

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :
(A n'utiliser que pour les
commandes de reproduction).

2 482 597

A2

**DEMANDE
DE CERTIFICAT D'ADDITION**

(21)

N° 80 10703

Se référant : au brevet d'invention n° 79 13096 du 23 mai 1979.

(54) Nouveaux dérivés de vinyl-3 céphalosporines et leur préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). C 07 D 501/14 // A 61 K 31/545.

(22) Date de dépôt..... 13 mai 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

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

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

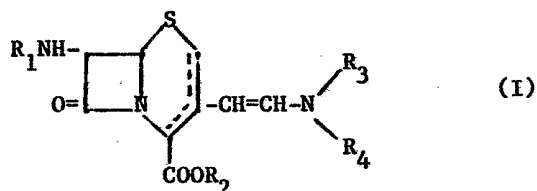
(72) Invention de : Daniel Farge, Pierre Le Roy, Claude Moutonnier et Jean-François Peyronnel.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire :

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

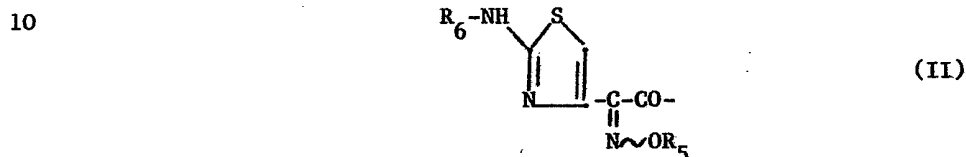
Dans le brevet principal ont été décrits de nouveaux dérivés de vinyl-3 céphalosporines de formule générale



et leur préparation.

- 5 Le produit de formule générale (I) se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 (selon la nomenclature des Chemical Abstracts), le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérisie cis ou trans, et

a) le symbole R_1 représente un radical de formule générale



- 15 dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle ou un groupement protecteur tel que trityle ou tétrahydropyranyle et R_6 est un radical protecteur choisi parmi t.butoxycarbonyl, trichloro-2,2,2 éthoxy-carbonyl, chloracétyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyl, p.nitrobenzyloxycarbonyl et p.méthoxybenzyloxy-carbonyl II ,
un radical benzhydride, trityle,
un radical acyle de formule générale



- 20 II dans laquelle R_7 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 II
un radical de formule générale

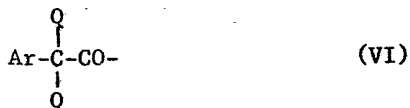


II dans laquelle R_8 est un radical alcoyle ramifié non substitué ou alcoyle ramifié ou droit portant 1 ou plusieurs substituants [choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux cyano, trialkoysilyle, phényle et phényle substitué (par 1 ou plusieurs radicaux alcoyloxy, 5 nitro ou phényle)], vinyle, allyle ou quinolye II ou bien un radical nitrophénylthio, ou bien $R_1\text{NH}$ est remplacé par un radical méthylène-imino dans lequel le radical méthylène est substitué par un groupement dialcoylamino ou aryle (lui-même éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy ou 10 nitro) et le symbole R_2 représente un radical facilement éliminable par voie enzymatique de formule générale



II dans laquelle R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle 15 et R_{10} représente un radical alcoyle ou le radical cyclohexyle II ou un radical méthoxyméthyle, 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 20 atomes de chlore ou de brome, un radical acyle de formule générale



II dans laquelle chaque Q est H ou méthyle et Ar représente un radical thiényl-2, thiényl-3, furyl-2, furyl-3, pyrrolyl-2, pyrrolyl-3 ou phényle [éventuellement substitué par des atomes d'halogène ou des radi- 25 caux hydroxy, alcoyle (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 II un radical acyle de formule générale



II 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 II un radical acyle répondant à la formule générale



5 II dans laquelle Ar est défini comme précédemment et B représente un radical amino protégé [par un groupement benzyloxycarbonyle, alcoyloxy-carbonyle, cyclopentyloxycarbonyle, cyclohexyloxycarbonyle, benzhydryl-oxycarbonyle, trityle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle], un radical sulfo, un radical hydroxy ou carboxy [éventuellement protégés par esté-
10 rification respectivement avec un acide alcanotique ou un alcool (con-tenant 1 à 6 atomes de carbone)] II , ou bien un radical amino-5 adipoyle II dans lequel le groupement amino est éventuellement 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
15 protégé par un groupe benzhydryle, trichloro-2,2,2 éthyle, t.alcoyle (contenant 4 à 6 atomes de carbone) ou nitrobenzyle II et le symbole R_2 représente un radical t.alcoyle contenant 4 à 6 atomes de carbone, t.alcényle contenant 6 ou 7 atomes de carbone, t.alcynyle contenant 6 ou 7 atomes de carbone, benzyle, méthoxybenzyle, nitrobenzyle, trichloro-2,
20 2,2 éthyle, benzhydryle, succinimidométhyle ou phtalimidométhyle et les symboles R_3 et R_4 , 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
25 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,

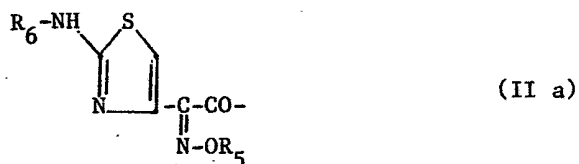
les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus (ou qui seront cités ci-après) étant (sauf mention spéciale) droits ou
30 ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone.

Les mélanges des isomères bicyclooctène-2 et -3 et/ou cis et trans entrent dans le cadre de l'invention décrite dans le brevet prin-cipal.

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

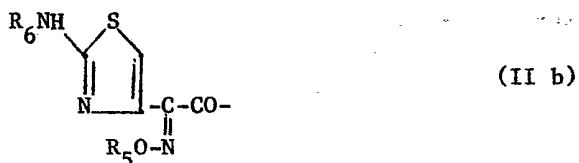
Par ailleurs, le groupement $-OR_5$ du radical de formule générale (II) peut se trouver dans l'une des positions syn ou anti et ces isomères et leurs mélanges entrent aussi dans le cadre de l'invention décrite dans le brevet principal.

La forme syn est représentée par la formule

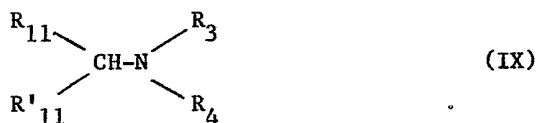


10

La forme anti est représentée par la formule



Selon le brevet principal, les produits de formule générale (I) pour lesquels R_3 et R_4 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



[dans laquelle R_3 et R_4 sont définis comme précédemment et R_{11} et R'_{11} , qui sont identiques ou différents, représentent soit des groupements de

20 formule générale



dans laquelle X_2 est un atome d'oxygène et R_{12} représente un radical alcoyle ou phényle,

soit représentent l'un un radical de formule générale (X) dans laquelle

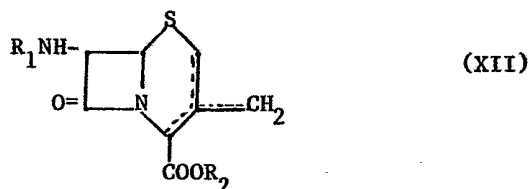
25 X_2 est oxygène ou soufre et l'autre un radical amino de formule générale

5



dans laquelle R_{13} et R_{14} sont définis comme R_3 et R_4 dans la formule générale (IX), soit encore représentent chacun un radical de formule générale (XI)]

5 sur un dérivé de céphalosporine de formule générale



dans laquelle, R_1 et R_2 étant définis comme précédemment, le dérivé se présentent sous forme méthyl-3 bicyclooctène-2 ou -3 ou méthylène-3 bicyclooctane.

