de triméthylchlorosilane, 2,91 g de  
 méthyl-2 mercapto-5 thiadiazol-1,3,4 et 3,85 cm<sup>3</sup> de N-éthyl N,N-diisopropyl-  
 amine. On dilue le mélange par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave successivement  
 par 4 fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau, 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N, 2 fois 250 cm<sup>3</sup>  
 d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium, 500 cm<sup>3</sup> d'eau et 2 fois  
 25 250 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> [80-20 (en volumes)], 2000 cm<sup>3</sup> [60-40  
 (en volumes)] et 8000 cm<sup>3</sup> [40-60 (en volumes)] en recueillant des fractions  
 de 125 cm<sup>3</sup>. 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  
 35 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) sous la forme d'une meringue brun clair.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 3420, 1805, 1720, 1505, 1370, 1050, 940, 760, 745

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  $-\underline{\text{CH}}=\text{CHS}$ ) ; 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,  $-\underline{\text{CH}}=\text{CHS}$ ) ; 6,88 (d,  $J = 10$ , 1H,  $=\text{CHS}$ ) ; 6,95 (s, 1H,  $-\text{COOCH}$ ).

On agite pendant 16 heures à 20°C un mélange de 7,67 g de benzhydryl-oxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile et 4,57 g d'acide p.toluènesulfonique monohydrate. On dilue le mélange par 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle; lave par 200 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 3 fois 200 cm<sup>3</sup> 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 sous la forme d'une meringue brune brute.

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

A une solution refroidie à 5°C de 7,81 g d'acide syn-méthoxyimino-2 (tritylamoно-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 30 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, additionnée de 1,25 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave successivement par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N, 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> [80-20 (en volumes)], 1000 cm<sup>3</sup> [60-40 (en volumes)], 2000 cm<sup>3</sup> [40-60 (en volumes)] et 3000 cm<sup>3</sup> [20-80 (en volumes)] en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. 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  
25 [méthoxyimino-2 (tritylamoно-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) sous la forme d'une meringue brun clair.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

3390, 1805, 1725, 1685, 1520, 1375, 1050, 940, 755, 740  
30 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
On observe les principaux signaux suivants :  
2,74 et 2,75 (2 s, total 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,09 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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 (tritylamoно-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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 1,25 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide, on ajoute 0,54 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et agite pendant 30 minutes à cette température.

5 On dilue par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave successivement par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 200 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> [75-25 (en volumes)], 750 cm<sup>3</sup> [50-50 (en volumes)], 1000 cm<sup>3</sup> [25-75 (en volumes)], en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryl-oxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamo-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 (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

3400, 1790, 1720, 1685, 1515, 1370, 1045, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

On observe les principaux signaux suivants :

2,77 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,09 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 6,77 (s, 1H, H en 5 du thiazole).

25 On dissout 1,47 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamo-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 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique et 0,15 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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<sub>f</sub> = 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<sup>-1</sup>)

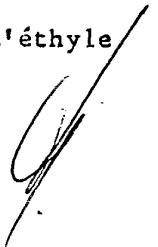
3380, 3300, 1780, 1675, 1200, 1140, 1050, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  
 5 - $\text{CH}=\text{CHS}$ ) ; 9,75 (d, J = 10, 1H, -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 benzhydryloxycarbonyl-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 :

On dissout 90,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 400 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de N,N diméthylformamide anhydre préchauffée à 80°C. Le mélange réactionnel est maintenu à 80°C pendant 5 minutes puis versé dans 3 litres d'acétate d'éthyle. Après addition de 1 litre d'eau distillée, la phase organique est décantée, lavée par 4 fois 1 litre d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium et filtrée en présence de noir décolorant. On concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C et obtient 101 g du benzhydryloxycarbonyl-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<sub>f</sub> = 0,29 ; chromatoplaque silicagel [cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes)].



Exemple de référence 2

- A une solution de 2,5 g de benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide portée à 80°C, on 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lave par trois fois 80 cm<sup>3</sup> d'eau et une fois par 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase acétate d'éthyle contient en solution le produit intermédiaire benzhydryloxycarbonyl-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, (décris 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 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N. On élimine la phase aqueuse, lave la phase organique par 20 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de pyridine anhydre. A la solution refroidie à 5°C par un bain de glace, on ajoute 0,87 g de chlorure de tosyle, laisse le mélange réactionnel revenir à 20°C. Au bout d'une heure 1/2, le mélange est versé sur 200 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. Le précipité formé est filtré, lavé deux fois par 20 cm<sup>3</sup> d'eau, puis dissous dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Cette solution est lavée par 20 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 20 cm<sup>3</sup> 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 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, mélange des formes E et Z) est dissous dans 13 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Le mélange réactionnel est laissé pendant 20 minutes entre -10 et +5°C, puis lavé deux fois par 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> [respectivement 20-80 ; 30-70 ; 40-60 ; 60-40 (en volumes)] en recueillant des fractions d'éluat de 20 cm<sup>3</sup>. On évapore les fractions 17 à 34 et isole 0,88 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, 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 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, mélange des formes E et Z), 80 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 1,59 g de méthylmercaptopan et 1,53 cm<sup>3</sup> de N-éthyl N,N-diisopropylamine. On dilue le mélange par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 3 fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N, 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 200 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 1800, 1720, 1680, 1515, 1370, 1205, 1045, 835, 750, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  
 5 H en 7) ; 6,17 (d, J = 10, 1H, - $\text{CH}=\text{CH-S-CH}_3$ , forme Z) ; 6,65 (d, J = 15, 1H,  
 - $\text{CH}=\text{CH-S-CH}_3$ , forme E) ; 6,88 (d, J = 10, 1H, = $\text{CH-S-CH}_3$ , forme Z) ; 7,15  
 (d, J = 15, 1H, = $\text{CH-S-CH}_3$ , forme E) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,98  
 (s, 1H, - $\text{COOCH}_3$ ) ; 7,07 (s large, 1H, ( $\text{C}_6\text{H}_5$ )<sub>3</sub> $\text{CNH}-$ ).

On traite à -10°C pendant 30 minutes une solution de 2,30 g de  
 10 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-2  
 acétamido]-7 (méthylthio-2 vinyl)-3 oxo-8 oxyde-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]  
 octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z), dans 25 cm<sup>3</sup> de chlorure  
 de méthylène et 1,04 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide par 0,46 cm<sup>3</sup> de trichlorure de  
 15 phosphore. On dilue le mélange par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois  
 100 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. Les fractions  
 4 à 8 sont concentrées sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C, on  
 recueille 1,32 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2  
 25 thiazoly1-4)-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 ( $\text{CHBr}_3$ ) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 3390, 1780, 1715, 1680, 1515, 1370, 1200, 1050, 1035, 750, 740

30 Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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, - $\text{CH}=\text{CHS-}$   
 35 forme Z) ; 6,64 (d, J = 16, 1H, - $\text{CH}=\text{CHS-}$  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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acide formique, ajoute 13 cm<sup>3</sup> 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 tritiqué dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, on filtre, lave par 20 cm<sup>3</sup> 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 10: 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.

$R_f = 0,34$  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 ( $\text{cm}^{-1}$ )

15 3320, 1770, 1675, 1530, 1035

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz) : forme E : 2,34 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>) ; 3,61 et 3,77 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>) ; 3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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, -SCH<sub>3</sub>), 6,74 (d, J = 13, 1H, -CH=CH-S-CH<sub>3</sub>) et 6,89 (d, J = 13, 1H, =CHS).

A une solution dans 80 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide refroidie à 2°C, 25 sous azote, de 8,03 g de benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> de thiophénol, puis 1,53 cm<sup>3</sup> de N-éthyl N,N-diisopropylamine. On agite pendant 2 heures à 20°C, dilue par 320 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave 30 par 3 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N, 150 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. Les fractions 12 à 32 sont évaporées sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C, on 5 recueille 4,8 g de benzhydryloxycarbonyl-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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 10 3380, 2820, 1795, 1720, 1680, 1580, 1475, 1445, 1440
- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 15 3,93 et 3,13 (AB, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub> forme E) ; 4,32 et 5,0 (AB, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub> forme Z) ; 4,05 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub> forme E) ; 4,07 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub> forme Z) ; 4,51 (d, 1H, J = 4, H en 6 forme E) ; 4,56 (d, 1H, J = 4, H en 6 forme Z) ; 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, -CO<sub>2</sub>CH) ; 7,09 (s, -NH- thiazole).
- A une solution refroidie à -10°C de 4,8 g de benzhydryloxycarbonyl-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) dans 51 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 2,02 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide, on ajoute 0,98 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. On agite pendant 1 heure à -10°C, reprend dans 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave 25 par 2 fois 150 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 150 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 16 sont évaporées, on recueille 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) sous la forme d'une meringue de couleur crème.

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 5 (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, -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 cm<sup>3</sup> d'acide formique, dilue par 12,5 cm<sup>3</sup> d'eau et chauffe la solution à 50°C pendant 20 mn. On refroidit, élimine l'insoluble par filtration et 15 évapore à sec à 20°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure). On triture le résidu dans 50 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, filtre, lave par 50 cm<sup>3</sup> 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 20 l'acide formique sous la forme d'une poudre jaune.

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

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

Spectre de RMN du proton ( $\text{DMSO d}_6$ , 350 MHz,  $\delta$  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, 25 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, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup> et - $\text{CO}_2\text{H}$ ) ; 8,11 (s,  $\text{HCO}_2^-$ ) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

EXEMPLE DE REFERENCE 3 -

A une solution de 3,4 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 (obtenu comme décrit à l'exemple de référence 1c) dans 5 85 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide sec on ajoute 0,43 g de mercapto-2 pyridine N-oxyde et 0,6 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyléthylamine et agite encore pendant 10 minutes à 25°C puis on dilue par 250 cm<sup>3</sup> 10 d'acétate d'éthyle. On lave 2 fois par 200 cm<sup>3</sup> d'eau puis par 200 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N et par 200 cm<sup>3</sup> 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 sur gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 5 cm) en éluant par 10 litres d'un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol 98-2 (vol.) sous une pression de 50kPa, en recueillant des fractions de 120 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) 3390, 1780, 1720, 1680, 1585, 1510, 1465, 1420, 1040, 945, 750

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) 3,60 et 3,69 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>) ; 4,08 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub> et (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-) ; 7,1 à 7,5 (massif, aromatique) ; 8,25 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

On dissout 2,3 g de benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acide formique. La solution est diluée avec 21 cm<sup>3</sup> 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 tritiqué avec 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol ; le solide est essoré, lavé par 15 cm<sup>3</sup> d'éthanol puis 2 fois par 25 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)  
3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760

- 15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz).  
3,75 et 4,16 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,88 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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 + -NH<sub>2</sub>) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 carboxy-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 cm<sup>3</sup> de diméthyl-formamide, 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 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyléthylamine. On agite pendant 15 minutes à 30 25°C, dilue par 600 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave successivement par 2 fois 120 cm<sup>3</sup> d'eau, 120 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N, 2 fois 120 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 120 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle en recueillant successivement une fraction 1 de 100 cm<sup>3</sup> incolore, une fraction 2 de 20 cm<sup>3</sup> jaune pâle et une fraction 3 de 360 cm<sup>3</sup>. Cette dernière est concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-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 sous la forme d'une meringue brun-orangé.

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz).  
15 2,45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,62 et 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,09 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,93 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,03 (s, 1H, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (s, 1H, -COOCH-).

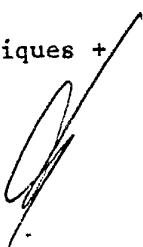
On agite à 50°C pendant 30 minutes une solution de 3,9 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans un mélange de 60 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On filtre le mélange refroidi vers 20°C et concentre le filtrat à sec à 30°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure). On reprend le résidu par 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)  
35 3420, 3320, 3230, 1765, 1675, 1655, 1620, 1535, 1325, 1210, 1040  
1000, 810

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
 2,33 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,70 et 3,97 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ) ; 3,86  
 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 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 -  $-\text{CH}=\text{CH}-$  et  $-\text{NH}_3^+$ ) ; 7,31 et 7,86 (2d, J = 7, H de la pyridazine) ;  
 9,62 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH}-$ ).

#### 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 (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 cm<sup>3</sup>  
 10 de N,N-diméthylformamide sec on ajoute 0,7 g de dioxo-5,6 méthyl-4  
 de N,N-diisopropyléthylamine.  
 Le mélange réactionnel est chauffé pendant 90 minutes à 60°C puis dilué  
 15 par 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé 4 fois par 100 cm<sup>3</sup> 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 :  
 20 4 cm) en éluant sous 50 kPa par 3 litres d'acétate d'éthyle en recueillant  
 des fractions de 100 cm<sup>3</sup> ; 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  
 25 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,  
 isomère syn, forme E.

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3360, 3200, 2820, 1795, 1710, 1680, 1590, 1515, 1490, 1450, 1040, 760  
 Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
 3,30 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$  triazine) ; 3,30 et 4,0 (AB, J = 18,  $-\text{S(O)CH}_2-$ ) ; 3,88  
 30 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ) ; 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,  $-\text{CH}=\text{CH-S-}$ ) ; 6,68 (s, 1H, H du  
 thiazole) ; 6,92 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ; 7,15 à 7,55 (massif, aromatiques +  
 $-\text{CONH-} + (\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{CNH-} + \text{-CH=CHS-}$ ). 

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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 1,1 cm<sup>3</sup> de N,N diméthylacétamide, on ajoute 0,53 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et agite le mélange réactionnel pendant 2 heures entre -15 et -10°C puis on le dilue par 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On lave 2 fois par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par

10 250 cm<sup>3</sup> 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.) /une

15 sous pression de 50 kPa en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. 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 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 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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

25 3,41 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> triazine) ; 3,58 et 3,68 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,04 (s, 3H, -NOCH<sub>3</sub>) ; 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(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 7,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 7,15 à 7,55 (massif, aromatiques + (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH- + -CH=CHS-) ; 10,8 (s, 30 1H, -NH- triazine).

1,7 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 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sont dissous dans 35 24 cm<sup>3</sup> d'acide formique ; après addition de 16 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol. L'insoluble est séparé par filtration, lavé par 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 2 fois 50 cm<sup>3</sup> 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.

Rf = 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<sup>-1</sup>)

15 3300, 3260, 2600, 1770, 1705, 1680, 1630, 1585, 1530, 1375, 1040, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

3,35 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> triazine) ; 3,65 et 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub><sup>-</sup>) ;

3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ;

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 benzhydryloxycarbonyl-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 1c) 58 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée 4 fois par 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, est filtré sur une colonne de 32 g de gel de silice et élué par 500 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 {[(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 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<sup>-1</sup>)  
 10 3400, 2830, 1800, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210,  
 1110, 1040, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 15 3,32 (s, 3H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ; 3,60 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>O-) ; 4,05 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>N<); 3,34 et 4,1 (dd, J = 18, 2H, -S(O)CH<sub>2</sub>-); 4,00 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ;  
 6,66 (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, -COOCH<sub>3</sub>).

