RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 469 415**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A2

DEMANDE DE CERTIFICAT D'ADDITION

(21) **N° 79 27687**

Se référant : au brevet d'invention 79 13095 du 23 mai 1979.

(54) **Nouvelles thiovinyl-3 céphalosporines, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.**

(51) Classification internationale (Int. Cl. ³). C 07 D 501/24; A 61 K 31/545.

(22) Date de dépôt..... 9 novembre 1979.
(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 21 du 22-5-1981.

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

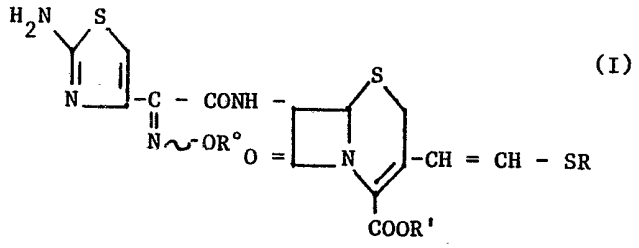
(72) Invention de : Daniel Farge, Pierre Le Roy, Claude Moutonnier et Jean-François Peyronel.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Rhône-Poulenc Industries, brevets pharma,
22, av. Montaigne, 75360 Paris Cedex 08.

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

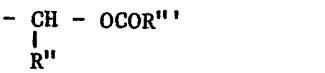
Dans le brevet principal ont été décrites de nouvelles thio-vinyl-3 céphalosporines de formule générale



(I)

leurs sels, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.

Dans la formule générale (I), le symbole R représente un radical alcoyle, phényle, thiadiazol-1,3,4 yl-5 (non substitué ou substitué par un radical alcoyle, hydroxyalcoyle, aminoalcoyle, alcoylaminoalcoyle, dialcoylaminoalcoyle, carboxyalcoyle, trifluorométhyle, alcoyloxy, alcoylthio, alcoylsulfonyle, amino, alcoylamino, dialcoylamino, acylamino ou carboxy), ou tétrazolyl-5 (non substitué ou 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, dialcoylaminoalcoyle, sulfamoylaminoalcoyle ou phényle) ; le symbole R° représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et le symbole R' représente un atome d'hydrogène, ou un radical facilement éliminable par voie enzymatique de formule générale



(II)

dans laquelle R" représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et R"' représente un radical alcoyle ou le radical cyclohexyle, étant 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.

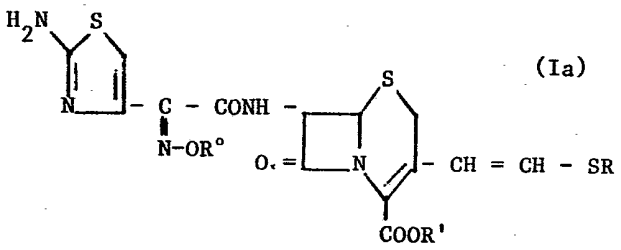
Il est également entendu que le substituant en position (-3) des produits de formule générale (I) peut se présenter sous forme cis ou trans ou d'un mélange des formes cis et trans.

Dans ce qui suit la stéréoisomérie trans sera désignée par E

et la stéréoisomérie cis sera désignée par Z.

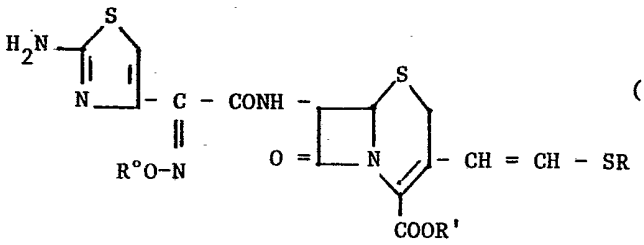
Par ailleurs, il est entendu que le groupement OR° peut se trouver dans l'une des positions syn ou anti et que ces isomères et leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

La forme syn peut être représentée par la formule



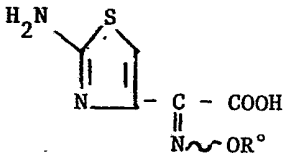
(Ia)

La forme anti peut être représentée par la formule



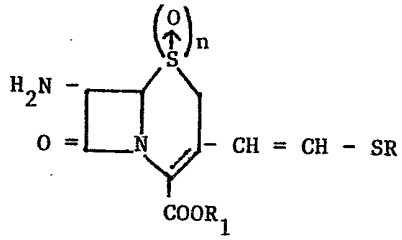
(Ib)

Selon le brevet principal, les produits de formule générale (I) peuvent être préparés par action d'un acide de formule générale



(III)

dans laquelle R° est défini comme précédemment, et dont la fonction amine est préalablement protégée (ainsi que l'oxime lorsque R° représente l'hydrogène), ou d'un dérivé réactif de cet acide sur une amino-7 céphalosporine de formule générale



(IV)

dans laquelle R est défini comme précédemment, R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical de formule générale (II) ou un radical protecteur facilement éliminable, par exemple méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle, p.méthoxybenzyle, et n représente 0 ou 1, suivie de la réduction du sulfoxyde obtenu lorsque n = 1, puis de l'élimination des radicaux protecteurs.