10 Selon le brevet principal, les produits de formule générale (I) dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment et R_3 et R_4 , 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 (I) dans 15 laquelle R_3 et R_4 représentent des radicaux alcoyle, de préférence méthyle.

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

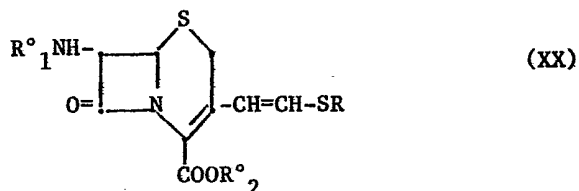


(dans laquelle R_3 et R_4 ont les définitions correspondantes) sur le 20 produit de formule générale (I) et l'on opère dans des conditions analogues à celles utilisées pour l'action d'un produit de formule générale (IX) sur un dérivé de formule générale (XII).

Les produits de formule générale (IX) peuvent être préparés selon les méthodes décrites par H. BREDERECK et coll., Chem. Ber. 101, 2541 (1968), Chem. Ber. 101, 3058 (1968) et Chem. Ber. 106, 3725 (1973).

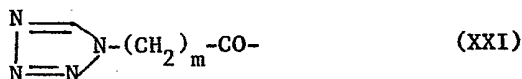
Les produits de formule générale (I) sont utiles comme inter-

médiales pour la préparation de thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale



dans laquelle

- 5 α) le symbole R représente un radical alcoyle, phényle, thiadiazol-1,3,4-yl-5 (éventuellement substitué par un radical alcoyle, hydroxyalcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, carboxyalcoyle, trifluorométhyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfonyl, amino, alcoyl-amino, dialcoylamino, acylamino ou carboxy), ou tétrazolyl-5 (éventuel-
 10 lement substitué en position -1 par un radical alcoyle, hydroxyalcoyle dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone, alcoyloxyalcoyle, carboxyalcoyle, sulfoalcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoyl-aminoalcoyle, sulfamoylaminoalcoyle ou phényle), le symbole R°₁ représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R₅ est hydrogène ou
 15 alcoyle et R₆ représente un atome d'hydrogène, et le symbole R°₂ représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (V), ou bien
 β) le symbole R représente un radical alcoyle ou phényle, le symbole R°₁ est défini comme R₁ précédemment en b) ou représente un radical azidoacétyle, cyanoacétyle ou un radical de formule générale (VI)
 20 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 carbamoyl] ou un radical (sydnone-3)-2 alcanoyl (dont la partie alcanoyl contient 1 à 3 atomes
 25 de carbone) ou un radical de formule générale



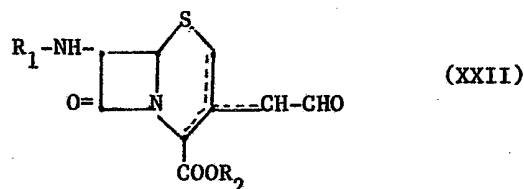
dans laquelle m est 0 à 2, et

le symbole R°₂ est défini comme R₂ précédemment en b) ou représente un atome d'hydrogène.

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

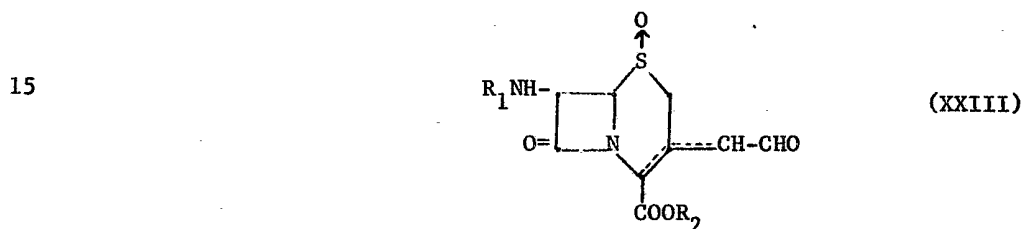
Les produits de formule générale (XX) peuvent être obtenus à partir des produits de formule générale (I) en opérant comme suit :

Les produits de formule générale



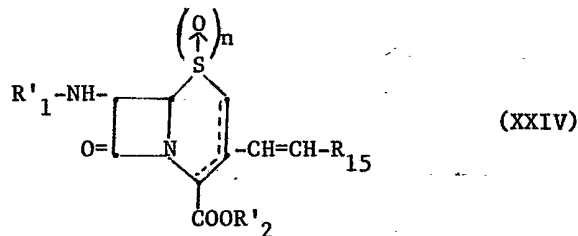
- 10 [dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment et qui se présentent sous forme bicyclooctène-2 ou -3 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane] sont préparés par hydrolyse en milieu acide de l'énamine de formule générale (I) ou du mélange de ses isomères.

Les produits de formule générale



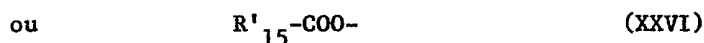
- dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme précédemment et qui se présentent sous forme bicyclooctène-2 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane peuvent être obtenus par oxydation des produits de formule générale (XXII) pour lesquels n est égal à 0 par application de la méthode décrite dans la
- 20 demande de brevet allemand DE 2 637 176.

Les produits de formule générale



[dans laquelle R'_1 est défini comme R_1 précédemment et R'_2 a la définition correspondante de R_2 ou représente l'hydrogène, ou R'_1 est un radical de formule générale (II) dans laquelle R_6 est l'hydrogène et R'_2 est défini comme R_2 en a) ou représente l'hydrogène, étant entendu que lorsque $n = 0$

5 le produit se présente sous forme bicyclocotène-2 ou -3 et lorsque $n = 1$ le produit se présente sous forme bicyclooctène-2, le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérisation E ou Z et le symbole R'_{15} représente un radical de formule générale



dans lesquelles R'_{15} représente un radical alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou phényle substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro]

peuvent être préparés par action d'une forme activée d'un acide $R'_{15}SO_3H$

15 ou $R'_{15}COOH$, du type

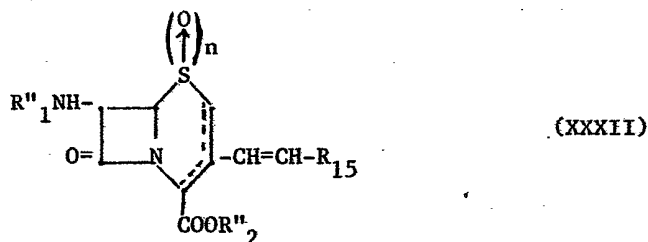


20 [dans ces formules R'_{15} est défini comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène] sur un produit de formule générale (XXII) ou (XXIII) ou sur un mélange de ses isomères, suivie éventuellement de la réduction du sulfoxyde obtenu et, le cas échéant, de l'élimination des groupements protecteurs de la fonction amine du radical de formule générale (II) et/

25 ou éventuellement de la fonction acide lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel les fonctions amine et/ou acide sont libres.