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 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute 2,06 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide puis 0,91 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. On agite pendant 2 heures à -10°C puis dilue 25 la solution dans 750 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave cette solution deux fois par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, deux fois par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, concentre à 50 cm<sup>3</sup> sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et ajoute 200 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique.  
 30 Le solide formé est isolé par filtration, lavé par 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 70-30 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 75 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-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, forme E sous la forme d'un solide de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 2820, 1785, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210,  
1110, 1040, 945, 755, 705

10 Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 benzhydryloxycarbonyl-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, forme E dans 50 cm<sup>3</sup> d'acide formique, ajoute 25 cm<sup>3</sup> d'eau et chauffe pendant 15 minutes à 50°C sous agitation. Le mélange est dilué avec 25 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol en évaporant chaque fois à sec sous pression réduite (0,05 mm de mercure). Le résidu est repris par 200 cm<sup>3</sup> d'éthanol à reflux, filtré à chaud sur verre fritté, le résidu à nouveau repris par 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol à reflux, filtré à chaud, les deux filtrats réunis sont concentrés à 20 cm<sup>3</sup>, refroidis à 0°C et le solide obtenu est 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 ( $\text{cm}^{-1}$ )  
35 3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

3,36 (s, 3H, -CH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>) ; 3,56 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>O) ; 4,10 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>N<); 3,62 et 3,73 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,96 (s, 3H, :NOCH<sub>3</sub>) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,81 (dd, J = 4 et 9, 1H, 5 H en 7) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,87 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S) ; 7,29 (d, J = 15, 1H, -CH=CH-S) ; 6,70 (s large, 3H, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,55 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,64 (s, 1H, =N NHCO- ou =N N =C-).

La (méthoxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 <sup>OH</sup> 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 l'exemple de référence 1c) 50 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 2,56 g de (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 1,9 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 600 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 125 cm<sup>3</sup> d'eau, 150 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1 N, 2 fois 150 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, séche 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 cm<sup>3</sup> 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 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. 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 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  $\text{cm}^{-1}$

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)

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

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  $-\text{CH(OCH}_3)_2$ ) ; 6,07 (dd,  $J = 4$  et 9, 1H, H en 7) ; 6,70 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,82 (d,  $J = 16$ , 1H,  $-\text{CH=CHS}-$ ) ; 6,96 (s, 1H,  $-\text{COOCH}-$ ).

10 On traite à  $-10^\circ\text{C}$ , sous agitation, une solution de 8,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{f(diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétra-hydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E et de 3 cm<sup>3</sup> de diméthyl-acétamide dans 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène par 1,40 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore ; au bout de 1 heure 30, puis de 2 heures, on ajoute (à chaque fois) 0,7 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. On dilue le mélange par 600 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 150 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm<sup>3</sup>$

15 20 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à  $20^\circ\text{C}$  sous une pression de 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le résidu est repris dans 50 cm<sup>3</sup> 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, hauteur : 25 cm). On élue par 1 litre d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 200 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3, 4 et 5 sont concentrées à sec (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) à  $20^\circ\text{C}$ . On recueille 7,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{f(diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétra-hydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue orangée.$

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$

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

35 Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz) 3,40 (s, 6H,  $-\text{CH(OCH}_3)_2$ ) ; 3,54 et 3,66 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ) ; 3,98

(d, J = 5, 2H, >NCH<sub>2</sub>-) ; 4,02 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,65 (t, J = 5, 1H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{diméthoxy-2,2 éthyl})-4$  dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 [ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{methoxyimino-2 tritylamino-2 thiazolyl-4})-2$  acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 20 cm<sup>3</sup> d'acide formique

10      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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétone, on filtre la suspension refroidie, sèche le résidu et obtient 0,51 g d' $\text{C}_6\text{H}_4(\text{amino-2 thiazolyl-4})-2$  méthoxy-imino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétra-hydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3})$  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<sup>-1</sup>  
3500, 2300, 1770, 1715, 1680, 1540, 1050, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CF<sub>3</sub>COOD, δ en ppm, J en Hz)  
3,87 (AB limite, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,30 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 5,20 (s large, 2H, >NCH<sub>2</sub>-) ; 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, CF<sub>3</sub>COOD + D<sub>2</sub>O, δ en ppm, J en Hz)  
3,82 (AB limite, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,26 (s, 1H, -OCH<sub>3</sub>) ; 5,10 (s large 2H, >NCH<sub>2</sub>-) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{C}_6\text{H}_4(\text{diméthoxy-2,2 éthyl})-4$  dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3

$\text{[(méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 40 cm}^3$  d'acide formique pur, 1,27 cm<sup>3</sup> 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) 5 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 cm<sup>3</sup>. On concentre à sec les fractions 3 à 26 à 27°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa). Le 10 solide jaune obtenu est tritiqué dans 60 cm<sup>3</sup> d'éther, on filtre, sèche le résidu et obtient 0,4 g d' $\text{[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dont les caractéristiques RMN}$  15 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' $\text{[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 10 cm}^3$  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' $\text{[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère}$  25 syn, forme E, hydrate d'aldéhyde.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$   
3420, 3200, 1760, 1710, 1670, 1600, 1530, 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6 + D_2O$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

30 3,54 (AB limite, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ) ; 5,06 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,08 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{OH})_2$ ) ; 5,63 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 6,44 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,24 (d, J = 16, 1H,  $=\text{CHS}-$ ) ; 9,60 (s, 0,05H,  $-\text{CHO}$ ). 

Le spectre de RMN de ce sel de sodium, hydrate d'aldéhyde, tiré dans  $\text{CF}_3\text{COOD}$  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-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 cm<sup>3</sup> 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 et laisse refroidir. Après une nuit, la suspension obtenue est filtrée et le précipité lavé par 3 fois 25 cm<sup>3</sup> d'éther. Le solide est mis en solution dans 40 cm<sup>3</sup> 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 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  $\text{cm}^{-1}$   
3280, 3250, 1695, 1380, 1130, 1050

- 20 Spectre de RMN du proton ( 80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
3,30 (s, 6H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 4,38 (d, J = 5,5, 2H, >NCH<sub>2</sub>-) ; 4,94 (t, J = 5,5, 1H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

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 cm<sup>3</sup> 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 cristallise après amorçage. Le solide est dissous à chaud dans 50 cm<sup>3</sup> de méthanol, on filtre et dilue par 200 cm<sup>3</sup> 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 [ $\text{J}(\text{diéthoxy-2,2 éthyl})$ -4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 [ $\text{Jméthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}$ ]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, de référence 7  
 5 forme E comme décrit à l'exemple 1 à partir de 15,06 g de tosylate et de 8 g de ( $\text{diéthoxy-2,2 éthyl})$ -4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 en présence de 2,85 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyléthylamine dans 75 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. La chromatographie est réalisée sur une colonne de 250 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la 10 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, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 1,15 (t, J = 7, 6H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,38 (d, J = 18, 1H, -SCH-) ; 3,50 et 3,72  
 15 (2 q AB, J = 9 et 7, 4H, -OCH<sub>2</sub>-) ; 3,90 à 4,20 (massif, 6H, >NCH<sub>2</sub>-,  
 -OCH<sub>3</sub> et -SCH-) ; 4,65 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,72 (t, J = 5, 1H,  
 -CH(O Et)<sub>2</sub>) ; 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, =NNHC<sup>OH</sup>O- ou =N N=C-).

20 On traite à -10°C pendant 2 heures une solution de 8,30 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{J}(\text{diéthoxy-2,2 éthyl})$ -4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 [ $\text{Jméthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}$ ]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 100 cm<sup>3</sup> de 25 chlorure de méthylène et 2,88 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide par 1,33 cm<sup>3</sup> 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 [ $\text{J}(\text{diéthoxy-2,2 éthyl})$ -4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 [ $\text{Jméthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}$ ]-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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et addition de 100 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, on obtient ainsi 4,5 g de solide de couleur 5 crème.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup> 3390, 1785, 1720, 1685, 1585, 1515, 1495, 1445, 1050, 940, 750, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) 1,18 (t, J = 7, 6H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,52 et 3,75 (2 q AB, J = 7 et 10, 4H, 10 -OCH<sub>2</sub>-) ; 3,60 (d, J = 18, 1H, -SCH=) ; 3,97 à 4,06 (massif, 6H, -OCH<sub>3</sub>, >NCH<sub>2</sub>-, -SCH=) ; 4,76 (t, J = 5, 1H, -CH(O Et)<sub>2</sub>) ; 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-).

On chauffe à 50°C pendant 30 minutes une solution de 1 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 20 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 25 cm<sup>3</sup> d'acide formique pur. On concentre à sec à 40°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), reprend le résidu par 20 cm<sup>3</sup> d'acétone, concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), répète l'opération 2 fois, tritue le résidu dans 40 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 10 d'eau et 150 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave la phase organique par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre 15 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute en 1 heure à 4°C 27,3 cm<sup>3</sup> 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 [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 (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 1c) dans 70 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 3 heures à 60-65°C sous azote, puis dilué par 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration 35 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 cm<sup>3</sup>. 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 [ $\text{L}(\text{carbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3})$  thio-2 vinyl]-3 [ $\text{L}$ 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 ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$   
3450, 3390, 3190, 2820, 1780, 1720, 1685, 1590, 1475, 1450, 1050, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
15 3,62 et 3,88 (AB, J = 16, 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ) ; 3,83 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ) ; 4,41 (s large, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CONH}_2$ ) ; 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,  $-\text{CH=CH-S-}$ ) ; 6,94 (s, 1H,  $-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ; 7,15 à 7,50 (Mt, 25H, aromatiques) ; 7,71 et 8,80 (2s, 2 x 1H,  $-\text{CONH}_2$ ) ; 9,58 20 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CONH-C}_7$ ) ; 12,65 (s, 1H,  $=\text{NN=C-OH ou }=\text{N-NH-C}-$ ). 8

2,7 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{L}(\text{carbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3})$  thio-2 vinyl]-3 [ $\text{L}$ 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 cm<sup>3</sup> d'acide formique... Après addition de 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée le mélange réactionnel est chauffé pendant 30 minutes à 50°C puis dilué par 17 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre. L'insoluble est essoré et lavé par 25 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre et 2 fois par 50 cm<sup>3</sup> d'éther puis séché sous pression réduite (5 mm de mercure ; 0,67 kPa) à 20°C. On obtient 1,3 g d' $\text{L}(\text{amino-2 thiazolyl-4})$ -2 méthoxy-35 imino-2 acétamido]-7 [ $\text{L}(\text{carbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3})$  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  $\text{cm}^{-1}$   
 3410, 3320, 3200, 3100, 2000, 1770, 1710, 1680, 1630, 1590, 1380,  
 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  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,  $-\text{CH=CH-S-}$ ) ; 7,32 (s large, 2H,  $-\text{NH}_2$  thiazole) ;  
 7,70 (s large, 2H,  $-\text{CONH}_2$ ) ; 9,60 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CONH-C}_7$ ) ;  
 10  $=\text{NN=C-OH}$  ou  $=\text{NNH-C}-$ ,  $\delta > 12$  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<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> d'alcool et par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éther ; après séchage on obtient 6,2 g de carbamoylméthyl-4 thiosemicarbazide F = 188°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).

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

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 diméthylcarbamoylméthyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 dans 240 cm<sup>3</sup> de N,N diméthylformamide est traitée par 0,60 cm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> de N,N diisopropyléthylamine dans 20 cm<sup>3</sup> de N,N diméthyl-formamide. On agite pendant 2 heures 20 à 60°C puis dilue par 600 cm<sup>3</sup>

d'eau distillée et extrait par 2 fois 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques sont lavés successivement par 200 cm<sup>3</sup> de solution 0,1 N d'acide chlorhydrique, 200 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 200 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>) 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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène est traitée par 1,47 cm<sup>3</sup> de *N,N* diméthylacétamide puis par 0,44 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore puis agitée pendant 3 heures vers -10°C. Le mélange réactionnel est dilué par 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et versé dans 100 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique est lavée par 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 21 sont réunies et concentrées à sec.

On obtient 1,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{N},\text{N}$  diméthylcarbamoylméthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 [ $\text{N}$  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 ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1790, 1730, 1690, 1670, 1590, 1520, 1500, 1460, 1050, 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 -NH-) ; 11,25  
(s large, 1H,  $-\text{N}=\text{C}-\text{OH}$  ou  $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{N=C-OH} \end{array}$  triazine).

15 On ajoute 9 cm<sup>3</sup> d'eau distillée à une solution de 1,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{N},\text{N}$  diméthylcarbamoylméthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 [ $\text{N}$  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 cm<sup>3</sup> d'acide 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 tritiqué dans 20 cm<sup>3</sup> d'éthanol que l'on concentre ensuite sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le solide est repris dans 25 cm<sup>3</sup> d'éthanol et essoré puis lavé successivement par 3 fois 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol, puis par 3 fois 10 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et séché. On obtient 0,62 g d' $\text{L}(\text{amino-2 thiazolyl-4})-\text{2 acétamido}-\text{7 carboxy-2} [\text{N},\text{N}$  diméthylcarbamoylméthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-5] thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E).

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{DMSO d}_6$ ,  $\delta$  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, -NH<sub>2</sub>) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>) ; 12,73 (s, 1H, -N=C-OH ou -NH-C- triazine).

Le sel de sodium de la (N,N-diméthylcarbamoylméthyl)-4-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 diméthylcarbamoylméthyl)-4-thiosemicarbazide dans le méthanol en présence de méthylate de sodium.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
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 benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{f}$ 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, 8,4 g de dioxo-5,6 éthoxy-carbonylméthyl-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 3,11 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine dans 182 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Le mélange est refroidi, dilué par 2000 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, par 2 fois 20 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 20-80 (vol.) puis par 2200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. On concentre à sec les fractions 25 10 à 40 sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) et obtient ainsi 6,15 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{f}$ (dioxo-5,6 éthoxycarbonyl-méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3  
30 [ $\text{f}$ 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 ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1795, 1720, 1685, 1590, 1515, 1490, 1445, 1210, 1040, 935,  
35 750, 700



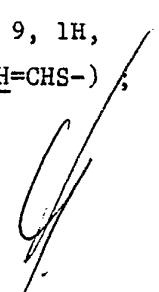
Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 1,28 ( $t$ ,  $J = 7$ , 3H,  $-\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 3,32 et 4,50 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{S}}{\text{CH}_2}}-$ ) ;  
 4,02 (s, 3H,  $-\text{OCH}_3$ ) ; 4,23 (q,  $J = 7$ , 2H,  $-0\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 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,  $-\text{COOCH}_2-$ ) ; 11,54 (s, 1H,  $=\text{N}-\text{NHCO}-$  ou  $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$ ).  
 $\text{OH}$

A une solution refroidie à  $-10^\circ\text{C}$  de 6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [ $(\text{dioxo-5,6 éthoxycarbonylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3}) \text{thio-2 vinyl}]$ -3 [ $\text{méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}]$ -7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2, isomère syn, forme E et de 2,27 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide dans 60 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène on ajoute 1 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et maintient à  $-10^\circ\text{C}$  pendant 1 heure 20. Le mélange est alors dilué dans 750 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lavé par 3 fois 15 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>.