Il est également possible d'obtenir les produits de formule générale

9



II dans laquelle, R_{15} et n étant définis comme précédemment,

lorsque $n = 0$ le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 et

lorsque $n = 1$ le produit se présente sous forme bicyclooctène-2,

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

et R''_1 représente

a₁) un radical de formule générale (II) [dans laquelle R_6 est défini comme précédemment en a) ou représente un atome d'hydrogène], ou

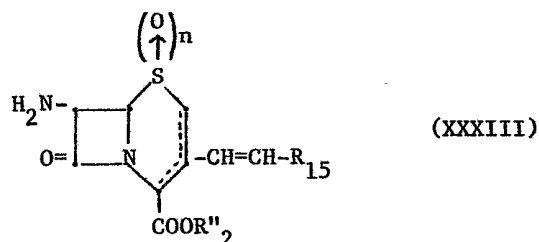
10 b₁) un radical azidoacétyle, cyanoacétyle ou un radical de formule générale (VI) dans laquelle Ar est phényle substitué [par des radicaux trifluorométhyle, cyano ou nitro dont au moins l'un est situé en méta ou en para] ou un radical de formule générale (VIII) dans laquelle Ar est défini comme précédemment et B est amino, azido, cyano ou carbamoyle ou un radical

15 (sydonone-3)-2 alcanoyle (dont la partie alcanoyle contient 1 à 3 atomes de carbone) ou un radical de formule générale (XXI)

et R''_2 prend les définitions de R_2 ou R^o_2 correspondantes II en opérant de la manière suivante :

On prépare une amino-7 céphalosporine de formule générale

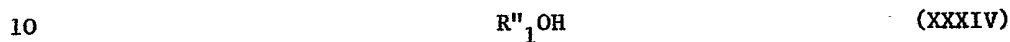
20



[dans laquelle R''_2 , R_{15} et n sont définis comme précédemment et la position de la double liaison ainsi que la configuration du substituant en -3 sont définis comme pour le produit de formule générale (XXIV)], par

élimination du radical R'_1 ou éventuellement élimination simultanée des radicaux R'_1 et R'_2 d'un produit de formule générale (XXIV) [dans laquelle R'_1 est défini comme R_1 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 des radicaux de formule générale (VI) ou (VII) tels que définis par R_1 en b) et R'_2 a les définitions correspondantes].

Les produits de formule générale (XXXII) sont alors préparés par action d'un acide

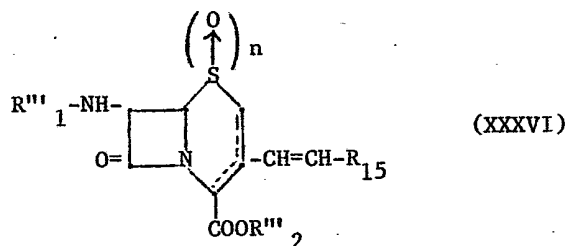


pour lequel R''_1 est défini comme ci-dessus ou par action d'un dérivé réactif de cet acide, sur l'amino-7 céphalosporine de formule générale (XXXIII) ou le cas échéant sur un mélange des isomères de ce produit, suivie éventuellement de la réduction de l'oxyde obtenu puis éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs.

Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XX) peuvent alors être préparées par action d'un thiol de formule générale



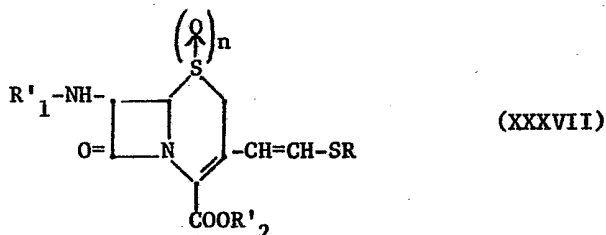
dans laquelle le radical R qui est défini comme précédemment en α) ou β) est éventuellement protégé, sur un dérivé de la céphalosporine (ou un mélange des isomères) de formule générale



[dans laquelle n et R_{15} étant définis comme précédemment, R'''_1 est défini comme R''_1 ou prend les significations données précédemment pour R_1 en b) et R_2 a la définition correspondant de R''_2 ou de R_2], suivie de la réduction du sulfoxyde obtenu (lorsque $n = 1$), puis éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs.

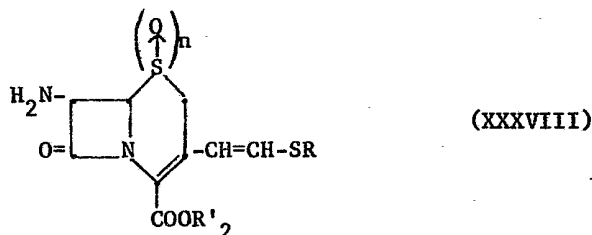
Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XX) peuvent également être obtenues de la manière suivante :

On fait agir un thiol de formule générale (XXXV) sur un produit ou un mélange d'isomères du produit de formule générale (XXIV) [tel que défini pour la préparation de l' amino-7 céphalosporine de formule générale (XXXIII)] pour préparer un produit de formule générale



dans laquelle, n étant défini comme précédemment, R'1 et R'2 sont définis comme précédemment pour la préparation du produit de formule générale (XXXIII) et R prend les définitions correspondantes.

On prépare un produit de formule générale



dans laquelle R, R'2 et n sont définis comme ci-dessus, par élimination du radical R'1 d'un produit de formule générale (XXXVII) tel que défini précédemment ou éventuellement élimination simultanée des radicaux protecteurs R'1 et R'2 de ce produit.

On prépare alors la thiovinyl-3 céphalosporine de formule générale (XX) dans laquelle R, R°1 et R°2 sont définis comme précédemment, par acylation d'une amino-7 céphalosporine de formule générale (XXXVIII) au moyen d'un acide de formule générale



[dans laquelle R°1, qui est défini comme précédemment, est éventuellement protégé s'il comporte des radicaux pouvant interférer avec la réaction], ou d'un dérivé réactif de cet acide, dans les conditions décrites précé-

demment pour la préparation des produits de formule générale (XII), puis on réduit l'oxyde obtenu (lorsque $n = 1$) et élimine les radicaux protecteurs.

Les produits de formules générales (XXIV), (XXXII), (XXXIII), 5 (XXXVI), (XXXVII) ou (XXXVIII) 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), (XX), 10 (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXXII), (XXXIII), (XXXVI) et (XXXVIII) peuvent être séparés par chromatographie ou par cristallisation.

Les produits de formule générale (XX) définis en α) présentent des propriétés antibactériennes particulièrement intéressantes.

Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (XX) 15 tels que définis en β) sont décrits, pour leur propriétés antibactériennes ou à titre d'intermédiaires pour la préparation de substances antibiotiques, dans le brevet US 4 065 620.

La présente addition concerne de nouveaux dérivés de vinyl-3 céphalosporines de formule générale (I) et leur préparation.

Selon la présente addition les produits de formule générale 20 (I) (qui présentent la même stéréoisomérisation que les produits du brevet principal), sont définis comme suit :

- le symbole R_1 représente un radical de formule générale (II) dans laquelle

25 - R_5 est un radical vinyle ou cyanométhyle ou un groupement protecteur tel que méthoxy-2 propyl-2 et R_6 est défini comme dans le brevet principal ou représente un radical formyle ou trifluoroacétyle, ou bien

- R_5 est défini comme dans le brevet principal et R_6 est un radical formyle ou trifluoroacétyle,

30 - le symbole R_2 est défini comme dans le brevet principal en a).

- les symboles R_3 et R_4 sont définis comme dans le brevet principal.

De même que pour les produits du brevet principal, les mélanges d'isomères des produits définis ci-dessus entrent dans le cadre de la présente addition.

Il est entendu que les radicaux et portions alcoyle qui entrent dans la définition ci-dessus ou les définitions ci-après sont (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

- 5 1/ Selon la présente addition, les produits de formule générale (I) définis ci-dessus, à l'exception pour R_3 et R_4 de représenter des radicaux alcoyle substitués par hydroxy, amino ou alcoylamino, peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale (IX) éventuellement préparé in situ sur un dérivé de céphalosporine de formule
10 générale (XII) dans laquelle R_1 et R_2 sont définis selon la présente addition.