On concentre à sec les fractions 2 à 7 sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et obtient ainsi 5,2 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $(\text{dioxo-5,6 éthoxy-carbonylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3}) \text{thio-2 vinyl}]$ -3 [ $\text{méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}]$ -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 ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3400, 1780, 1720, 1685, 1590, 1525, 1490, 1445, 1210, 1035, 940, 750, 700

30 Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  $-0\text{CH}_2\text{CH}_3$ ) ; 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,  $-\text{COOCH}_2-$ ) ; 11,05 (s, 1H,  $=\text{N}-\text{NHCO}-$  ou  $=\text{N}-\text{N}=\text{C}-$ ).  
 $\text{OH}$



On porte à 50°C pendant 15 minutes une solution de 5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ ] (dioxo-5,6 éthoxycarbonylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ ] (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 100 cm<sup>3</sup> d'acide formique à 98 % et 30 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange est refroidi, dilué par 70 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol et à chaque fois concentré à sec sous pression réduite 10 (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), le solide obtenu est alors mis en suspension dans 50 cm<sup>3</sup> 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 [ $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ ] (dioxo-5,6 éthoxycarbonylméthyl-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 forme d'un solide jaune.

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
20. 1,22 (t, J = 7, 3H,  $\text{CH}_3-\text{CH}_2-$ ) ; 3,60 et 3,85 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 4,15 (q, J = 7, 2H, -OCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>) ; 4,66 (s, 2H, >N-CH<sub>2</sub>CO-) ; 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, -NH<sub>2</sub>) ; 9,58 25. (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,80 (s, 1H, =NNHCO- ou =N-N=C-). OH

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

A une suspension de 24,4 g d'hydrazinoxalate d'éthyle dans 185 cm<sup>3</sup> d'éthanol anhydre on ajoute en 5 minutes à 25°C une solution 30. d'isothiocyanacétate d'éthyle dans 185 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 4N et 2000 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. L'insoluble est séparé sur filtre et la phase organique est lavée par 4 fois 250 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. La solution brune obtenue est lavée par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique et portée à pH 1 avec la quantité

10 nécessaire d'acide chlorhydrique 1N, et extraite par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)

3500-2800, 1740, 1700, 1645, 1380, 1235, 1200

Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

20 1,38 (t, J = 7, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 4,30 (q, J = 7, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 5,03  
(s, 2H, >N-CH<sub>2</sub>CO-) ; 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 cm<sup>3</sup>

30 de diméthylformamide, 2,22 g d'allyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 600 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 2 fois 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue orangée.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 1800, 1720, 1670, 1515, 1045, 940

15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
3,60 et 4,29 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 4,45 (d, J = 5, 2H, >NCH<sub>2</sub>-) ; 5,05 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,17 à 5,27 (Mt, 2H, =CH<sub>2</sub>) ; 5,78 à 5,92 (2 Mt, 2H, H en 7 et -CH=CH<sub>2</sub>) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH<sup>2</sup>) ;  
20 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 8,78 (s, 1H, -NHC(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>) ; 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]-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E et de 0,85 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide dans 23 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute 0,40 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et agite pendant 30 minutes à -10°C. On verse le mélange dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, 30 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, et 2 fois 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, est fixé sur 10 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et déposé sur une colonne de

30 g de gel de silice (diamètre de la colonne : 1,4 cm). On élue par 500 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 20-80 (vol.) en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 2 à 4 sont évaporées à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On 5 recueille 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 benzhydryloxycarbonyl-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 la forme 10 d'une meringue jaune.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 750, 735

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

20 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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acide fermique, ajoute 6,5 cm<sup>3</sup> d'eau et chauffe sous agitation à 25 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 cm<sup>3</sup> 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 30 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on élimine un léger insoluble par filtration, concentre le filtrat à 50 cm<sup>3</sup>, 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 35 [(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.

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

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  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,  $\text{^2NCH}_2-$ ) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{^2}\text{methoxyimino-2 (tritylamo-2 thiazolyl-4)-2 acétamido-7-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2}$ , isomère syn, forme E, 93 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de N,N-diiso-propyléthylamine. On dilue le mélange par 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 4 fois 200 cm<sup>3</sup> 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 d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{^2}(\text{diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5;6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3-7 thio-2 vinyl}-3 [ $\text{^2}\text{methoxyimino-2 (tritylamo-2 thiazolyl-4)-2 acétamido-7-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2}$ , isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue jaune.$

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  
 $\overset{\text{Q}}{-\text{SCH}_2-}$ ) ; 3,74 (t, J = 6, 2H,  $-\text{CH}_2\text{O}-$ ) ; 3,84 (s, 3H,  $=\text{NOCH}_3$ ) ; 3,95

(t, J = 6, 2H, >N-CH<sub>2</sub>-) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,85 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide par 0,4 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. On verse le mélange dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave successivement par 200 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. On réunit les fractions 2 à 7, concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure et recueille 1,4 g de benzhydryloxycarbonyl-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/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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 6,5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol bouillant, filtre, concentre le filtrat à 50 cm<sup>3</sup> à 20°C (20 mm de mercure ; 2,7 kPa), filtre, lave le solide par 20 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique et sèche. On recueille 0,49 g d'<sup>7</sup>(amino-2 thiazoly1-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido<sup>7-7</sup> carboxy-2 {<sup>7</sup>(dihydroxy-2,3 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3<sup>7</sup> thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]<sup>7</sup> octène-2, isomère syn, forme E.

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

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub> + D<sub>2</sub>O, δ en ppm,  
J en Hz) diol :

15 3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> de méthanol anhydre, ajoute, sous azote et en agitant à 25°C, 10 g de (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 thiosemicarbazide puis, goutte à goutte en 10 minutes, 6,6 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et agité en présence d'acide chlorhydrique 1N (10 cm<sup>3</sup>). On décante, lave par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3600-3100, 1680, 1575, 1535, 1210, 1060

5 Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  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  $-\text{N-CH}_2-$ ).

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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3340, 3200, 1630, 1555, 1510, 1380, 1370, 1240, 1210, 1060

20 Spectre de RMN du proton (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  $-\text{NH-NH-}$ ).

#### 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 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide est chauffée pendant 4 heures 30 à 60°C. Le mélange réactionnel refroidi est dilué par 150 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, le précipité est séparé sur filtre, lavé 2 fois par 25 cm<sup>3</sup> d'éther et séché. On obtient 0,6 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[dioxo-5,

(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 cm<sup>3</sup> 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  
d'/(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2  
15 {/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 d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
3,60 (t, J = 5, 2H, >N-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OH) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 3,92 (t,  
20 J = 5, 2H, >N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ; 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, -NH<sub>2</sub>) ; 7,37 (d,  
J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 9,54 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>).

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 tétra-  
hydro-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 cm<sup>3</sup> 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 1'/(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<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 3,50 (AB non résolu, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,60 (t, J = 6, 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ;  
 3,91 (t, J = 6, 2H, >N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ; 3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 5,07 (d,  
 J = 4, 1H, H en 6) ; 5,60 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,31 (d,  
 J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 6,71 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,17  
 (s large, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 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. PESSION 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 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute 5 g d'(hydroxyéthyl)-4 thiosemicarbazide et 5,5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de méthanol. On obtient le sel de sodium brut qui est alors repris dans 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée ; la solution filtrée est acidifiée à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est séparé par filtration, 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<sup>-1</sup>)  
 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] 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 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 dans un mélange de 80 cm<sup>3</sup> d'acide formique pur et 25 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 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 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 2,76 g d'[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm<sup>3</sup> de diisopropyléthylamine. Le mélange refroidi est ensuite dilué par 800 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 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'un solide brun clair.

30 Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3370, 1795, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 750, 735

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
1,75 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>) ; 3,65 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,88 (t, 2H, >NCH<sub>2</sub>-) ; 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,  $-\underline{CH=CHS-}$ ) ; 6,95 (s, 1H,  $-COOCH-$ ) ; 7,0 (d,  $J = 16$ , 1H,  $=CHS-$ ) ; 7,78 (t,  $J = 6$ ,  $-\underline{NHCOCH_3}$ ) ; 8,81 (s, 1H,  $-\underline{NHC(C_6H_5)_3}$ ) ; 9,60 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-CONH-$ ) ; 12,60 (s, 1H,  $=\overset{\underset{OH}{N}}{N-NHCO-}$  ou  $=\overset{\underset{OH}{N}}{N-N=C-}$ ).

5 A une solution refroidie à  $-10^\circ C$  de 9,03 g d' $\{\underline{[(acétamido-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 $\}_{7-7}$  oxyde-5 aza-1 bicyclo  $\langle 4.2.0 \rangle$  octène-2, isomère syn, forme E dans 85 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute 3,4 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide puis 1,49 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. On agite pendant 2 heures à  $-10^\circ C$ , dilue par 500 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, lave par 250 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 250 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre 10 à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à  $20^\circ C$ . On dissout le solide marron obtenu dans un mélange acétate d'éthyle-chlorure de méthylène-méthanol (120-120-80 cm<sup>3</sup>) 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-méthanol 95-5 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 6 à 10 sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à  $20^\circ C$ . On recueille 3,33 g d' $\{\underline{[(acétamido-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 (trityl-$$

15 amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido $\}_{7-7}$  oxyde-5 aza-1 bicyclo  $\langle 4.2.0 \rangle$  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<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

30 1,75 (s, 3H,  $-COCH_3$ ) ; 3,32 (mt, 2H,  $-\underline{CH_2}NHCO-$ ) ; 3,62 et 4,30 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-SCH_2-$ ) ; 3,86 (t, 2H,  $> NCH_2-$ ) ; 3,86 (s, 3H,  $-OCH_3$ ) ; 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,  $-\underline{CH=CHS-}$ ) ; 6,97 (s, 1H,  $-COOCH-$ ) ; 7,12 (d,  $J = 16$ , 1H,  $=CHS-$ ) ; 7,98 (t,  $J = 6$ , 1H,  $-\underline{NH COCH_3}$ ) ; 8,75 (s, 1H,  $-\underline{NHC(C_6H_5)_3}$ ) ; 9,04 (d,  $J = 9,1H$ ,  $-CONH-$ ) ; 12,60 (s, 1H,  $=\overset{\underset{OH}{N}}{N-NHCO-}$  ou  $=\overset{\underset{OH}{N}}{N-N=C-}$ ).

On dissout 3,15 g d' $\{[(\text{acétamido-2 éthyl})-4 \text{ dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3}] \text{ thio-2 vinyl}\}-3$  benzhydryl-oxycarbonyl-2 [ $\text{méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}\}$ -7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn,  
 5 forme E dans 80 cm<sup>3</sup> d'acide formique, ajoute 30 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol en agitant à 40°C. Après refroidissement, filtration et séchage, on obtient 1,56 g d' $\{[(\text{acétamido-2 éthyl})-4 \text{ dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3}] \text{ thio-2 vinyl}\}-3$  [ $(\text{amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido}\}$ -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<sup>-1</sup>)

3500, 2500, 1775, 1710, 1685 à 1630, 1540, 1045, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 1,90 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,48 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NH) ; 3,62 et 3,73 (2d, J = 18,  
 20 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,0 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 5,15 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;  
 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, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,54 (s large, 1H,  
 -CONHN= ou -C=N-N=).  
 OH

25 On dissout 0,128 g du produit précédent dans 2 cm<sup>3</sup> 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' $\{[(\text{acétamido-2 éthyl})-4 \text{ dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3}] \text{ thio-2 vinyl}\}-3$   
 [ $(\text{amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido}\}$ -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' $(\text{acétamido-2 éthyl})-4 \text{ dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4}$  {F. inst. /Kofler/ > 260°C,

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 3365, 3050, 2000, 1710, 1630, 1600-1580, 1545, 1350, 1330, 1200

Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 1,7 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3 à 3,7 (mt, -CH<sub>2</sub>NHCO- et H<sub>2</sub>O) ; 4,3 (t, 2H,  
 > N CH<sub>2</sub>-) ; 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 cm<sup>3</sup> 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).

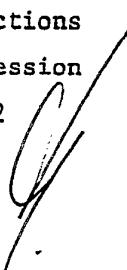
Le thiosemicarbazide de départ peut être obtenu en opérant  
 de la manière suivante :

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 cm<sup>3</sup>  
 d'hydrate d'hydrazine dans 300 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)  
 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 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, (obtenu  
 comme décrit à l'exemple de référence 1c), 60 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide,  
 2,27 g d'acétamidométhyl-2 mercapto-5 thiadiazol-1,3,4 et 1,15 cm<sup>3</sup>  
 25 de diisopropyléthylamine. On dilue le mélange refroidi par 250 cm<sup>3</sup>  
 d'acétate d'éthyle, lave par 150 cm<sup>3</sup> d'eau, 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique  
 0,1 N, 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois  
 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. On évapore à sec les fractions 9 à 23 à 20°C sous pression  
 réduite (20 mm de mercure) et receuille 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 ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3400, 1795, 1720, 1670, 1525, 1495, 1450, 1370, 1040, 940, 750, 700  
 Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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  $-10^\circ\text{C}$  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<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute 1,1 cm<sup>3</sup> de diméthyl-acétamide et 0,519 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore puis agite pendant  
 1 heure à  $-10^\circ\text{C}$ . On verse le mélange dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle,  
 lave par 250 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et  
 20 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre  
 à sec à  $20^\circ\text{C}$  sous pression réduite (20 mm de mercure). On dissout le  
 résidu dans 10 cm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup>. On évapore à sec à  $20^\circ\text{C}$  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 ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3400, 3280, 1785, 1720, 1670, 1530, 1495, 1450, 1370, 1040, 945,  
 755, 700



Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  
 5 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,  $-\text{COOCH}'-$ ) ;  
 7,05 (s, 1H,  $-\text{NH-C(C}_6\text{H}_5)_3$ ) ; 7,18 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH=CHS}-$ ).

On dissout 2,1 g d' $[(\text{acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4}$   
 $\text{y1-5) thio-2 vinyl}]$ -3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (trityl-  
 10 amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo  
 $[\text{4.2.0}]$  octène-2, isomère syn, forme E dans 21 cm<sup>3</sup> d'acide formique,  
 on ajoute 12 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>  
 15 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol au reflux. On filtre à chaud pour éliminer un  
 léger insoluble, concentre à 20 cm<sup>3</sup> sous pression réduite (20 mm de  
 mercure) à 20°C et filtre. Après séchage, on obtient 0,75 g  
 20 d' $[(\text{acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 y1-5) thio-2 vinyl}]$ -3 [(amino-2  
 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5  
 aza-1 bicyclo $[\text{4.2.0}]$  octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une  
 poudre de couleur crème.

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

25 3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{DMSO d}_6$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

1,90 (s, 3H,  $-\text{COCH}_3$ ) ; 3,68 et 3,92 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{S-CH}_2-$ ) ; 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,  $-\text{OCH}_3$ ) ;  
 30 7,15 (d, J = 16, 1H,  $-\text{CH=CHS}-$ ) ; 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 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, 200 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide et 5,75 g du sel de sodium du (diméthoxy-2,2 éthyl)-1 mercapto-5 tétrazole. On dilue par 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 200 cm<sup>3</sup> d'eau, décante, lave par 3 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> d'eau saturée de chlorure de sodium, on filtre et concentre à sec, 5 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 cm<sup>3</sup>. On concentre à sec 10 les fractions 40 à 69 sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C et recueille 3,4 g de benzhydryloxycarbonyl-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, 15 utilisée telle quelle dans les opérations suivantes.

On traite à -8°C pendant 30 minutes, sous agitation, une solution de 3,37 g de benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 1,31 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide par 0,58 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. On dilue par 75 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, lave par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>, sous une pression de 40 kPa. On évapore à sec les 35 fractions 16 à 24 et recueille 1,1 g de benzhydryloxycarbonyl-2

{[(diméthoxy-2,2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] 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 meringue de couleur crème.

5 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

3400, 1790, 1725, 1690, 1520, 1500, 1450, 1210, 1050, 1040, 945,

755, 705.

proton

Spectre de RMN du/(350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

3,31 (s, 6H, >C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3,65 et 3,91 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;

10 3,83 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,48 (d, J = 6, 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 4,70 (t, J = 6, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>) ; 5,23 (d, J = 4, H<sub>6</sub>) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, H<sub>7</sub>) ; 6,74 (s, H du thiazole) ; 6,96 (s, -COOCH<sub>2</sub>-) ; 7,02 et 7,08 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-S-) ; 8,79 (s, -NH) ; 9,60 (d, J = 9, -NHCO-).

On chauffe à 50°C, pendant 30 minutes, une solution de

15 1,06 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] 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 42 cm<sup>3</sup> d'acide formique. On concentre à sec sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa) à 30°C, reprend dans 100 cm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> d'acétone. On laisse refroidir et filtre. Après séchage on recueille 0,43 g d'{[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 25 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 ( $\text{cm}^{-1}$ )

3350, 1780, 1680, 1655, 1620, 1530, 1120, 1040, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>D, δ en ppm, J en Hz)

30 3,61 (s, 6H, >C(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3,92 (s large, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,31 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,73 (d, J = 6, 2H, >NCH<sub>2</sub>-) ; 5,0 (t, J = 6, 1H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>) ; 5,38 (d, J = 4, H<sub>6</sub>) ; 6,05 (dd, J = 4 et 9, H<sub>7</sub>) ; 7,16 et 7,88 (2d, J = 16, -CH=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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)  
 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 [(tritylamoно-2 thiazolyl-4)-2 vinyl-oxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, 20 (obtenu comme décrit précédemment) dans 30 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, lave par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 30°C.

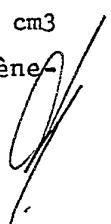


Le résidu est repris dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on ajoute 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle, agite pendant 10 minutes, filtre et après séchage recueille 1,6 g de poudre beige constituée principalement de benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3  
 5 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 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<sup>-1</sup>)  
 1790, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1195, 1180, 1075, 1005,  
 950, 755, 705

10. Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 2,45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,40 et 3,55 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
 4,27 (dd, J = 2 et 6, 1H,  $\text{O}=\text{C}(\text{H})-$ ) ; 4,77 (dd, J = 2 et 16, 1H,  
 $\text{O}=\text{C}(\text{H})-$ ) ; 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, -COOCH<sub>2</sub>-) ;  
 15 7,07 (dd, J = 6 et 16, 1H, -CH=CH<sub>2</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à -10°C, dilue par 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, lave par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée  
 25 de bicarbonate de sodium et 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>  
 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 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-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<sup>-1</sup>)  
1800, 1725, 1690, 1635, 1520, 1495, 1450, 1195, 1180, 1070, 1050, 1000, 945, 740, 700

10 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
2,45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,19 et 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
4,27 (dd, J = 2 et 6, 1H, H-<sup>H</sup>O-C=H) ; 4,62 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;  
4,76 (dd, J = 2 et 13, 1H, H-<sup>H</sup>O-C=H) ; 6,20 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;  
6,80 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,90 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>-) ; 6,92 et 7,10 (2d,  
15 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 -OSO<sub>2</sub>-)

On chauffe à 60°C, pendant 4 heures, un mélange de 0,4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 [(trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 20 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 5 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide, 0,1 g de mercapto-5 méthyl-1 tétrazole et 0,15 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyl-éthylamine. On reprend dans 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 50 cm<sup>3</sup> d'eau, 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N, 50 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-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 :

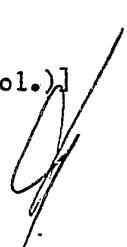
Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3340, 2940, 2860, 1800, 1730, 1690, 1640, 1575, 1525, 1500, 1450,  
 1215, 1045, 1005, 950, 765, 760

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  $\text{H}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{H}$ ) ; 4,76 (dd, J = 2 et 14, 1H,  $\text{H}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}=\overset{\text{H}}{\underset{\text{O}}{\text{C}}}\text{H}$ ) ;  
 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,  $-\text{OCH}=$ ) ; 7,10 (s, 1H,  $-\text{CNH}-$ ) ;  
 10 7,58 (d, J = 15, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ )

On traite à  $-10^\circ\text{C}$ , pendant 20 minutes, une solution de 3 g  
 de benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3  
 oxo-8 oxyde-5 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acéta-  
 mido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E,  
 15 dans 31,7 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 1,22 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide  
 par 0,554 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. On verse le mélange dans  
 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 250 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée  
 de bicarbonate de sodium, 250 cm<sup>3</sup> d'eau et 250 cm<sup>3</sup> 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  $20^\circ\text{C}$ . 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 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-  
 acétate d'éthyle 80-20 (vol.), 250 cm<sup>3</sup> d'un mélange 70-30 (vol.) et  
 25 250 cm<sup>3</sup> d'un mélange 60-40 (vol.) en recueillant des fractions de  
 60 cm<sup>3</sup>. On concentre à sec les fractions 5 à 10 sous 20 mm de mercure  
 (2,7 kPa) à  $20^\circ\text{C}$  et recueille 1,92 g de benzhydryloxycarbonyl-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]  
 30 octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue de  
 couleur crème.

$R_f = 0,58$  [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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> 5 d'acide formique et 7 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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<sup>-1</sup>)

15 3340, 1770, 1680, 1620, 1530 et 1380.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

3,64 et 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,0 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,22 (dd, 20 J = 2 et 6, 1H, H<sup>1</sup><sub>O</sub>C=C<sup>2</sup>H) ; 4,65 (dd, J = 2 et 14, 1H, H<sup>1</sup><sub>O</sub>C=C<sup>2</sup>H) ; 5,22 (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) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,96 (dd, J = 6 et 14, 1H, -OCH=CH<sub>2</sub>) ; 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 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 (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 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 500 cm<sup>3</sup> d'une 10 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 tritiqué dans 200 cm<sup>3</sup> d'éther. On obtient 28,13 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-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 15 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 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, 35 cm<sup>3</sup> de 20 diméthylformamide, 1,67 g de [méthoxyimino-2 (tritylamo-2 thiazolyl-4) -2 acetylthio]-5 méthyl-2 thiadiazole-1,3,4 isomère syn et 0,35 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 140 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave la solution par 3 fois 70 cm<sup>3</sup> d'eau, sèche sur sulfate 25 de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu dans 25 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (vol.), 250 cm<sup>3</sup> d'un mélange 60-40 (vol.), 5 500 cm<sup>3</sup> d'un mélange 40-60 (vol.), 500 cm<sup>3</sup> d'un mélange 20-80 (vol.) et 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle pur en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. 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.
- 15 Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) 3380, 1800, 1725, 1680, 1515, 1490, 1445, 1045, 935, 750
- 20 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) 2,72 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,28 et 4,08 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,07 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>) ; 7,23 et 7,33 (2d, J = 16, -CH=CH-).
- 25 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 cm<sup>3</sup> de diméthyl-acétamide dans 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute à -8°C et sous agitation 0,93 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 250 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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 [ $\text{f}$ méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 [ $\text{f}$ (méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1-5 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous forme d'une meringue jaune.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3390, 1785, 1720, 1685, 1515, 1495, 1445, 1045, 940, 755

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
10 2,75 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,60 et 3,69 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,09 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>) ; 7,22 (d, J = 14, 1H, -CH = CHS-).

On agite à 50°C pendant 15 minutes un mélange de 2,37 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{f}$ méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 [ $\text{f}$ (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 cm<sup>3</sup> d'acide formique additionné de 14 cm<sup>3</sup> d'eau. On laisse refroidir, dilue par 16 cm<sup>3</sup> d'eau et filtre. On concentre à sec le filtrat à 15 30°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa) et reprend le résidu par 20 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol en concentrant à sec à chaque fois. Le solide obtenu est agité à 50°C dans 35 cm<sup>3</sup> d'éthanol pendant 25 minutes, on filtre, lave par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et sèche. On recueille 1,18 g d' $\text{f}$ (amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7-7 carboxy-2 25 [ $\text{f}$ (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<sup>-1</sup>)  
3400, 3200, 3100, 2200, 1775, 1675, 1530, 1045, 940  
30 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
2,74 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,67 et 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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, -NH<sub>2</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, on ajoute sous agitation en une seule fois 4,96 g de N,N'-dicyclohexyl-carbodiimide. On agite pendant 4 heures à 4°C, filtre la suspension, lave par 2 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau, 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre, concentre à 20 cm<sup>3</sup> à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et filtre. Le filtrat est dilué par 200 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de cyclohexane, filtre à chaud, concentre le filtrat à 30 cm<sup>3</sup> (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, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) 2,85 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 4,08 (s, 3H, = NOCH<sub>3</sub>) ; 6,60 (s, 1H, H du thiazole)
- Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) 1695, 1605, 1580, 1530, 1490, 1450, 1050, 900.

#### EXEMPLE DE REFERENCE 2C -

- 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 5 cm<sup>3</sup> 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 tritue le résidu avec 10 cm<sup>3</sup> d'eau, amène à pH 7 avec une solution de bicarbonate de sodium, filtre le précipité, le lave par 5 cm<sup>3</sup> d'eau et le sèche. On obtient 1,3 g d'un solide beige clair qui est dissous dans 10 cm<sup>3</sup> de chloroforme. La solution

obtenue est ajoutée goutte à goutte à 100 cm<sup>3</sup> d'éther isopropylique sous agitation. L'insoluble formé est filtré, redissous dans 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, la solution formée est filtrée en présence de noir décolorant, et concentrée jusqu'à un volume de 5 cm<sup>3</sup> sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa). On ajoute à cette solution 25 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Le solide formé est filtré, lavé par 10 cm<sup>3</sup> 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 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous forme d'un solide beige.

- 5 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3380, 3200, 3100, 1785, 1720, 1685, 1630, 1535, 1500, 1445, 1210,  
10 950, 760, 745, 705
- 15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
2,71 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> Het) ; 3,72 et 3,98 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
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, -COOCH<sub>2</sub>) ;  
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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acide formique à 98 %. On ajoute 6 cm<sup>3</sup> d'eau 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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, forme E, sous forme d'un solide jaune.

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

3600, 2200, 1770, 1660, 1630, 1530, 1390, 950

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

2,74 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> Het) ; 3,64 et 3,90 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
 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, -NH<sub>2</sub>) ;  
 7,10 et 7,20 (2 d, J = 14, 2H, -CH=CH-S-) ; 9,46 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ;  
 11,28 (s large, 1H, =NOH )

Le benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-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<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 4,7 cm<sup>3</sup> d'eau. On ajoute  
 ensuite 7,8 cm<sup>3</sup> 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<sup>3</sup> d'eau et  
 laisse le mélange réactionnel remonter à 20°C pendant 4 heures. La solu-  
 20 tion résultante est diluée par 150 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. Le précipité est  
 filtré, dissous dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, la phase organique est  
 lavée deux fois par 25 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de  
 sodium, deux fois par 25 cm<sup>3</sup> 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  
 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 bi-  
 cyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous forme d'un solide brun.

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

30 1785, 1715, 1685, 1540, 1495, 1455, 1205, 950, 760, 745, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

2,76 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> Het) ; 4,53 (s, 2H, -COCH<sub>2</sub>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, -COOCH<sub>3</sub>) ;  
 9,43 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 16,50 (s large, 1H, =NOH)

Une solution de 5,79 g de brome dans 3,53 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène est ajoutée goutte à goutte à une solution de 3,04 g de dicétène dans 3,53 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> de bistriméthyl-silylacétamide dans 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'eau, décante, lave la phase organique trois fois par 10 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 (bromo-4 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 E sous forme d'un solide brun.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

1780, 1720, 1680, 1535, 1490, 1450, 1250, 940, 760, 700

- 20 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 2,75 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> hétérocycle) ; 3,58 et 3,84 (2 d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
 3,75 (s, 2H, -COCH<sub>2</sub>CO-) ; 4,03 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>Br) ; 5,04 (d, J = 4, 1H,  
 H en 6) ; 5,85 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,98 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>)
- L'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4  
 25 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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup>
- 30 d'acetonitrile à 35°C, on ajoute, en 3 minutes, une solution de 8,43 g d'acide p.toluènesulfonique monohydraté dans 46 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile. 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 cm<sup>3</sup> d'eau. Le mélange est extrait par 300 cm<sup>3</sup> d'acétate

d'éthyle puis par trois fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, lavées par 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, puis par deux fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure, 2,7 kPa). On obtient ainsi 6,8 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-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<sup>-1</sup>)
- 10 3400, 3340, 1780, 1720, 1670, 1560, 1500, 1455, 950, 760, 745, 700
- Spectre de RMN du proton (80 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)
- 15 2,72 (s, 3H, -CH<sub>3</sub> hétérocycle) ; 3,46 (s, large, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
4,77 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,00 (d, J = 4, 1H, H en 7) ;  
7,00 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>-) ; 7,18 (s large, 2H, -CH=CH-)
- 15 Le benzhydryloxycarbonyl-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 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, isomère E, et de 10,9 cm<sup>3</sup>

20 de diméthylacétamide dans 170 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène à -10°C on ajoute en 5 minutes 4,7 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et maintient à -10°C pendant une heure. Le mélange réactionnel est dilué par 2000 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle à 0°C, lavé trois fois par 250 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, par 250 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de 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 recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-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 forme d'un solide jaune clair.