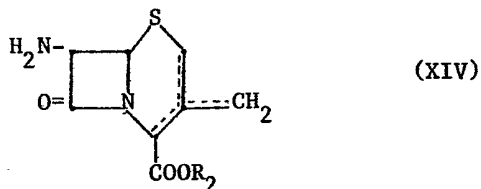
On opère générale dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'hexaméthylphosphorotriamide, l'acétonitrile, le diméthylacétamide ou dans un mélange de solvants (diméthylformamide-
15 tétrahydrofuranne, diméthylformamide-diméthylacétamide, diméthylformamide-éther ou diméthylformamide-dioxanne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

Lorsque l'on choisit un produit de formule générale (IX) dans laquelle le radical (XI) est différent de $-NR_3R_4$, il est préférable de
20 choisir un tel produit de manière que l'amine $HN R_{13}R_{14}$ soit plus volatile que $HN R_3R_4$.

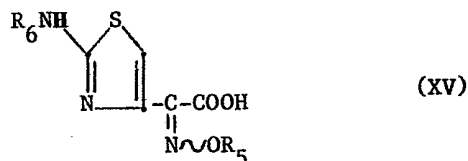
2/ Selon la présente invention, les produits de formule générale (I) dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme dans la présente addition et R_3 et R_4 , qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux
25 alcoyle substitués par hydroxy, amino ou alcoylamino peuvent être obtenus par transamination à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R_3 et R_4 représentent des radicaux alcoyle, de préférence méthyle.

La réaction s'effectue par action d'une amine de formule générale (XIII) sur le produit de formule générale (I) et l'on opère dans
30 des conditions analogues à celles décrites précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (IX) sur un dérivé de formule générale (XII).

Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (XII) dans laquelle R_1 est défini selon la présente addition peuvent être préparés à partir des produits de formule générale



- 5 [dans laquelle, R_2 étant défini comme précédemment, la position de la double liaison est définie comme pour le produit de formule générale (XII)] par action d'un acide de formule générale

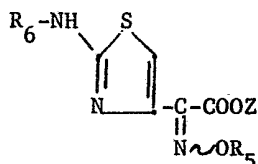


[dans laquelle R_5 et R_6 sont définis comme dans la présente addition à 10 l'exception pour R_5 de représenter l'atome d'hydrogène] ou d'un dérivé réactif de cet acide suivie le cas échéant de l'élimination du radical protecteur de l'oxime. Il est entendu que l'acide de formule générale (XV) sous forme syn, anti ou leurs mélanges, conduit respectivement aux produits de formule générale (XII) de forme syn, anti ou à leurs mélanges.

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

Lorsque l'on utilise un dérivé réactif de l'acide de formule générale (XV), il est possible de mettre en oeuvre l'anhydride, un 30 anhydride mixte ou un ester réactif de formule générale

15



(XVI)

II dans laquelle, R_5 et R_6 étant définis comme ci-dessus, Z représente un radical succinimido, benzotriazolyl-1, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phthalimido II ou bien un halogénure d'acide, par exemple le chlorure d'acide.

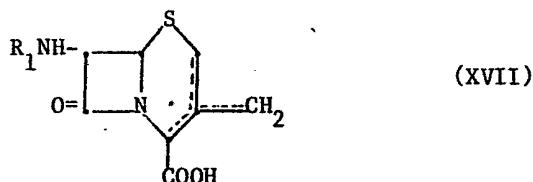
Lorsque l'on met en oeuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un halogénure d'acide (qui peuvent être préparés in situ), on effectue la condensation dans un solvant organique inerte tel qu'un éther (par exemple tétrahydrofuranne ou dioxanne), un solvant chloré (par exemple chloroforme ou chlorure de 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 diméthylamino-
pyridine, la N-méthylmorpholine ou une trialkcoylamine (par exemple triéthylamine)] ou dans un milieu hydroorganique en présence d'un agent alcalin de condensation tel que le bicarbonate de sodium, et l'on opère à une température comprise entre -40 et $+40^\circ\text{C}$.

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

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

Généralement on fait réagir un sel alcalin ou un sel d'amine tertiaire d'un produit de formule générale

16



Dans laquelle R_1 est défini selon l'addition, la position de la double liaison est définie comme pour les produits de formule générale (XII) et le cas échéant la fonction amine du radical R_1 est protégée] sur une halogénure de formule générale



dans laquelle R_9 et R_{10} 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.

10 La préparation des produits de formules générales (XIV) et (XIX) a été décrite dans le brevet principal.

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

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

Les acides de formule générale (XV), 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.

20 La protection peut notamment s'effectuer par le groupement méthoxy-2 propyl-2 qui peut être éliminé par application de la méthode décrite dans le brevet belge 875 379.

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

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

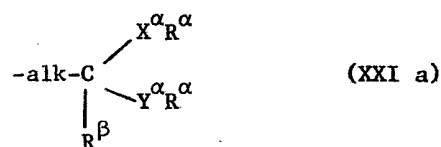
- 1) alcoyle, L-amino-2 carboxy-2 éthyle ou phényle
- 2) pyridyl-2, pyridyl-3 ou pyridyl-4 éventuellement N-oxydés,
- 3) pyrimidinyl-2, pyridazinyl-3 substitué en position -6 (par un radical alcoyle, méthoxy, amino ou acylamino) et éventuellement N-oxydé ou tétrazolo[4,5-b]pyridazinyl-6
- 4) dioxo-5,6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

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

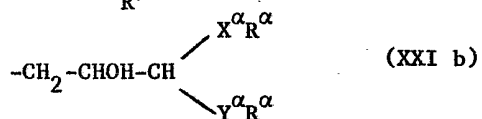
b) par un radical allyle, dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3 propyl-2, formyl-2 hydroxy-2 éthyle, formyloxy-3 hydroxy-2 propyle, bis-formyloxy-2,3 propyle ou bis-formyloxy-1,3 propyl-2,

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

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



ou





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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e) un radical de formule générale (XXI a) pour lequel R^{β} est un atome d'hydrogène, ou un radical de formule générale (XXI b), le symbole R°_1 représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R_5 est hydrogène ou alcoyle, vinyle ou cyanométhyle et R_6 10 représente un atome d'hydrogène, et le symbole R°_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical de formule générale (V).

Les produits de formule générale (XX) peuvent être obtenus à partir des produits de formule générale (I) en opérant comme suit :

Les produits de formule générale (XXII) dans laquelle R_1 et 15 R_2 sont définis selon la présente addition sont préparés par hydrolyse de l'énamine de formule générale (I) selon l'invention ou du mélange de ses isomères.

De préférence on hydrolyse une énamine de formule générale (I) dans laquelle R_3 et R_4 représentent un radical méthyle.

20 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 25 par une base minérale (bicarbonate 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 30 nécessaire que le solvant soit miscible à la phase aqueuse acide. Le contact est alors réalisé par agitation vive.

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

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

Les produits de formule générale (XXIII) dans laquelle R_1 et R_2 sont définis comme dans la présente addition peuvent être obtenus par oxydation des produits de formule générale (XXII) par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand DE 2 637 176.

- 5 Les produits de formule générale (XXIV) [dans laquelle R'_1 est défini comme R_1 dans la présente addition ou représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R_6 est un atome d'hydrogène et R'_2 est défini comme R_2 ou représente un atome d'hydrogène étant entendu que lorsque $n = 0$ le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 et lorsque $n = 1$ le produit se présente sous forme bicyclooctène-2, le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisométrie E ou Z et le symbole R_{15} représente un radical de formule générale



- 15 ou $R''_{15} - COO - \quad (XXVI a)$

dans lesquelles R'_{15} représente un radical alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou un radical phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro et R''_{15} est défini comme R_{15} ou représente un radical acylméthyle, acyl-2 éthyle, acyl-2 propyle, alcoyloxycarbonylméthyle, alcoyloxycarbonyl-2 éthyle ou alcoyloxycarbonyl-2 propyle], peuvent être préparés par action d'une forme activée d'un acide $R'_{15}SO_3H$ ou $R''_{15}COOH$, du type



5 [dans ces formules R'_{15} et R''_{15} sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène] sur un produit de formule générale (XXII) ou (XXIII) ou sur un mélange de ses isomères, suivie éventuellement de la réduction du sulfoxyde obtenu et, le cas échéant, de l'élimination des groupements protecteurs de la fonction amine du radical de formule générale (II) 10 et/ou éventuellement de la fonction acide lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXIV) pour lequel les fonctions amine et/ou acide sont libres.

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 que 15 l'oxime soit protégé. La protection et l'élimination s'effectuent selon les méthodes décrites précédemment.

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 éventuel- 20 lement 2 d'entre eux forment un cycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés (par exemple en présence de triéthylamine ou de NN-diméthylaniline), dans un solvant organique chloré (par exemple chlorure de méthylène), dans un ester (acétate d'éthyle par exemple), dans un éther (par exemple dioxane, tétrahydrofurane), dans un amide (par exemple diméthylacétamide, diméthylformamide), dans l'acétonitrile ou le N-méthylpyrrolidone, ou directement dans un solvant basique comme la pyridine, ou bien on opère en milieu hydroorganique en présence d'un agent alcalin de condensation (bicarbonate alcalin, soude ou potasse par exemple) à une température comprise entre entre -78°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

30

Eventuellement la réaction est mise en oeuvre sous azote.

Il n'est pas absolument nécessaire d'avoir purifié l'intermédiaire de formules générales (XXII) ou (XXIII) pour mettre en oeuvre cette réaction.

La réduction du S-oxyde peut être effectuée dans les conditions 5 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 fonction acide peut être effectuée simultanément ou successivement.

A titre d'exemple :

1/

10 L'élimination des groupements protecteurs d'amines s'effectue
- lorsqu'il s'agit d'un radical t. butoxycarbonyle, trityle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle ou formyle : par traitement en milieu acide. De préférence on utilise l'acide trifluoroacétique 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 15 dans l'acétone à 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, diméthylsulfonate ou de paratoluènesulfonate, dont on peut libérer la fonction amine 20 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 éthoxycarbonyle 25 ou p.nitrobenzyloxycarbonyle : par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique)

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

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

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

2/

L'élimination des groupements protecteurs du radical carboxy s'effectue

- lorsqu'il s'agit d'un groupement t.butyle, p.méthoxybenzyle ou benzyhydride : 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 benzyhydride, 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).

I-/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XX) dans laquelle R ne contient pas de substituant de formule générale (XXI c) peuvent être préparés par action d'un thiol de formule générale (XXXV) (ou d'un de ses sels alcalins ou alcalino-terreux) dans laquelle R, qui est défini comme précédemment à l'exception de contenir un substituant de formule générale (XXI c), est éventuellement protégés, sur un dérivé de la céphalosporine (ou un mélange des isomères) de formule générale (XXIV) dans laquelle R'_1 , R'_2 , R_{15} et n sont définis comme dans la présente addition, suivie de la réduction du sulfoxyde obtenu (lorsque $n = 1$), puis éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XX) dans laquelle R contient un radical formyle ou acylalcoyle, on met en oeuvre un thiol de formule générale (XXXV) dans laquelle R est protégé à l'état d'acétal (tel que défini par les formules générales (XXI a) et (XXI b)).

Il est entendu que, lorsque le radical R du produit de formule générale (XXXV) est susceptible d'interférer avec la réaction, il est préférable de protéger ce groupement, par toute méthode connue en soi et qui n'altère pas le reste de la molécule.

S'il s'agit d'un groupement amino ou alcoylamino, la protection s'effectue par un radical tel que R_6 défini précédemment.

S'il s'agit d'un groupement carboxy la protection s'effectue par des radicaux méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle.

5 S'il s'agit de groupements hydroxy la protection s'effectue par des radicaux trityle, tétrahydropyrannyle, méthoxy-2 propyl-2, ou bien, lorsqu'il s'agit des radicaux dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2, à l'état d'acétal cyclique sous forme de radicaux diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxannyl-5.

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

15 Il est également entendu que, lorsque le radical R'_1 représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène, il est préférable de protéger l'oxime dans les conditions décrites précédemment.

La réaction des produits de formules générales (XXXV) et (XXIV) s'effectue généralement en présence d'une base telle qu'une pyridine ou une base organique tertiaire de formule générale (XXXI). On utilise par 20 exemple la diisopropyléthylamine ou la diéthylphénylamine.

Lorsque l'on utilise un sel du thiol de formule générale (XXXV) il n'est pas nécessaire d'opérer en présence d'une base organique telle que définie ci-dessus.

On opère avantageusement dans un solvant organique tel que le 25 diméthylformamide, le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile ou un mélange des solvants cités ci-dessus.

Il est également possible d'opérer en présence de bicarbonate 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 30 reflux du mélange réactionnel, la température choisie étant variable selon le thiol employé. De même, selon le thiol employé, 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 (XXIV), on met en oeuvre un tel produit pour lequel R'_2 est autre que l'hydrogène.

La réduction de l'oxyde et l'élimination des groupements protecteurs d'amine, d'acide ou de l'oxime s'effectuent selon les méthodes décrites précédemment.

L'élimination des radicaux protecteurs de groupements hydroxy s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour les radicaux protecteurs de l'oxime, c'est-à-dire :

- 10 - par acidolyse par exemple par l'acide trifluoroacétique, l'acide formique aqueux ou non ou l'acide paratoluènesulfonique lorsqu'il s'agit du radical trityle, tétrahydropyrannyle, diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxannyle. [Lorsque l'on utilise l'acide formique aqueux ou non, la libération des radicaux hydroxy protégés peut conduire au
- 15 moins partiellement aux esters formiques correspondants, qui peuvent être séparés le cas échéant par chromatographie],
- selon la méthode décrite dans le brevet belge 875 379 lorsqu'il s'agit du radical méthoxy-2 propyl-2.

- 20 (XXI b) (lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XX) dans laquelle R contient un radical formyle ou acylalcoyle) s'effectue
- en présence d'un acide sulfonique (acide méthanesulfonique ou acide p. tolènesulfonique par exemple) dans un solvant organique (acétonitrile ou acétone par exemple), éventuellement en présence d'eau et éventuellement
- 25 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
- 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 pré-
- 30 fférence 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.

Les thiols de formule générale (XXXV) 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),
- lorsque R est un radical oxyde-1 pyridyl-3 : selon la méthode décrite par B. BLANK et coll., J. Med. Chem. 17, 1065 (1974),
- 5 - 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),
- 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,
- 10 - lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par amino et éventuellement N-oxydé : selon la méthode décrite dans le brevet belge 579 291,
- lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par acylamino et éventuellement N-oxydé : par application des méthodes décrites par
- 15 M. KUMAGAI et M. BANDO, Nippon Kagaku Zasshi, 84 995 (1963) et par T. HORIE et T. UEDA, Chem. Pharm. Bull., 11, 114 (1963),
- lorsque R est un radical tétrazolo [4,5-b] pyridazinyl-6 : selon la méthode décrite dans le brevet belge 804 251,
- lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4
- 20 yl-3 substitué en position -4 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par un radical R^Y choisi parmi :
 - 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-
 - 25 oxycarbonyle 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,
 - 30 alcoylsulfonyle, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (éventuellement substitué), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido, dialcoyluréido],
 - d) un radical de formule générale (XXI a) ou (XXI b),
 - e) un radical hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyimino-
 - 35 alcoyle :

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



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

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

La thiosemicarbazide de formule générale (XXXV a) peut être
préparée selon l'une des méthodes décrites par K.A. JANSSEN et coll.,
Acta Chim. Scand., 22, 1 (1968), ou par application de la méthode
décrite par Y. KAZAROV et J.Y. POTOVSKII Doklady Acad. Nauk. SSSR 134,
15824 (1966), étant entendu que, lorsque R^Y contient un radical amino,
ce dernier est protégé.