Spectre infra-rouge (KBr) ; bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3370, 1790, 1715, 1700, 1520, 1160, 945, 740, 700

Spectre de RMN du proton (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  $-\text{COOCH}'$ )

Le 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, isomère E, peut être obtenu de la façon suivante :

On porte à 60°C pendant 2 heures une solution de 20 g de benzhydryloxycarbonyl-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<sup>3</sup> de diisopropyl-15 éthylamine dans 200 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. Le mélange est versé sur 2000 cm<sup>3</sup> d'eau glacée, extrait par 2000 cm<sup>3</sup> puis 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, les phases organiques sont réunies, lavées par 250 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, par quatre fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis par 250 cm<sup>3</sup> 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 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, isomère E, 25 sous forme d'une gomme brun-vert. On redissout dans 60 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, reprécipite par 600 cm<sup>3</sup> 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 ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3410, 1795, 1720, 1500, 1160, 1050, 940, 755, 740, 700  
 30 Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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,  $-\text{COOCH}'$ ) ; 7,53 (d J = 16, 1H,  $-\text{CH}=\text{CHS}-$ )

EXEMPLE DE REFERENCE 21 -

On dissout 0,51 g d'aminoo-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, dans un mélange de 10 cm<sup>3</sup> d'eau, 0,63 g de bicarbonate de sodium et 7,5 cm<sup>3</sup> d'acétone. On refroidit à -8°C et ajoute goutte à goutte, en 5 minutes, une solution de 0,303 g de chlorure de bromo-4 méthoxyimino-2 oxo-3 butyryle, forme syn, dans 5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'eau, lave par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, dilue la phase aqueuse par 100 cm<sup>3</sup> d'eau, ajoute 150 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol, est ajoutée à 20°C à une solution de 0,11 g de thiourée dans 5 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol en évaporant à sec à chaque fois



à 20°C sous 20 mm de mercure. Le résidu est extrait par 250 cm<sup>3</sup> d'éthanol à reflux, on filtre, concentre à 25 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 2 fois 10 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 40 cm<sup>3</sup> d'eau. On concentre à sec à 20°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa), reprend par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol en concentrant à sec à chaque fois à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), trituration le solide obtenu dans 50 cm<sup>3</sup> d'éthanol, 20 filtre et lave par 2 fois 25 cm<sup>3</sup> 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 d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 25 3,64 et 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,02 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ;  
 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 benzhydryloxycarbonyl-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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile par 4,9 g d'hydrate de 5 l<sup>t</sup> acide p.toluènesulfonique. Après ce traitement on recueille 5,7 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-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<sup>-1</sup>)

10 1775, 1710, 1495, 1455, 1210, 755, 705.

On traite à -20°C pendant 10 minutes une solution de 13,8 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, dans 250 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de potassium en agitant fortement, lave la phase organique par 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-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<sup>-1</sup>)

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 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, on ajoute 2 gouttes de diméthylformamide puis goutte à goutte, en 15 minutes, 35 2 cm<sup>3</sup> de chlorure d'oxalyle en solution dans 5 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute à cette solution à 20°C, 0,2 cm<sup>3</sup> d'éther chlorhydrique 5,4 N et 1,14 cm<sup>3</sup> 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, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
4,25 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 4,34 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-).

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 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 330 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 20 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On réextract la phase aqueuse par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> du même solvant puis par 6 fois 200 cm<sup>3</sup> 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 25 80 cm<sup>3</sup> d'oxyde de diisopropyle pendant 4 heures. Les cristaux obtenus sont essorés et séchés, on obtient ainsi 8,9 g d'acide méthoxyimino-2 oxo-3 butyrique, isomère syn.

Spectre infra-rouge (CHCl<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 2830, 2300, 1730, 1695, 1370, 1035

30 Spectre de RMN du proton (60 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
2,48 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-) ; 4,18 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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 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 et de 2,08 g de dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 dans 150 cm<sup>3</sup> de N,N diméthylformamide sec, on ajoute à 60°C en 15 minutes une solution de N,N-diisopropyléthylamine dans 50 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 3 heures à 60°C puis dilué par 600 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 150 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium puis 3 fois 150 cm<sup>3</sup> 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 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 cm<sup>3</sup> 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 3,31 g de benzhydryloxycarbonyl-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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup>  
 3380, 1785, 1715, 1680, 1585, 1520, 1495, 1450, 1050, 940, 755, 740  
 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 3,44 et 3,60 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,81 (mf, 2H, -CH<sub>2</sub>OH) ; 4,00  
 30 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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 (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 5,72 à 7,6 (mf, aromatiques,  
 -CONH-, -CH=CHS-, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-).

Une solution de 2,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{f}\text{dioxo-5,6}$  (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 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec est refroidie à -50°C et traitée par 11 cm<sup>3</sup> d'isocyanate de chlorosulfonyle. On agite pendant 55 minutes en laissant remonter lentement la température jusqu'à -5°C puis ajoute 150 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium et 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite par 10 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et les extraits organiques rassemblés sont lavés par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{f}(\text{carbamoyl-}$  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<sup>-1</sup>  
 20 3350, 2600, 1785, 1720, 1685, 1530, 1490, 1450, 755, 700  
 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz).  
 3,30 et 3,64 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,03 et 4,11 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCO-) ; 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 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 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, -OCONH<sub>2</sub>) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>) ; 12,60 (s, 1H, -N=C-OH ou =N-NHC- triazine)  
 Une solution de 2,6 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{f}(\text{carbamoyl-}$  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 dans 47 cm<sup>3</sup> d'acide formique est diluée par 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et chauffée à 50°C pendant 20 minutes puis diluée encore par 27 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol, essoré, lavé par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> 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 caractéristiques en cm<sup>-1</sup>  
 3550, 2200, 1770, 1710, 1680, 1050, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 3,62 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,06  
 15 et 4,15 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O-) ; 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, -OCONH<sub>2</sub>) ;  
 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, -NH<sub>2</sub> thiazole) ; 9,66 (d, J = 9,  
 1H, -CONH-C<sub>7</sub>) ; 12,62 (s, 1H, -N=C-OH ou =HNH-C-  
 20      0

#### EXEMPLE DE REFERENCE 23 -

A une solution de 18 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamo-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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\beta$ dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4

5 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  $\text{cm}^{-1}$   
10 1800, 1720, 1685, 1525, 1495, 1450, 1045, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 3,60 et 4,28 (2d, J = 17,5, 2 x 1H, -S(O)CH<sub>2</sub>-) ; 3,57 et 3,88 (2 Mt,  
 2 x 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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  
 15 thiazole) ; 6,96 (s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec refroidie à -10°C on ajoute 0,38 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 0,05 g de N,N diméthylamino-4 pyridine puis une solution d'anhydride formique (4,9 mmoles) dans 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé successivement par 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,2N, 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium et 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium. La 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 benzhydryloxycarbonyl-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 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E brut sous la forme d'une poudre brune.

$R_f = 0,68$  [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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec. On ajoute 1,42 cm<sup>3</sup> de 5 N,N diméthylacétamide puis refroidit à -10°C et ajoute 0,67 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure vers -10°C puis traité par 0,2 cm<sup>3</sup> de N,N diméthylacétamide et 0,1 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. Après 20 minutes à -10°C le mélange réactionnel est dilué par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 10 150 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium. La phase organique, décantée, est lavée par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et par 100 cm<sup>3</sup> 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 15 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 cm<sup>3</sup> environ. Les fractions 38 à 76 sont évaporées à sec sous 20 pression réduite (35 mm de mercure ; 4,7 kPa) à 40°C. On obtient 1,3 g de benzhydryloxycarbonyl-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 thiazoly-1-4)-2 acétamido]-7-oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2; isomère syn; forme E sous la forme d'une 25 poudre jaune clair.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz) 3,65 et 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,10 et 4,32 (2t, J = 5, 2 x 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCHO) ; 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) ; 30 6,95(s, 1H, -CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 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, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>CNH-) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>) ; 12,60 (s large, 1H, =NN=C-OH ou =NNH-C- Une solution de 1,25 g de benzhydryloxycarbonyl-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 cm<sup>3</sup> d'acide formique est diluée par 4 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et chauffée pendant 25 minutes à 50°C puis diluée par 11 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>  
 10 d'éthanol, essoré puis lavé par 2 fois 25 cm<sup>3</sup> d'éther diisopropylique et séché. Le produit est dissous dans 10 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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  
 20 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 en cm<sup>-1</sup>  
 3400, 3200, 2200, 1775, 1710, 1680, 1530, 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 3,62 et 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,84 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,15 et  
 25 4,32 (2t, J = 5, -2 x 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-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, -NH<sub>2</sub>) ;  
 8,18 (s, 1H, HC<sub>OO</sub>-) ; 9,59 (d, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'anhydride acétique dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne sec. On ajoute ensuite 0,05 g de diméthylamino-4 pyridine en solution dans 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne sec et agite pendant 10 minutes à 25°C. Le mélange réactionnel est dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 120 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est décantée et lavée successivement par 80 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,5N, 80 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium puis 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium.

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 : 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 cm<sup>3</sup>. 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'[acetoxy-2 ethyl]-4 dioxo-5,6 tetrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3]/vinyl-3 benzhydryloxycarbonyl-2 methoxyimino-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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup>  
3400, 2820, 1790, 1720, 1685, 1590, 1495, 1450, 1050, 940, 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
1,97 (s, 3H, CH3CO2-) ; 3,63 et 3,88 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
3,83 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,06 (t, J = 5, 2H, > N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>) ; 4,23  
(t, J = 5, 2H, > NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>) ; 5,21 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;  
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(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 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'[acetoxy-2 ethyl]-4 dioxo-5,6 tetrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3]/thio-2 vinyl-3 benzhydryloxycarbonyl-2 methoxyimino-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.

thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sont dissous dans 40 cm<sup>3</sup> d'acide formique. Après addition de 15 cm<sup>3</sup> d'eau distillée le mélange réactionnel est chauffé à 60°C pendant 30 minutes puis filtré et concentré à sec sous pression réduite

5 (5 mm de mercure ; 0,67 kPa) à 40°C. Le résidu est trituré dans 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol bouillant ; après filtration de la solution chaude on laisse refroidir et maintient

10 pendant 2 jours à 5°C. Le solide est essoré et lavé par 20 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique puis séché. On obtient 0,65 g. d' $\{[(\text{acétoxy-2 éthyl})-4 \text{dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3]} \text{ thio-2 vinyl}\}-3$

15  $\{(\text{amino-2 thiazoly1-4})-2 \text{ méthoxyimino-2 acétamido}\}-7 \text{ oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune pâle.}$

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup>

3320, 3220, 3150, 2300, 1780, 1740, 1720, 1680, 1635, 1590, 1535,  
1375, 1210, 1040, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

20 2,0 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{CO}_2-$ ) ; 3,63 et 3,82 (AB, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
3,85 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,08 (t, J = 5, 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>) ; 4,25  
(t, J = 5, 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OCOCH<sub>3</sub>) ; 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=CHS-) ;  
25 7,18 (s large, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 9,60 (s, J = 9, 1H, -CONH-C<sub>7</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-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 (obtenus comme décrit à l'exemple de référence 23)

dans 70 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec, refroidie à 0°C. Le mélange réactionnel est agité pendant 45 minutes à 20°C puis dilué avec 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé successivement par 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium, 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 50 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 3,45 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{N-t.butoxy-carbonylglycyloxy-2 éthyl}$ ]-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 brut sous la forme d'une poudre brune.

3,3 g de ce produit brut sont dissous dans 45 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec. La solution refroidie à -10°C est traitée par 1,24 cm<sup>3</sup> de N,N diméthylacétamide puis par 0,6 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. Après 1 heure 30 à -10°C le mélange réactionnel est dilué par 600 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé successivement par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 2 fois 200 cm<sup>3</sup> 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) 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 cm<sup>3</sup>. Les fractions 7 à 22 sont rassemblées et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 1,44 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [ $\text{N-t.butoxycarbonylglycyloxy-2 éthyl}$ ]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 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  $\text{cm}^{-1}$

1785, 1715, 1685, 1530, 1495, 1445, 1160, 1030, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  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,  $-\text{CH=CH-S-}$ ) ; 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,  $=\text{NN=C-OH}$  ou  $=\text{NNH-C-}$ )

Une solution de 1,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2

{[(N t.butoxycarbonylglycloxy-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 cm<sup>3</sup> d'acide formique est diluée par 4 cm<sup>3</sup> d'eau distillé et chauffée à 50°C pendant 30 minutes puis diluée par 11 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éther isopropyle, essoré puis lavé par 3 fois 20 cm<sup>3</sup> 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 (glycloxy-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.

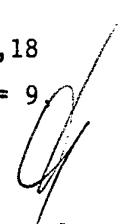
30 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$

3550, 2200, 1755, 1705, 1675, 1580, 1530, 1035

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  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,  $-\text{CH=CH-S-}$ ) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,18  
(s large, 3H,  $-\text{NH}_3^+$  thiazole) ; 8,12 (s, 1H,  $\text{HCO}_2^-$ ) ; 9,56 (d, J = 9  
1H,  $-\text{CONH-C}_7$ ). 

EXEMPLE DE REFERENCE 26 -

A une solution refroidie à +5°C de 0,84 g de N-t.butoxycarbonyl-glycine dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte en 10 minutes une solution de 0,5 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide dans 5 10cm<sup>3</sup> 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 10 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 0,34 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et 50 mg de diméthylaminopyridine dans 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On laisse remonter la température à 20°C en agitant et, après 1 heure, concentre le mélange à environ 30 cm<sup>3</sup> sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On dilue par 70 cm<sup>3</sup> d'acétate 15 d'éthyle, lave par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et laisse à 4°C pendant 48 heures. On filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure 20 (2,7 kPa) à 20°C, on tritue le résidu dans 50 cm<sup>3</sup> 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] 25 octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre brune.

Spectre infra-rouge (KBr) ; Bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup>  
3380, 1800, 1710, 1690, 1590, 1515, 1495, 1450, 1210, 1165, 1050, 1040, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
30 1,35 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,33 (m, 2H, >N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-) ; 3,54 (t, J = 5, 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-) ; 3,63 (d, J = 5, 2H, -COCH<sub>2</sub>NH-) ; 3,6 et 4,3 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 5,06 (d, J = 4, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,86 (dd, J = 4 et 9, 1H, H<sub>7</sub>) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,85 et 7,12 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>-) ; 35 7,18 (s, 1H, NH-thiazole) ; 8,0 (t, J = 5, 1H, -COCH<sub>2</sub>NH-) ; 8,75 (s large, 1H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-) ; 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 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, dans 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,56 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide par 0,5 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore. On dilue le mélange par 150 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, lave par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 200 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (vol.), 500 cm<sup>3</sup> d'un mélange 25-75 (vol.) et 1,5 litre d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. On concentre à sec les fractions 9 à 24 et recueille 0,78 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(t.butoxy-carbonylglycylamino-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 de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr) ; bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup>  
 3400, 3300, 1785, 1710, 1680, 1590, 1530, 1495, 1450, 1200, 1165, 1050,  
 950, 755, 700

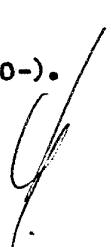
Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 1,38 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,30 (m, 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-) ; 3,45 (d, J = 5, -COCH<sub>2</sub>NH-) ; 3,65 et 3,88 (2d, J = 16, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85 (t, J = 6, 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-) ; 3,85 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 5,24 (d, J = 4, H<sub>6</sub>) ; 5,76 (dd, J = 4 et 9, H<sub>7</sub>) ; 6,92 et 7,00 (2d, J = 16, -CH=CH-) ; 6,93 (s, -COOCH<sub>3</sub>) ; 7,79 (t, J = 5, 1H, -CH<sub>2</sub> NH CO-) ; 8,80 (s, >NH-thiazole) ; 9,59 (d, J = 9, -CONH-) ; 12,53 (s, -NH-triazine).



On traite à 50°C pendant 30 minutes une solution de 0,73 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 thia-5 5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans un mélange de 15 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 15 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 45°C, agite 10 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 (glycylamino-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 15 d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup>  
3700 à 2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
3,2 à 3,6 (m, 8H, -SCH<sub>2</sub>-, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N< et -COCH<sub>2</sub>N<) ; 3,85 (s, =NOCH<sub>3</sub>) ;  
20 5,12 (d, J = 4, H<sub>6</sub>) ; 5,67 (dd, J = 4 et 9, H<sub>7</sub>) ; 6,35 (d, J = 16,  
-CH=CHS-) ; 6,73 (s, H du thiazole) ; 7,15 (s large, -NH<sub>2</sub>) ;  
8,2 (s, H du formiate) ; 8,6 (m, -CH<sub>2</sub>NHCO-) ; 9,54 (d, J = 9, -NHCO-).



L' $\{[(\text{amino-2 éthyl})-4 \text{ dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] \text{ thio-2 vinyl}\}$ -3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-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

5. la manière suivante :

A une solution à 40°C de 3,36 g de benzhydryloxycarbonyl-2  $\{[(t.\text{butoxycarbonylamino-2 éthyl})-4 \text{ dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] \text{ thio-2 vinyl}\}$ -3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]

10 octène-2, isomère syn, forme E (préparé comme décrit à l'exemple 28), dans 45 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile, on ajoute goutte à goutte en 10 minutes une solution de 1,14 g d'acide p.toluènesulfonique hydraté dans 15 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile. On agite pendant 2 heures à 40°C et laisse refroidir. On introduit 100 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de

15 sodium, agite vivement pendant 1 heure et filtre. Après séchage on recueille 2,73 g d' $\{[(\text{amino-2 éthyl})-4 \text{ dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] \text{ thio-2 vinyl}\}$ -3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-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

20 poudre brune.

Spectre infra-rouge (KBr) ; bandes caractéristiques en cm<sup>-1</sup>  
3250 à 2300, 1800, 1715, 1685, 1595, 1520, 1500, 1450, 1215, 1180,  
1040, 945, 755, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)

25 3,08 (m, 2H, >N-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) ; 3,63 et 4,30 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
3,85 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 4,09 (t, J = 6, 2H, >NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>) ;  
5,07 (d, J = 4, H<sub>6</sub>) ; 5,87 (dd, J = 4 et 9, H<sub>7</sub>) ; 6,80 (s, H du  
thiazole) ; 6,95 (s, -COOCH<sub>2</sub>-) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-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 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide,

5 3,46 g de (t.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm<sup>3</sup> de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue par 800 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 400 cm<sup>3</sup> 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

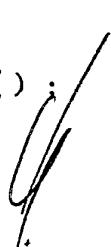
10 chromatographie le produit en solution dans 50 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sur une colonne de 100 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 3 cm, hauteur : 30 cm). On élue par 500 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (vol.), 500 cm<sup>3</sup> du mélange 25-75 (vol.) et 1,5 litre d'acétate d'éthyle en recueillant des

15 fractions de 125 cm<sup>3</sup>. 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 thiazoly1-4)-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<sup>-1</sup>)  
3380, 1795, 1715, 1690, 1590, 1520, 1495, 1445, 1205, 1160, 1040,  
940, 750, 700

25 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
1,36 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,30 et 4,65 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
3,38 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>NHCO-) ; 3,95 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>NH-) ; 4,0 (s, 3H,  
CH<sub>3</sub>ON=) ; 5,20 (d, J = 4, H<sub>6</sub>) ; 6,03 (dd, J = 4 et 9, H<sub>7</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> de méthanol, on ajoute à 20°C 9,37 g de (*t*.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide 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 cm<sup>3</sup> d'eau, ajoute goutte à goutte 3 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique concentré, extrait par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu dans 65 cm<sup>3</sup> 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 (*t*.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
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(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,32 (q, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-) ; 4,38  
20 (t, J = 5, 2H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-) ; 6,72 (d, J = 5, 1H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH-) ;  
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 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 4,4 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique. La cristallisation s'amorce en 5 minutes. On laisse pendant 1 heure à 20°C, filtre et sèche. On obtient 11,3 g de cristaux blanc rosé fondant à 85°C de (*t*.butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide.

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3450, 3350, 1700, 1620, 1545, 1510, 1390, 1370, 1250, 1225 et 1160

Spectre de RMN du proton (80 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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 cm<sup>3</sup> d'éthanol à 95 %, on ajoute 15,5 cm<sup>3</sup> de triéthylamine et, en maintenant la température entre 20°C et 25°C, ajoute goutte à goutte en 10 minutes 6,65 cm<sup>3</sup> de sulfure de carbone. On agite pendant 1 heure 30 à 22°C. On ajoute ensuite 6,85 cm<sup>3</sup> d'iodure 10 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 3 fois 100 cm<sup>3</sup> 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 15 de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

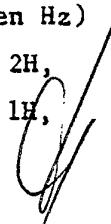
Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3440, 3370, 1700, 1505, 1430, 1380, 1370, 945

Spectre de RMN du proton (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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, 20 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 cm<sup>3</sup> d'éthanol, on ajoute 10,8 cm<sup>3</sup> d'hydrate 25 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 ( $\text{CHCl}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3460, 3380, 3320, 1700, 1585, 1500, 1390, 1370, 1160, 490

Spectre de RMN du proton (60 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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, 35  $\text{H}_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ ) ; 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 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 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane 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 cm<sup>3</sup> d'eau, filtre, lave par 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol et sèche. On recueille 0,92 g de benzhydryl-oxycarbonyl-2 {[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<sup>-1</sup>  
15 3700 à 2500, 1785, 1715, 1685, 1585, 1550, 1495, 1450, 1050, 950,  
745 et 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
16 3,35 (s, 3H, -CH=N-O-CH<sub>3</sub>) ; 3,70 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
3,95 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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-) ;  
20 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 benzhydryloxycarbonyl-2 {[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 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 15 cm<sup>3</sup> d'eau. On concentre à sec sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa) à 45°C, reprend le résidu par 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol et évapore à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C et 30 répète cette opération 2 fois. On triture le solide jaune obtenu dans 20 cm<sup>3</sup> 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 {[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,

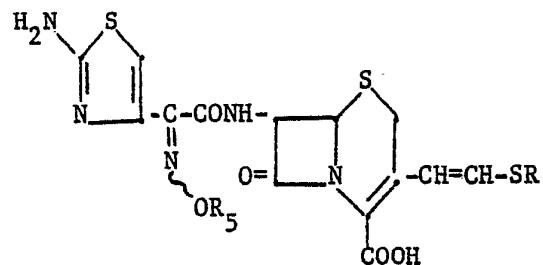
mélange des isomères syn, syn, E et syn, anti, E sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques en  $\text{cm}^{-1}$   
3700 à 2000, 1775, 1710, 1690, 1630, 1585, 1550, 1050, 945

5 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  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 :



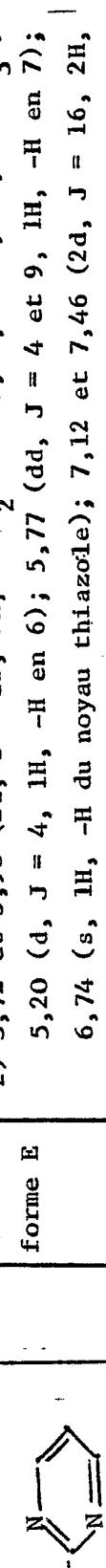
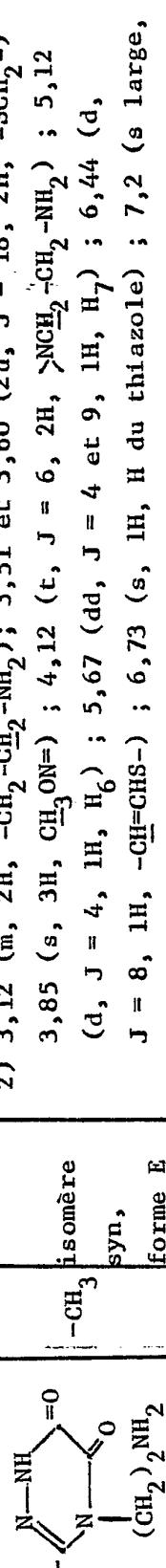
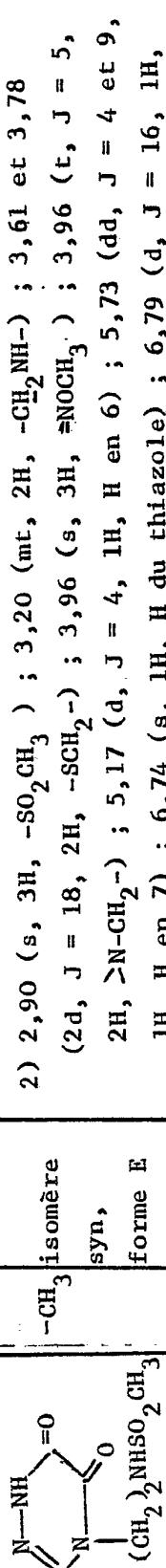
Ex.	R	R <sub>5</sub>	Stéréochimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm <sup>-1</sup> 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , J en Hz
28		$-\text{CH}_3$	isomère syn, forme E	<p>Produit obtenu à l'état de formiate</p> <p>1) 3500, 2000, 1750, 1660, 1530, 1035, 940.</p> <p>2) 3 à 3,70 (massif, 4H, <math>-\text{SCH}_2-</math> céphalosporine et chaîne latérale) ;            3,87 (s, 3H, <math>-\text{OCH}_3</math>) ; 5,15 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,65 à 5,72            (massif, 2H, H en 7 et <math>\text{CH COOH}</math>) ; 6,77 (s, 1H, H du thiazole) ;            6,92 (AB, 2H, <math>-\text{CH=CH-}</math>) ; 7,20 (s, 3H, <math>-\text{NH}_3^+</math>) ; 9,58 (d, J = 9, 1H,  <math>-\text{CONH-}</math>).</p>
29		$-\text{CH}_3$	isomère syn, forme E	<p>1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945</p> <p>2) 1,90 (s, 3H, <math>-\text{CH}_3</math>) ; 3,44 (t, 2H, <math>-\text{N CH}_2-</math>) ; 3,60 (q, 2H, <math>-\text{CH}_2\text{NHCO-}</math>)            3,64 et 3,76 (2d, J = 18, 2H, <math>-\text{S CH}_2-</math>) ; 4,0 (s, 3H, <math>-\text{OCH}_3</math>) ;            5,16 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;            6,60 (s, 3H, <math>-\text{NH}_3^+</math>) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,96 (d, J = 16,            1H, <math>-\text{CH=CH S}</math>) ; 7,37 (d, J = 16, 1H, <math>=\text{CHS-}</math>) ; 7,86 (t, J = 5,  <math>-\text{NHCOCH}_3</math>) ; 9,50 (d, J = 9, 1H, <math>-\text{CONH-}</math>).</p>
30		$-\text{CH}_3$	isomère syn, forme E	<p>1) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945</p> <p>2) 2,57 (s, 3H, <math>-\text{CH}_3</math>) ; 3,65 et 3,95 (2d, J = 18, 2H, <math>-\text{SCH}_2-</math>) ; 3,86            (s, 3H, <math>-\text{OCH}_3</math>) ; 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,  <math>-\text{CH=CHS-}</math>) ; 7,36 (d, J = 16, 1H, <math>=\text{CHS-}</math>) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, <math>-\text{CONH-}</math>)</p>

Ex.	R	Stéréochimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm <sup>-1</sup> 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , J en Hz
31	R <sub>5</sub>	-CH <sub>3</sub> 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 <sub>3</sub> ) ; 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, 1H, -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 <sub>2</sub> de la pyridine) 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH).
32		-CH <sub>3</sub> syn, forme E	1) 3300, 1760, 1660, 1550, 1510, 1035, 940 2) 2,10 (s, 3H, CH <sub>3</sub> CONH-) ; 3,72 et 3,98 (AB, J = 17, 2H, -SCH <sub>2</sub> ) ; 3,86 (s, 3H, -NOCH <sub>3</sub> ) ; 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 <sub>2</sub> ) ; 7,19 (d, J = 19, 1H, -CH=CH-S-) ; 7,33 (d, J = 10, 1H, -CH=CH-S) ; 7,78 (d, J = 9, 1H, H en 5 sur pyridazine) ; 8,12 (s, 1H, CH <sub>3</sub> 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 <sub>2</sub> H).

Ex.	R	$R_5$	Stéréo-chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques $\text{cm}^{-1}$ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO $d_6$ , $\delta$ en ppm, J en Hz
33		-CH <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	<p>1) 3500, 2200, 1770, 1700, 1680, 1530, 1040, 940</p> <p>2) 1,22 (t, J = 7, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,65 et 3,80 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;      3,80 (q, J = 7, 2H, &gt;NCH<sub>2</sub>-) ; 3,86 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 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, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).</p>
34		-CH <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	<p>1) 3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950</p> <p>2) 1,48 (d, J = 7, 6H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 3,64 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;      3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 4,42 (mt, 1H, -CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 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, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,55      (s, 1H, =NNHCO- ou =N-N=Q-OH).</p>

Ex.	R	$R_5$	Stéréo-chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques $\text{cm}^{-1}$ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO $d_6$ , $\delta$ en ppm, J en Hz
35	$\text{CO}_2\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$	isomère syn, forme E	1) 3450, 3320, 2200, 1770, 1735, 1660, 1630, 1535, 1385, 1220, 1040, 945 2) 3,66 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2^-$ ) ; 3,85 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ ) ; 3,87 (s, 3H, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$ ) ; 3,90 (s, 3H, $>\text{NCH}_3$ 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, $-\overline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{S}-$ ) ; 7,20 (s large, 2H, $-\text{NH}_2$ ) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-\text{C}_7$ ).
36		$-\text{CH}_3$	isomère syn, forme E	1) 3500, 2300, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1045, 945 2) 3,58 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2^-$ ) ; 3,88 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$ ) ; 5,10 (s, 2H, $>\text{NCH}_2^-$ ) ; 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, $-\text{CH}=\text{CHS}-$ ) ; 7,05 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$ ) ; 7,20 (s, 3H, $-\text{NH}_3^+$ ) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$ ) ; 12,69 (s, 1H, $=\text{NNHCOCO}-$ ).