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

- Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1
par un radical alcoyle, allyle ou alcoyloxyalcoyle,
par un radical alcoyle (1 à 4 atomes de carbone) lui-même substitué
comme défini ci-dessus en a) (à l'exception d'un radical thiazoli-
25 dityl-2),
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) ;

30- 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.

35 Japan, 75, 1149 (1955), à partir d'une dialcoyloxyalcoyl-4 thiosemi-
carbazide.

- 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 (XXI a) ou (XXI b),
- 5 par application de la méthode décrite par M. KANADKA, J. Pharm. Soc. Japan, 75, 1149 (1955).
- Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 ou un radical alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 ou triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1
- 10 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 le radical mercapto a été préalablement protégé (par exemple selon
- 15 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
- 20 ou triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1 par aminoalcoyle ou alcoylaminoalcoyle :
- par libération de la fonction amine du produit correspondant, protégé par exemple par un groupement t.butoxycarbonyle.
- Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4
- 25 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 :
- à partir du produit correspondant substitué par un radical t.butoxycarbonylaminoalcoyle, par analogie avec la méthode décrite dans le brevet belge 847 237.
- 30 - 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 :
- 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 :
- 35 selon la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTIDINE, C.R. Acad. Sci., Ser C, 267, 25, 1726 (1968).

- Lorsque R est un radical triazol-1,2,3 yl-5 :
selon la méthode décrite dans la demande de brevet français 2 215 942.
 - Lorsque R est un radical triazol-1,3,4 yl-5 :
selon la méthode décrite par M. KANAOKA, J. Pharm. Soc. Jap.
- 5 75, 1149 (1955)
- lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 éventuellement substitué par alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino, dialcoylamino ou acylamino : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 830 821,
- 10 - lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par hydroxyalcoyle, 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
- 15 demande de brevet allemand 1 953 861,
- lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical trifluorométhyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 162 575,
 - lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un
- 20 radical carboxy : selon la méthode décrite dans la demande de brevet japonais 77 48666,
- lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical acylaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet japonais 76 80857,
- 25 - 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
- 30 allemand 2 806 226 ou selon Chem. Ber. 90, 184 (1957),
- Lorsque R est un radical oxadiazol-1,3,4 yl-5 tel que décrit dans la définition de la formule générale (XX) 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 :
- 35 par application de la méthode décrite précédemment par C. BRADSHER, J. Org. Chem. 32, 2079 (1967).

- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 éventuellement substitué en position -1 par alcoyle, hydroxyalcoyle ou phényle : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 830 821.

5 - 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.

10 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.

15 - 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).

20 - 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.

25- 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.

30 - 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.

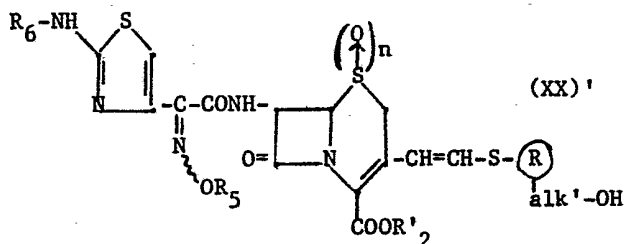
35 - Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical carboxyalcoylaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 715 597.

- 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).

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

II/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XX) 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 alcoyl-oxycarbonyl-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 et R°_1 et R°_2 ont les définitions correspondantes, qui sont des dérivés fonctionnels du produit de formule générale (XX) dans laquelle R est un radical - $\text{(R)}-\text{alk}'-\text{OH}$ choisi parmi dioxo-5,6 hydroxyalcoyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3, hydroxyalcoyl-1 triazol-1,3 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 hydroxyalcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5 et R°_1 et R°_2 sont définis comme ci-dessus, peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :



5. réduction du sulfoxyde obtenu et élimination des radicaux protecteurs.

10 (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 trialkoylamine (triéthylamine) ou d'un agent alcalin de condensation (par exemple bicarbonate de sodium) puis, le cas échéant, réduction du S-oxyde obtenu
15 et élimination des groupements protecteurs selon les méthodes décrites précédemment.

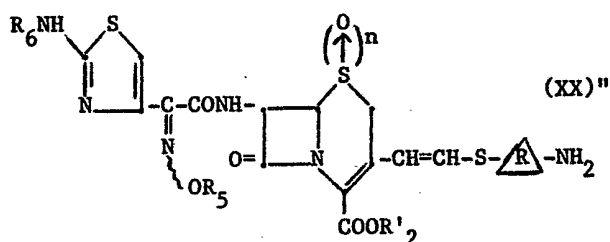
L'obtention du carbamate s'effectue par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. On opère notamment par action d'isocyanate de chlorosulfonyle ou de trichloracétyle dans un solvant organique, inerte, par exemple le tétrahydrofuranne ou l'acétonitrile, à une température comprise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

III/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XX) 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 alcoyl-oxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1, par un radical alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par un groupement sulfoamino, alcoylsulfonfylamino, sulfamoylamino, acylamino (dont la partie acyle est éventuellement substituée par hydroxy, amino, alcoyl-

amino ou dialcoylamino), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido 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

5 représente un radical tétrazolyl-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°_1 et R°_2 ont les définitions correspondantes qui sont tous des dérivés fonctionnels de l'amine qui leur correspond, peuvent être

10 obtenus à partir d'un produit de formule générale :



dans laquelle R_5 , R_6 , R'_2 et n sont définis comme précédemment, et $-R-NH_2$ représente un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxy-carbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1, par un radical

15 aminoalcoyle dont la partie alcoyle contient 2 à 4 atomes de carbone, ou un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical amino ou aminoalcoyle, ou un radical oxadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical aminoalcoyle, ou un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par

20 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.

25 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 (XX)" 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

30 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 (XX) dans laquelle le radical R contient un substituant alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (substitué ou non), alcoyloxycarbonylamino ou dialcoyluréido, la réaction est effectuée avantageusement par action, respectivement, du dérivé chlorosulfonyle, du chlorure d'acide, de chloroformiate ou du chlorure de dialcoylcarbamoyle correspondant dans les conditions décrites précédemment pour la réaction du chlorure de l'acide de formule générale (XV) sur l'amino-7 céphalosporine de formule générale (XIV).

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

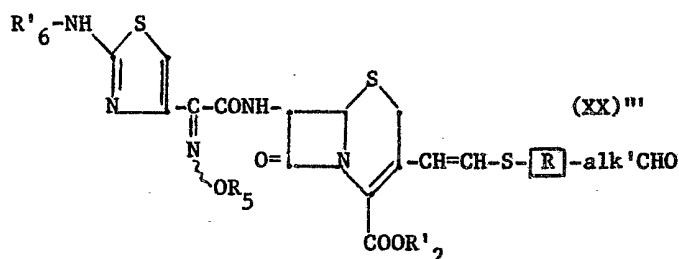
Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XX) pour lequel R contient un radical acylamino (substitué ou non), il est également possible de faire agir l'acide correspondant, dans les conditions opératoires décrites précédemment pour l'emploi de l'acide
20 de formule générale (XV).