Ex.	R	R <sub>5</sub>	Stéréochimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm <sup>-1</sup> 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ en ppm, J en Hz
37		-CH <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	<p>1) 3600, 2200, 1770, 1680, 1585, 1535, 1040, 945</p> <p>2) 2,12 (s, 3H, -SCH<sub>3</sub>) ; 2,73 (t, J = 7, 2H, -CH<sub>2</sub>S-CH<sub>3</sub>) ; 3,64 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 4,0 (t, J = 7, 2H, &gt;NCH<sub>2</sub>-) ; 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, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,66 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,61 (s, 1H, &gt;NNHC0-) .</p>
38		-CH <sub>3</sub>	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, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,84 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>) ; 3,97 (d, J = 3, 2H, &gt;NCH<sub>2</sub>-) ; 4,58 (t, J = 3, 1H, -CH(OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 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, -NH<sub>3</sub><sup>+</sup>) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,64 (s, 1H, &gt;NNHC0-) .</p>

Ex.	R	R <sub>5</sub>	Stéréo-chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm <sup>-1</sup> 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , J en ppm, J en Hz
39		-CH <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	<p>1) 3320, 3200, 3100 à 2100, 1770, 1665, 1560, 1550, 1040, 945, 770, 750</p> <p>2) 3,72 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>- en 4); 3,86 (s, 3H, -NOCH<sub>3</sub>); 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<sub>2</sub> 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-)</p>
40		-CH <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	<p>Produit obtenu à l'état de formiate</p> <p>1) 3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930      2) 3,12 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>); 3,51 et 3,60 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-)      3,85 (s, 3H, CH<sub>3</sub>ON=); 4,12 (t, J = 6, 2H, &gt;NCH<sub>2</sub>-NH<sub>2</sub>) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,67 (dd, J = 4 et 9, 1H, H<sub>7</sub>) ; 6,44 (d, J = 8, 1H, -CH=CHS-) ; 6,73 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,2 (s large, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 8,18 (s, 1H, H du formiate) ; 9,55 (d, J = 9, 1H, -NHCO-)</p> <p>1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140 et 945</p> <p>2) 2,90 (s, 3H, -SO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3,20 (mt, 2H, -CH<sub>2</sub>NH-) ; 3,61 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 3,96 (s, 3H, -NOCH<sub>3</sub>) ; 3,96 (t, J = 5, 2H, &gt;N-CH<sub>2</sub>-) ; 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<sub>2</sub>) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>
41		-CH <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	

Ex.	R	$R_5$	Stéréochimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques $\text{cm}^{-1}$ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, CF <sub>3</sub> COOD, $\delta$ en ppm, J en Hz
42		-CH <sub>3</sub>	isomère anti, forme E	1) 3700, 2300, 1770, 1715, 1685, 1630, 1590, 1525, 1060, 1030 et 940 2) 3,86 (s large, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) ; 4,43 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> -) ; 5,18 (s large, 2H, >N-CH <sub>2</sub> -) ; 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 <sub>3</sub>	isomère syn, forme Z	1) 3700, 2200, 1770, 1715, 1680, 1590, 1530, 1045 2) 3,77 et 3,84 (2d, J = 18, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) ; 5,18 (s, 2H, >N-CH <sub>2</sub> -) ; 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 <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	1) 3430, 3200, 1775, 1735, 1680, 1620, 1535, 1385, 1050, 945 2) 3,65 (s, 6H, -CH(OCH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ) ; 4,21 (s, 3H, -COOCH <sub>3</sub> ) ; 4,29 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 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	$R_5$	Stéreo-chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques $\text{cm}^{-1}$ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO $d_6$ , $\delta$ en ppm, J en Hz	
45		$-\text{CH}_3$	isomère syn, forme E	1) 2820, 1775, 1630, 1530, 1490, 1450, 1370, 1040, 750, 700 2) 3,68 et 3,96 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$ ) ; 3,84 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ ) ; 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, $-\text{NH}_2-$ et $-\text{GH=CH}-$ ) ; 9,03 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$ ) ; 9,60 (s, 1H, H du thiadiazole)	
46		$-\text{CH}_3$	isomère syn, forme E	1) 3320, 3200, 3100, 2820, 2000, 1770, 1670, 1610, 1380, 1040, 940 2) 3,83 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ ) ; 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, $-\text{CH=CHS}-$ ) ; 7,02 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$ ) ; 7,18 (s large, 2H, $-\text{NH}_2$ thiazole) ; 7,48 (s large, 2H, $-\text{NH}_2$ thiadiazole) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$ )	
47		$-\text{CH}_3$	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, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 3,67 et 3,92 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$ ) ; 3,88 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$ ) ; 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, $-\text{CH=CHS}-$ ) ; 7,20 (s, 2H, $-\text{NH}_2$ ) ; 7,25 (d, J = 16, 1H, $=\text{CHS}-$ ) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$ )

Ex.	R	R <sub>5</sub>	Stéréo-chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm <sup>-1</sup> 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ en ppm, J en Hz
48		-CH <sub>3</sub>	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, -COOCH<sub>3</sub>) ; 3,62 et 3,79 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85 à 3,93 (mt, 5H, =NOCH<sub>3</sub> et &gt;NCH<sub>2</sub>-) ; 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 <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	<p>1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945</p> <p>2) 3,30 (m, 5H, -CH<sub>2</sub>NH- et &gt;NCH<sub>3</sub>-) ; 3,60 et 3,78 (2 d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85 (s large, 5H, =NOCH<sub>3</sub> et &gt;NCH<sub>2</sub>-) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H<sub>6</sub>) ; 5,74 (dd, J = 4 et 9, 1H, H<sub>7</sub>) ; 6,09 (t, J = 6, 1H, -NH-CH<sub>2</sub>-) ; 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	$R_5$	Stéréo-chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques $\text{cm}^{-1}$ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO $d_6$ , $\delta$ en ppm, J en Hz
50			-CH <sub>3</sub> 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-CH<sub>3</sub> de triazine) ; 3,66 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,87 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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, -NH<sub>2</sub>) ; 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 CH<sub>3</sub> de triazine) ; 3,66 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,98 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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, -NH<sub>2</sub>) ; 9,48 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>
51			-CH <sub>3</sub> isomère syn, forme E	<p>1) 3700, 2200, 1770, 1665, 1630, 1590, 1040, 945</p> <p>2) 1,25 (t, J = 7, 3H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) ; 3,71 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,80 à 3,90 (massif, 5H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> et -OCH<sub>3</sub>) ; 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, -NH<sub>2</sub>) ; 9,62 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>

Ex.	R	R <sub>5</sub>	Stéréochimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques cm <sup>-1</sup> 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, DMSO d <sub>6</sub> , δ en ppm, J en Hz
52		-CH <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	<p>1) 3400 à 2000, 3330, 1760, 1630, 1540, 1380, 1055, 750, 710, 695</p> <p>2) 3,68 et 3,94 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 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<sub>2</sub>) , 7,26 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,83 (m, 3H, protons p et m de -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) , 8,0 (d, J = 7, 2H, protons O. de -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 9,61 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>
53		-CH <sub>2</sub> CN	isomère syn, forme E	<p>1) 1770, 1680, 1620, 1530, 1380</p> <p>2) 3,66 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 4,02 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 5,0 (s, 2H, -OCH<sub>2</sub>-) ; 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-)</p>
54		-CH <sub>3</sub>	isomère syn, forme E	<p>Produit obtenu à l'état de formiate</p> <p>1) 3400, 3200, 2000, 1770, 1670, 1615, 1530, 1035</p> <p>2) 2,70 (s, 6H, -N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 2,75 (t, J = 7, 2H, -CH<sub>2</sub>N&lt;) ; 3,85 (s, 3H, =NOCH<sub>3</sub>) ; 3,95 (t, J = 7, 2H, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>) ; 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<sub>2</sub>) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-)</p>

Ex.	R	$R_5$	Stéréo-chimie	1) Spectre IR (KBr) bandes caractéristiques en $\text{cm}^{-1}$ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, $\text{CF}_3\text{COOD}$ , $\delta$ en ppm, J en Hz
55		$-\text{CH}_3$	isomère syn, forme E	1) 3400, 3280, 2000, 1775, 1710, 1680, 1610, 1380, 1035, 750, 685 2) 4,32 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 5,40 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,04 (d, J = 4, 1H, H en 7) ; 7,25 et 7,78 (2d, J = 16, 2H, -CH=CH-) ; 7,50 (s, 1H, H du thiazole)
56		$-\text{CH}_3$	mélange des iso- mères syn, E et syn, E et anti, E	1) 3700 à 3200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940 2) 3,89 (s, 2H, -SCH <sub>2</sub> -) ; 4,30 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 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		$-\text{CH}_3$	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 <sub>2</sub> -) ; 4,0 (s, 3H, -CH <sub>3</sub> ) ; 4,30 (s, 3H, =NOCH <sub>3</sub> ) ; 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 $\text{cm}^{-1}$ 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, $\text{CDCl}_3$ , $\delta$ en ppm, J en Hz
58		$-\text{CH}_3$	isomère syn, forme E	<p>1) 3300, 2940, 1770, 1675, 1530, 1380, 1040, 940, 730, 700</p> <p>2) 2,10 (s, 3H, <math>-\text{CH}_3</math>) ; 3,66 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, <math>-\text{SCH}_2-</math>) ; 3,86 (s, 3H, <math>=\text{NOCH}_3</math>) ; 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, <math>-\text{CH}=\text{CHS}-</math>) ; 7,14 (d, J = 16, 1H, <math>-\text{CH}=\text{CHS}-</math>) ; 7,20 (s, 2H, <math>-\text{NH}_2</math>) ; 7,94 (s, 1H, H du noyau oxazole) ; 9,72 (d, J = 9, 1H, <math>-\text{CONH}-</math>)</p>

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 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sont dissous dans 2 cm<sup>3</sup> de pyridine. La solution est refroidie à -15°C puis on ajoute 21 mg de chlorure <sup>de</sup> p.toluènesulfonyle. On agite pendant 5 minutes à -15°C puis 1 heure entre -15°C et 0°C. Le mélange réactionnel est versé dans 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On extrait par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lave la phase organique 2 fois par 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 0,1 N puis 2 fois par 50 cm<sup>3</sup> 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 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 (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

25 1,49 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,44 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,36 et 4,04 (2 d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H en o) ; 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH<sup>-</sup>) ; 5,81 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,42 (d, J = 7, 1H, -CH=CH-OSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 6,46 (d, J = 7, 1H, =CH-OSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 6,89 (s, 1H, -COOCH<sub>3</sub>) ; 7,77 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosyle).

forme E 40 mg :

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ) bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
 1,48 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ) ; 2,40 (s, 3H, - $\text{CH}_3$ ) ; 3,16 et 3,81 (2 d, J = 18, 2H,  
 5 - $\text{SCH}_2^-$ ) ; 4,46 (d, J = 4,5, 1H, H en o) ; 5,73 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 5,8 (dd,  
 J = 9 et 4,5, 1H, H en 7) ; 6,83 (d, J = 13, 1H, - $\text{CH=CH-OSO}_2^-$ ) ; 6,83 (s, 1H,  
 -COOCH<); 7,08 (d, J = 13, 1H, = $\text{CH-OSO}_2^-$ ) ; 7,73 (d, J = 9, 2H, H en ortho du  
 tosyle).

On agite à 20°C pendant 16 heures une solution de 4,06 g de  
 10 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosy-  
 loxy-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 cm<sup>3</sup>  
 d'acetonitrile 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 cm<sup>3</sup>, dilue par 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 100 cm<sup>3</sup> d'une  
 solution à 2 % de bicarbonate de sodium puis 2 fois 150 cm<sup>3</sup> d'eau saturée de  
 chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pres-  
 sion réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On recueille 3,5 g d'amino-7 benzhydryl-  
 20 oxycarbonyl-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.

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] /  
 (mélange des formes E et Z) dans 40 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de  
 sodium, 40 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N et 40 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle  
 30-50 (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 cm<sup>3</sup>.

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 benzhydryloxycarbonyl-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 ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3400, 1805, 1725, 1685, 1510, 1500, 1450, 1380, 1195 1180, 1060, 610.  
Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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, - $\text{CH}=\text{CHSO}_2-$ ) ; 6,65 (d, J = 7, 1H, =  $\text{CHSO}_2-$ ) ;  
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 ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3310, 1795, 1710, 1670, 1540, 1500, 1450, 1375, 1195, 1180 1075, 745, 700,  
615, 550.  
Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  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, - $\text{CH}=\text{CHSO}_2-$ ) ; 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 0,328 cm<sup>3</sup> de diméthylacétamide, on ajoute 0,144 cm<sup>3</sup> de trichlorure de phosphore et agite pendant 50 minutes à la même température. On reprend dans 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 80 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 80 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'un mélange cyclo-hexane - acétate d'éthyle 80-20 (en volumes) et chromatographié sur une colonne 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 cm<sup>3</sup> du mélange précédent ; une première fraction

de 50 cm<sup>3</sup> est éliminée ; la fraction suivante de 150 cm<sup>3</sup> est concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure), à 20°C. On recueille 0,42 g de benzhydryloxycarbonyl-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 crème.

R<sub>f</sub> = 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 benzhydryl-oxycarbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme Z) et 10 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique. On évapore à sec sous pression réduite (20 mm de mercure), à 20°C. On reprend le résidu dans 150 cm<sup>3</sup> d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et lave par 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est mise en contact de 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et acidifiée sous agitation par une solution d'acide chlorhydrique 1N (de manière à atteindre un pH voisin de 2). On décante, lave la phase acétate d'éthyle par 100 cm<sup>3</sup> 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 tritue le résidu dans 20 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique et obtient, après filtration et séchage, 90 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 Z) sous la forme d'une poudre de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 2700, 2200, 1775, 1715, 1670, 1520, 1375, 1190, 1180, 815, 760, 550.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz) :  
on observe en particulier les signaux suivants :  
6,12 (d, J = 7, -CH = CHSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) et 6,02 (d, J = 7, = CHSO<sub>2</sub><sup>-</sup>).  
b) En procédant comme précédemment en a), mais à partir de 0,78 g de la forme E du benzhydryloxycarbonyl-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 filtration sur gel de silice, 0,60 g de benzhydryloxycarbonyl-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.

R<sub>f</sub> = 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 benzhydryloxycarbonyl-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 5 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'une poudre de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques. ( $\text{cm}^{-1}$ )

3380, 2700, 2200, 1775, 1715, 1675, 1525, 1370, 1190, 1180, 815, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz) :

on observe les principaux signaux suivants :

10 2,43 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 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, -CH = CH OSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 7,17 (d, J = 9, = CHOSO<sub>2</sub><sup>-</sup>).

#### 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<sup>3</sup> de pyridine anhydre. La solution est refroidie à -10°C. On ajoute goutte à goutte 1,57 g de chlorure d'acéyle 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<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. La phase aqueuse est décantée et extraite par 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, deux fois 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique aqueux 1N et par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. Le résidu est redissous dans 200 cm<sup>3</sup> 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 25 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<sup>3</sup> de mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 90-10 (en volumes). On élue ensuite par 3 litres 30 d'un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 80-20 (en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. 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 35 meringue orangée. On dissout cette meringue dans un mélange de 75 cm<sup>3</sup> de cyclohexane et de 13 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La solution refroidie à 4°C laisse

déposer des cristaux qui sont essorés et lavés par 10 cm<sup>3</sup> de mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 90-10 (en volumes) puis par 10 cm<sup>3</sup> de cyclohexane et séchés sous pression réduite (10 mm de mercure) à 30°C. On obtient 2,3 g  
5 d'(acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryloxycarbonyl-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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) :  
3420, 1780, 1765, 1720, 1635, 1500, 1450, 1395, 1370, 1200, 605.  
Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz): 1,48 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-  
10 2,15 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>) ; 3,57 (AB, J = 17, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-) ; 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, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH-) ; 7,02 (d, J = 14, 1H, -CH = CH-O-) ; 7,64 (d, J = 14,  
1H, = CH-O-).

Les liqueurs-mères donnent 1,25 g de mélange du produit  
15 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, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
1,48 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-) ; 2,11 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>) ; 3,25 et 3,32 (AB, J = 17,  
2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 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, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH-) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octènes-2 et -3 (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 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) (obtenu comme décrit précédemment à l'exemple 5), 1,14 g d'acide p.toluènesulfonique monohydraté et 50 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile. On reprend le mélange dans 50 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium, extrait par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, sépare la phase organique et la lave par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> 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 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E), sous la forme d'une huile rouge brute.

5 R<sub>f</sub> = 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 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, (forme E) brut, dans 40 cm<sup>3</sup> de chlorure 10 de méthylène contenant 0,71 cm<sup>3</sup> de triéthylamine, on ajoute, en une seule fois, 0,63 cm<sup>3</sup> de chlorure de thiényl-2 acétyle. On agite 30 minutes à 0°C, dilue le mélange par 100 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, lave par 20 cm<sup>3</sup> d'eau, 20 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium, 20 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N et 40 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> du même mélange de solvants en recueillant des fractions de 30 cm<sup>3</sup>. 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 25 dilue par 2 cm<sup>3</sup> de cyclohexane et laisse cristalliser. Après filtration et séchage on obtient 0,59 g d'(acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryloxycarbonyl-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 (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
30 3400, 3340, 1780, 1760, 1715, 1680, 1630, 1505, 1370, 1195

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) :  
2,15 (s, 3H, -OCOCH<sub>3</sub>) ; 3,45 (s, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,85 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>CO-) ;  
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, (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>CH-) ; 6,95 à 7,05 (m, 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-3 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) dans 3 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique et 0,8 cm<sup>3</sup> d'anisole. On concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure), triture le résidu dans 20 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium, lavage par 2 fois 20 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique, acidification à pH = 2 par une solution d'acide chlorhydrique 1N et extraction par 3 fois 15 cm<sup>3</sup> 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-3 (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<sup>-1</sup>)  
3320, 1775, 1760, 1670, 1640, 1530, 1370, 1200, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) :  
2,18 (s, 3H, -COCH<sub>3</sub>) ; 3,65 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 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 thiophène) ; 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 tosyle dans 180 cm<sup>3</sup> de pyridine, on obtient 68 g de mélange constitué principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 Δ<sup>2</sup> 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, $\alpha$ -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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation, goutte à goutte, en 30 minutes, une solution de 3,66 g d'acide m.chloropérbenzofrique dans 30 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. On agite ensuite pendant 30 minutes à 0°C puis lave par 2 fois 250 cm<sup>3</sup> d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 3 fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, séche 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 cm<sup>3</sup>.

Les fractions 8 à 12 sont concentrées à sec sous pression réduite. On recueille 8,9 g de benzhydryloxycarbonyl-2(t.butoxycarbonyl D, $\alpha$ -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<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm, J en Hz) : forme E : 1,48 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,45 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,49 et 4,34 (2d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-); 4,93 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,37 (d, J = 8, >CHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) ; 25 5,97 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,72 (d, J = 12, 1H, -CH = CHSO<sub>2</sub>-); 6,91 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>); 8,38 (d, J = 8, 1H, -CONH-); 7,83 (d, J = 8, 2H, H en ortho du tosyle)

forme Z : 2,40 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,62 et 3,85 (2d, J = 19, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 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, -CH = CHSO<sub>2</sub>-); 6,64 (d, J = 6, 1H, = CHSO<sub>2</sub>-).

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 cm<sup>3</sup> de pyridine. On refroidit à -7°C et ajoute sous agitation 2,4 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'eau glacée, filtre, lave le précipité par 50 cm<sup>3</sup> d'eau puis on le dissout dans 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N et 2 fois 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. Les fractions 9 à 21 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 (mésyloxy-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.

15

Par cristallisation dans 15 cm<sup>3</sup> d'éther diéthylique on obtient 1,85 g d'un produit cristallisé jaune dont la structure correspond à celle de l'isomère E.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) :

3420, 1790, 1720, 1510, 1380, 1370, 1185, 1085, 770 J en Hz)

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, / : 1,47 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-) ;

25 3,04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub><sup>-</sup>) ; 3,48 et 3,57 (2d, J = 17,5, 2H, -S-CH<sub>2</sub>) ; 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<sub>2</sub>) ; 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 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane, 391 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 39,1 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de pyridine. A la solution, refroidie à -10°C, on ajoute goutte à goutte en 15 minutes 6,04 cm<sup>3</sup> 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. Le précipité est essoré, lavé 2 fois par 1 litre d'eau distillée, puis redissous dans 1050 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. La solution organique est lavée par 1 litre d'eau distillée et 2 fois par 200 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 40 minutes à 0°C puis lavé 2 fois par 200 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium et par 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après séchage/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 par ce mélange et recueille des fractions de 300 cm<sup>3</sup>. Les fractions 21 à 29 sont concentrées à sec, le résidu (13,2 g) est trituré avec 100 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle et le solide est essoré et recristallisé dans 50 cm<sup>3</sup> 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.

Rf = 0,38 ; chromatoplaque de gel de silice ; éluant : cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50 (en volumes)

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 1,48 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ) ; 2,15 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ) ; 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, >NH) ; 6,94 (s, 1H, -COOCH<sub>2</sub>) ; 7,30 (d,  $J = 13$ , 1H,  
 5 -CH=CH-OCO-) ; 7,60 (d,  $J = 13$ , 1H, -CH=CH-OCO-).

On élue ensuite dans les fractions 30 à 50 7,5 g de mélange des  
 (acétoxy-2 vinyl)-3 benzhydryloxycarbonyl-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,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 10 pour l'isomère Z on observe entre autres signaux :

2,14 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{COO}$ ) ; 3,41 et 4,30 (2 d,  $J = 21$ , 2H, -S(O)CH<sub>2</sub>) ; 6,95 (d,  
 $J = 10$ , 1H, -CH=CHOCO-) ; 7,58 (d,  $J = 10$ , 1H, -CH=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 benzhydryloxycarbonyl-2  
 [méthoxyimino-2 (tritylamo-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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène est refroidie à 3°C dans  
 20 un bain de glace. On y ajoute en 15 minutes une solution de 0,155 cm<sup>3</sup> de  
 triéthylamine dans 8 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'une solution  
 saturée de bicarbonate de sodium, puis deux fois avec 20 cm<sup>3</sup> d'une solution  
 25 saturée de chlorure de sodium, séché sur sulfate de magnésium, filtré et évap-  
 poré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C. Le résidu est  
 dissous dans 2 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, filtré en présence de noir décolorant,  
 dilué par 15 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle et filtré. Le précipité (0,550 g) est  
 principalement un mélange d'isomère syn, E du benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxy-  
 30 imino-2 (tritylamo-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,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm) - bandes caractéristiques :  
 3,37 et 3,49 (AB  $J = 19$  Hz, 2H, -S-CH<sub>2</sub> caphème) ; 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 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxiimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-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<sub>3</sub>, δ en ppm) : - bandes caractéristiques :

5 5,07 (s, 1H, H en 2) ; 5,32 (d, J = 4 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 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 et 3,14 g de chlorure de p.toluènesulfonyle dans 80 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane est refroidie à -10°C puis traitée par 2,1 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Cette solution est lavée successivement 2 fois par 150 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis par 200 cm<sup>3</sup> 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 d'éthyle et recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. 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 benzhydryloxycarbonyl-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 2/1). Ce produit est dissout dans 60 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec. Après 30 minutes à -10°C, le mélange réactionnel est filtré et le filtrat lavé par 150 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium et par 100 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup>. 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.

10 Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>) bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3340, 1790, 1720, 1375, 1190, 1175, 1070, 1050, 550

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)

a) isomère E

15 2,42 (s, 3H, CH<sub>3</sub>-) ; 2,77 et 3,45 (2d, J = 18, 2H, -SOCH<sub>2</sub>-) ; 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, 20 -CO<sub>2</sub>CH) ; 7,2 à 7,60 (aromatiques).

b) isomère Z

20 2,42 (s, 3H, -CH<sub>3</sub>) ; 3,02 et 3,75 (2d, J = 18, 2H, -SOCH<sub>2</sub>-) ; 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, -CO<sub>2</sub>CH) ; 7,2 à 7,60 (aromatiques).

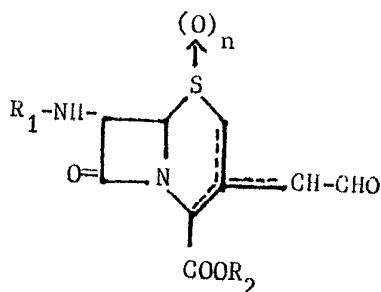
Une solution de 23,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthyl-amino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E), dans 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle est agitée pendant 90 minutes à 25°C avec 250 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique est décantée, lavée par 3 fois 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium et par 250 cm<sup>3</sup> 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.

30 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
2,99 (d, J = 9, 1H, >NH) ; 3,07 et 3,33 (2d, J = 18, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,50 (AB, J = 14, 2H, -CH<sub>2</sub>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, -CO<sub>2</sub>CH (C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 7,20 à 7,60 (massif, 25 H, aromatiques) ; 9,46 (s, 1H, -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 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide sec chauffée à 80°C sous azote, on ajoute 10,8 cm<sup>3</sup> de t.butoxy-bis-diméthyl-5 aminométhane. Après 5 minutes à 80°C, le mélange réactionnel est versé dans 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On ajoute 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, agite, décante la phase organique qui est lavée 3 fois par 250 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide sec, porte la solution à 80°C sous azote et maintient 5 minutes à cette température après addition de 6 cm<sup>3</sup> de t.butoxy-bis-diméthylamino-2 méthane. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et traité comme ci-dessus . 15 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).

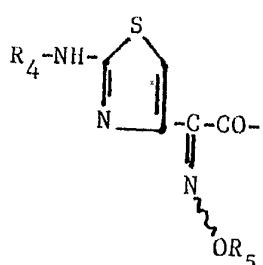
## REVENDEICATIONS

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 :

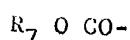


sous forme syn ou anti, [et dans laquelle  $R_4$  est un radical protecteur et  $R_5$  est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle ou cyanométhyle, ou un 10 groupement protecteur], un radical benzhydryle ou trityle, un radical acyle de formule générale :



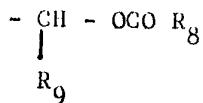
dans laquelle  $R_6$  est atome d'hydrogène ou un radical alcoyle [éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical phényle ou phenoxy] ou phényle,

15 un radical de formule générale :

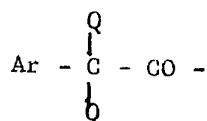


[[dans laquelle  $R_7$  est un radical alcoyle ramifié non substitué ou alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants [choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano, trialcoylsilyle, phényle et phényle substitué (par 20 un ou plusieurs radicaux alcoyloxy, nitro ou phényle)], vinyle, allyle ou quinolyle] 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

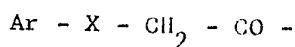
le symbole  $R_2$  représente un radical facilement éliminable par voie enzymatique de formule générale :



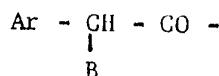
- [dans laquelle  $R_8$  représente un radical alcoyle ou le radical cyclohexyle et
- 5  $R_9$  représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle] ou un protecteur choisi parmi méthyle, t.butyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle, ou bien
- b) le symbole  $R_1$  représente un radical 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 :



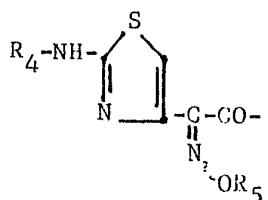
- dans laquelle X est l'oxygène ou le soufre et Ar est défini comme ci-dessus ou
- 20 X représente le soufre et Ar représente pyridyl-4, un radical acyle répondant à la formule générale :



- dans laquelle Ar est défini comme précédemment et B représente un radical amino protégé [par un groupement benzyloxycarbonyle, alcoyloxycarbonyle, cyclo-
- 25 pentyloxycarbonyle, cyclohexyloxycarbonyle, 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
- 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

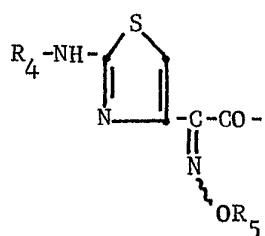
carboxy est protégé par un groupe benzhydryle, trichloro-2,2,2 éthyle, t.alcoyle (contenant 4 à 6 atomes de carbone) ou nitrobenzyle] ou bien R<sub>1</sub>NH est remplacé par un groupement imide cyclique d'un acide dicarboxylique et

- 5 le symbole R<sub>2</sub> 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 phtalimidométhyle, les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus étant (sauf mention 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.
- 10 15 2 - Un nouveau produit selon la revendication 1 caractérisé en ce que, n et R<sub>2</sub> étant définis comme dans la revendication 1, R<sub>1</sub> représente un radical de formule générale :



- (sous forme syn ou anti) dans laquelle R<sub>4</sub> est un radical t.butoxycarbonyle, 20 trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloracétyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzylloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle, formyle ou trifluoracétyle et R<sub>5</sub> 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<sub>1</sub> est un radical de formule générale :



Y

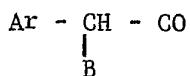
tel que défini dans la revendication 1 ou la revendication 2,  
un radical trityle, un radical de formule générale :



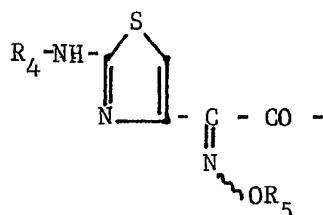
dans laquelle  $\text{R}_6$  est un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de  
5 carbone (éventuellement substitué par un radical phényle ou phénoxy)  
ou phényle, un radical de formule générale :



dans laquelle  $\text{R}_7$  est un radical alcoyle ramifié non substitué, et  
le symbole  $\text{R}_2$  est un radical protecteur tel que défini dans la reven-  
10 diction 1, ou bien  
b) le symbole  $\text{R}_1$  est un radical acyle de formule générale :



dans laquelle Ar représente un radical phényle et B représente un radical  
amino protégé et le symbole  $\text{R}_2$  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  $\text{R}_1$  est un radical de formule générale :



(dans laquelle  $\text{R}_5$  est un radical alcoyle ou vinyle, et  $\text{R}_4$  est trityle),  
un radical trityle, un radical de formule générale :



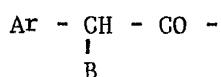
25 [dans laquelle  $\text{R}_6$  est défini comme dans la revendication 3], un radical  
de formule générale :



[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 10 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.

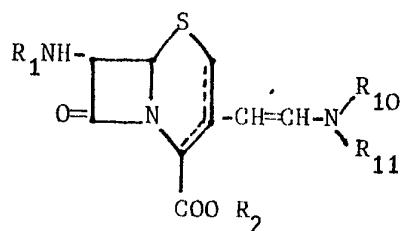
15 6 - Le benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (oxo-2 éthyl)-3 tritylamino-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.

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 thiazoly1-4)-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,
- 5 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
- 10 l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie 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
- 15 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

203 pages dont 1 page de garde

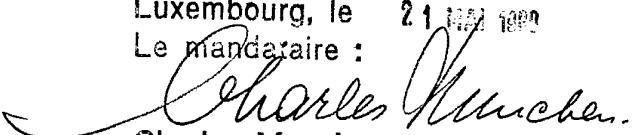
201 pages de description

6 pages de revendications

1 abrégé descriptif

Luxembourg, le 21 mai 1991

Le mandataire :

  
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, vinylique, 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.