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

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

IV/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XX)
30 dans laquelle R représente un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, ou bien triazol-1,3,4 yl-5 ou alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitués en position -1, par un radical thiazolidinyl-2 alcoyle, par un radical de formule générale (XXI c) ou par un radical hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyimino-

alcoyle dont la partie iminoalcoyle contient 1 à 5 atomes de carbone ou bien représente un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1, par un radical hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyiminoalcoyle dont la partie iminoalcoyle contient 1 à 5 atomes de carbone et R'_1 et R'_2 ont les
 5 définitions correspondantes, qui sont des dérivés d'addition du produit de formule générale (XX) dans laquelle R est l'un des hétérocycles cités ci-dessus substitué par un radical formylalcoyle (ou sa forme hydrate), peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :



10 dans laquelle R_5 et R'_2 sont définis comme précédemment R'_6 est défini comme R_6 ou représente un atome d'hydrogène et -[R]-alk'CHO représente un radical dioxo-5,6 formylalcoyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3, formylalcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5, alcoyloxycarbonyl-2 formylalcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5 ou formylalcoyl-1 tétrazolyl-5, par
 15 addition respectivement de cystéamine, d'un alcool, d'hydroxylamine ou d'une alcoyloxyamine selon les méthodes connues pour former des dérivés d'addition de fonctions carbonylées, puis s'il y a lieu élimination des radicaux protecteurs.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant organique
 20 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 générale (XX)''' dans laquelle R'_6 et R'_2 sont autres que l'hydrogène,
 25 on utilise avantageusement des solvants tels que le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, les alcools, les cétones. Lorsque l'on met en oeuvre un produit de formule générale (XX)''' dans laquelle R'_6 et R'_2 sont des atomes 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 (XX) pour lequel le radical R contient un substituant de formule générale (XXI c), on opère en milieu acide.

V/ Les thiovinyl-3 céphalosporines de formule générale (XX) dans laquelle R'_2 représente un radical de formule générale (V) dans laquelle R_9 et R_{10} sont définis comme précédemment, peuvent aussi être obtenus par estérification d'un produit de formule générale (XX) dans laquelle R'_2 représente un atome d'hydrogène et dont la fonction amine a été préalablement protégée, par toute méthode connue en soi pour
10 préparer 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 (XII) dans lesquelles R_2 est un radical de formule générale (V).

15 Les produits de formules générales (XXIV), (XXXVII) ou (XXXVIII), 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), (XX),
20 (XXII), (XXIII), (XXIV), (XXXVII) ou (XXXVIII), peuvent être séparés par chromatographie ou par cristallisation.

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

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

30 In vitro, ils se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,5 et 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (Staphylococcus aureus Smith), à une concentration comprise entre 1 et 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur des souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline G (Staphylococcus aureus MB 9), à une

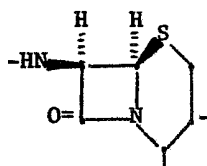
concentration comprise entre 0,001 et 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Escherichia coli* souche Monod et à une concentration comprise entre 0,06 et 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur
 25 *Klebsiella pneumoniae*. De plus certains se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,01 et 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Proteus morganii* et à une concentration comprise entre 0,1 et 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Enterobacter aerogenes*.

In vivo, ils se sont montrés actifs sur les
 30 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 (XX) est comprise entre 1,5 g/kg et des doses supérieures à 2,5 g/kg par voie sous-cutanée chez la souris.

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

15 Dans ces exemples les produits sont cités 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

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

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

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

- 15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 2,90 (s, 6H, -N(CH₃)₂) ; 4,25 (dd, J = 2 et 6, 1H, -O-C=C^{H}) ;
 4,73 (dd, J = 2 et 14, 1H, -O-C=C^{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, -CH=CH-) ; 6,88 (s, 1H, -COOCH₃) ; 7,10 (dd, J = 6 et 14, 1H, =NOCH=)

- 20 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn est préparé par condensation de l'acide (trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétique, isomère syn (4,6 g) sur l'ester benzhydryle du 7-ADCA (3,8 g) en présence de N,N'-dicyclo-hexylcarbodiimide (2,3 g) et 0,05 g de diméthylamino-4 pyridine dans 40 cm³ de chlorure de méthylène entre 5°C et 20°C pendant 4 heures. Après chromatographie sur gel de silice (200 g) avec du chlorure de méthylène on obtient 5 g du produit attendu sous la forme de meringue jaune.

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

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

2,12 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,22 et 3,49 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-$) ;
 4,25 (dd, J = 2 et 6, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$) ; 4,76 (dd, J = 2 et 14, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$) ;
 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,92 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
 5 6,83 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,93 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$) ; 7,0 (s, 1H,
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$)

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

EXEMPLE DE REFERENCE 1 -

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

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

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

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

25 3,26 et 3,58 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 3,53 et 3,69 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-$) ; 4,28 (dd, J = 2 et 6, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$) ; 4,78 (dd, J = 2 et 17, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}^{\text{H}}$) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,0 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,8 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,90 (s, 1H, $-\text{COOCH}_2-$) ;
 7,08 (dd, J = 6 et 17, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 9,55 (s, 1H, $-\text{CHO}$)

A une solution refroidie à -15°C de 2,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyl-oxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, dans 30 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute 0,65 g de
 5 chlorure de p.toluènesulfonyle puis, goutte à goutte en 10 minutes, une solution de 0,44 cm³ de triéthylamine dans 5 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 30 minutes à -15°C et laisse remonter à $+20^{\circ}\text{C}$ en 1 heure, on dilue le mélange par 50 cm³ de chlorure de méthylène, lave par 3 fois 50 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate
 10 de sodium, 3 fois 50 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 30°C .

Le résidu est repris dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 50 cm³ d'oxyde de diisopropyle, agite pendant 10 minutes, filtre et après séchage recueille 1,6 g de poudre beige constituée
 15 principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octènes-2 et -3, mélange des formes E et Z.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
 1790, 1725, 1690, 1640, 1525, 1495, 1450, 1195, 1180, 1075, 1005,
 20 950, 755, 705

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 2,45 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,40 et 3,55 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ;
 4,27 (dd, J = 2 et 6, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ; 4,77 (dd, J = 2 et 16, 1H, $-\text{O}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ; 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,94 (dd, J = 4 et 9, 1H,
 25 H en 7) ; 6,81 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,91 (s, 1H, $-\text{COOCH}_3$) ;
 7,07 (dd, J = 6 et 16, 1H, $-\text{CH}=\text{CH}_2$) ; 7,74 (d, J = 8, 2H, H du groupe sulfonyl)

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
 30 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octènes-2 et -3, isomère syn, mélange des formes E et Z dans 5 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte, en 10 minutes, une solution de 0,33 g d'acide m.chloroperbenzoïque à 85 % dans 7 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à -10°C , dilue par 30 cm³ de
 35 chlorure de méthylène, lave par 2 fois 50 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à

sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de 20 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 1 cm, hauteur : 10 cm). On élue par 500 cm³ de chlorure de méthylène, 1 litre d'un mélange chlorure de méthylène-
 5 acétate d'éthyle 97-3 (vol.) et 1,5 litre d'un mélange 95-5 (vol.) en recueillant des fractions de 25 cm³. Les fractions 14 à 24 sont évaporées à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On recueille 0,45 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5

10 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

Spectre infra-rouge (KBr) , bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 1800, 1725, 1690, 1635, 1520, 1495, 1450, 1195, 1180, 1070, 1050,
 1000, 945, 740, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 15 2,45 (s, 3H, -CH₃) ; 3,19 et 3,77 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ;
 4,27 (dd, J = 2 et 6, 1H, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ | \\ \text{O}-\text{C}=\text{H} \end{smallmatrix}$) ; 4,62 (d, J = 4, 1H, H en 6) ;
 4,76 (dd, J = 2 et 13, 1H, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ | \\ \text{O}-\text{C}=\text{H} \end{smallmatrix}$) ; 6,20 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ;
 6,80 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,90 (s, 1H, -COOCH₃) ; 6,92 et 7,10 (2d, J = 12, 2H, -CH=CH-) ; 7,05 (dd, J = 6 et 13, 1H, =NOCH=) ; 7,73 (d,
 20 J = 8, 2H, H en ortho du groupe -OSO₂-)

On chauffe à 60°C, pendant 4 heures, un mélange de 0,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 5 cm³ de diméthylformamide,
 25 0,1 g de mercapto-5 méthyl-1 tétrazole et 0,15 cm³ de N,N-diisopropyl-éthylamine. On reprend dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 50 cm³ d'eau, 50 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, 50 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à
 30 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.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 25 cm³.

Les fractions 18 à 42 sont concentrées à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On recueille ainsi 0,15 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] 5 octène-2, isomère syn, forme E, dont les caractéristiques sont les suivantes :

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

3340, 2940, 2860, 1800, 1730, 1690, 1640, 1575, 1525, 1500, 1450, 1215, 1045, 1005, 950, 765, 760

10 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 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, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ; 4,76 (dd, J = 2 et 14, 1H, $\text{H}-\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ;
 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, $-\text{OCH}=\text{C}-$) ; 7,10 (s, 1H, $-\text{CNH}-$) ;
 7,58 (d, J = 15, 1H, $-\text{CH}=\text{CHS}-$)

On traite à -10°C, pendant 20 minutes, une solution de 3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 31,7 cm³ de chlorure de méthylène et 1,22 cm³ de diméthylacétamide par 0,554 cm³ de trichlorure de phosphore. On verse le mélange dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 250 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 250 cm³ d'eau et 250 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C. On fixe le produit sur 10 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) et chromatographie sur une colonne de 30 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne : 1,5 cm). On élue par 250 cm³ d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (vol.), 250 cm³ d'un mélange 70-30 (vol.) et 250 cm³ d'un mélange 60-40 (vol.) en recueillant des fractions de 60 cm³. On concentre à sec les fractions 5 à 10 sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C et recueille 1,92 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue de 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 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 [(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 15 cm³ d'acide formique et 7 cm³ d'eau. On filtre et concentre à sec sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa) à 30°C. On reprend l'huile restante dans 100 cm³ d'éthanol, chasse le solvant sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) à 20°C et répète cette opération une seconde fois. On reprend dans 100 cm³ d'éthanol, chauffe à reflux en agitant, laisse refroidir et 10 filtre. Après séchage on recueille 0,72 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 vinyloxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
15 3340, 1770, 1680, 1620, 1530 et 1380.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
3,64 et 3,89 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,0 (s, 3H, -CH₃) ; 4,22 (dd, J = 2 et 6, 1H, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{C}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$) ; 4,65 (dd, J = 2 et 14, 1H, $\begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagup \\ \text{O} \end{smallmatrix} \text{C}=\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \diagdown \end{smallmatrix}$) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 20 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,96 (dd, J = 6 et 14, 1H, -OCH=CH₂) ; 7,13 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,83 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

EXEMPLE DE REFERENCE 2 -

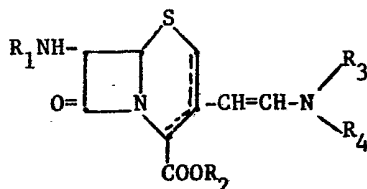
En opérant de manière analogue, on prépare 1'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 cyanométhoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1 tétrazolyl-5)thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une poudre jaune dont les caractéristiques sont les suivantes ;

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
1770, 1680, 1620, 1530, 1380.

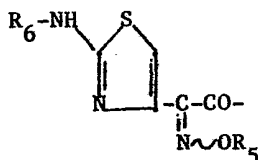
Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
3,66 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,02 (s, 3H, -CH₃) ; 5,0 (s, 2H, -OCH₂-) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,80 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,89 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,99 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,82 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

REVENDECATIONS

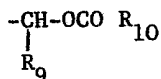
1 - Un nouveau dérivé de vinyl-3 céphalosporine caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale



qui se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 et dans laquelle le substituant en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z et le symbole R_1 représente un radical de formule générale



de forme syn ou anti, [dans laquelle R_5 est un radical vinyle, cyano-méthyle ou méthoxy-2 propyl-2 et R_6 est un radical protecteur choisi parmi t.butoxycarbonyl, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl, chloracétyle, trichloroacétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyl, p.nitro-benzyloxycarbonyl ou p.méthoxybenzyloxycarbonyl, formyle ou trifluoroacétyle, ou bien R_5 est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, ou un groupement protecteur choisi parmi trityle ou tétrahydropyrannyle, et R_6 est un radical protecteur choisi parmi formyle ou trifluoroacétyle], le symbole R_2 représente un radical facilement éliminable par voie enzymatique de formule générale



II dans laquelle R_9 représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et R_{10} représente un radical alcoyle ou le radical cyclohexyle III, ou R_2 représente un radical méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle, et les symboles R_3 et R_4 , qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle (éventuellement substitués

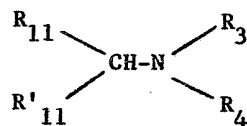
par un radical hydroxy, alcoyloxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino) ou phényle ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et

5 éventuellement substitué par un radical alcoyle, les portions ou radicaux alcoyle cités ci-dessus étant (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contenant 1 à 4 atomes de carbone, ainsi que les mélanges de leurs isomères.

2 - Procédé de préparation d'un produit selon la revendication

10 1 [pour lequel R_1 et R_2 sont définis selon la revendication 1 et R_3 et R_4 , qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle (éventuellement substitués par un radical alcoyloxy 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

15 un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle, caractérisé en ce que l'on fait agir un produit de formule générale



[dans laquelle R_3 et R_4 sont définis comme ci-dessus et R_{11} et R'_{11} , qui

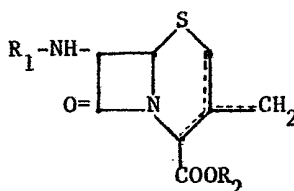
20 sont identiques ou différents, soit représentent des groupements de formule générale



dans laquelle X_2 est l'oxygène et R_{12} est un radical alcoyle ou phényle, soit représentent chacun un radical amino de formule générale

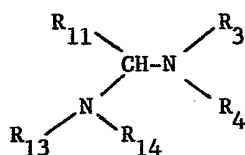


dans laquelle R_{13} et R_{14} sont définis comme R_3 et R_4 , soit encore représentent l'un un radical $-X_2R_{12}$ dans lequel X_2 est l'oxygène ou le soufre et l'autre un radical $-NR_{13}R_{14}$] sur un dérivé de la céphalosporine de formule générale



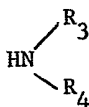
qui se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 ou méthylène-3 bicyclooctane et dans laquelle R_1 et R_2 sont définis selon la revendication 1 puis sépare éventuellement le produit obtenu en ses isomères.

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on fait agir un produit de formule générale



dans laquelle le radical $-NR_{13}R_{14}$ est le reste d'une amine plus volatile que HNR_3R_4 .

4 - Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1 [pour lequel R_1 et R_2 sont définis selon la revendication 1 et R_3 et R_4 , qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle substitués par hydroxy, amino ou alcoylamino], caractérisé en ce que l'on effectue la transénamination d'un produit selon la revendication 1 [pour lequel, R_1 et R_2 étant définis selon la revendication 1, R_3 et R_4 représentent des radicaux alcoyle], par action d'une amine de formule générale



dans laquelle R_3 et R_4 , qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle substitués par hydroxy, amino ou alcoylamino, puis on sépare éventuellement le produit obtenu en ses isomères.