Il est entendu que l'acide de formule générale (III) sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, conduit respectivement aux produits de formule générale (I) de forme syn ou anti ou leurs mélanges.

A/ Lorsque l'on utilise l'acide de formule générale (III), la protection du groupement amino s'effectue par toute méthode connue en soi pour le blocage d'une fonction amine sans toucher au reste de la molécule. Il est nécessaire d'utiliser un groupement facilement éliminable tel que le groupement t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloracétyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle ou p.méthoxybenzyloxycarbonyle.

Lorsque R^o représente un atome d'hydrogène, la protection de l'oxime peut être effectuée par toute méthode connue et qui n'altère pas le reste de la molécule. On utilise notamment les groupements trityle ou tétrahydropyrannyle, qui sont éliminables par acidolyse par exemple par l'acide trifluoracétique, l'acide formique aqueux ou non ou l'acide paratoluènesulfonique. L'élimination s'effectue indifféremment avant, simultanément ou après les autres radicaux protecteurs.

Généralement on effectue la condensation du produit de formule générale (III), dont la fonction acide est libre et dont la fonction amine a été préalablement protégée, sur l'amino-7 céphalosporine de formule générale (IV) dans laquelle, R et n étant définis comme précédemment, R_1 représente un radical de formule générale (II) ou un radical protecteur facilement éliminable tel que méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle, en opérant dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène ou le chloroforme, en présence d'un agent de condensation 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, puis réduit l'oxyde obtenu lorsque l'on a utilisé une amino-7 céphalosporine de formule générale (IV) dans laquelle n = 1, et élimine les groupements protecteurs de la fonction amine et le cas échéant de la fonction acide.

Il est entendu que, lorsque dans la formule générale (IV) le radical R contient un groupement susceptible d'interférer avec la réaction désirée (amino ou carboxy), 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, la protection et l'élimination s'effectuent par l'une des méthodes décrites précédemment pour le radical amino de l'acide de formule générale (III).

S'il s'agit du groupement carboxy, la protection et l'élimination s'effectuent par l'une des méthodes décrites précédemment pour le radical carboxy de l'amino-7 céphalosporine de formule générale (IV).

Il est également entendu que lorsque dans la formule générale (IV) le radical R contient un groupement hydroxy ou sulfo, il est préférable de mettre en oeuvre un produit dans la formule duquel n = 0.

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

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

Selon la nature des groupements protecteurs, l'élimination peut être effectuée en une seule étape ou en deux étapes, selon les méthodes usuelles.

A titre d'exemple :

1/ Lorsque le groupement protecteur de la fonction amine est un radical t.butoxycarbonyle, trityle ou p.méthoxybenzyloxycarbonyle, selon la nature du groupement protecteur de la fonction acide, l'élimination s'effectue :

- en une seule étape par traitement en milieu acide lorsque R_1 est un groupement t.butyle, p.méthoxybenzyle ou benzhydryle. De

préférence on utilise l'acide trifluoroacétique en opérant à une température comprise entre 0 et 20°C (et, dans le cas du radical benzhydryle, en présence d'anisole) ou l'acide formique anhydre ou aqueux, ou bien, lorsque R_1 est t.butyle, l'acide paratoluènesulfonique. Dans ces conditions le produit de formule générale (I) est obtenu sous forme de trifluoroacétate, de solvate avec l'acide formique ou de paratoluènesulfonate, dont on peut libérer 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.

- en une seule étape par traitement en milieu acide dilué, lorsque R_1 est le groupement méthoxyméthyle.

- par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique) puis élimination du radical protecteur de la fonction amine par traitement en milieu acide comme précédemment, lorsque R_1 représente le radical p.nitrobenzyle.

2/ Lorsque le groupement protecteur de la fonction amine est un radical p.nitrobenzyloxycarbonyle ou trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, selon la nature du groupement protecteur R_1 l'élimination s'effectue :

- par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique) suivie du traitement en milieu acide,de préférence par l'acide trifluoroacétique, l'acide formique anhydre ou aqueux ou l'acide paratoluènesulfonique lorsque le groupement protecteur R_1 est t.butyle, p.méthoxybenzyle ou benzhydryle, ou suivie du traitement en milieu acide dilué lorsque R_1 est un radical méthoxyméthyle.

- en une seule étape par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique) lorsque le groupement protecteur R_1 est un radical p.nitrobenzyle.

3/ Lorsque la fonction amine est protégée par un radical chloroacétyle ou trichloracétyle, selon la nature du groupement protecteur R_1 l'élimination s'effectue :

- selon la méthode décrite dans le brevet français publié sous le n° 2 243 199, lorsque le groupement protecteur R_1 est un radical t.butyle, p.méthoxybenzyle ou benzhydryle (lorsque R_1 représente le radical benzhydryle le traitement par l'acide trifluoroacétique

s'effectue de préférence en présence d'anisole).

- par traitement en milieu acide dilué suivi du traitement décrit dans le brevet français publié sous le n° 2 243 199, lorsque le groupement R_1 est un radical méthoxyméthyle.

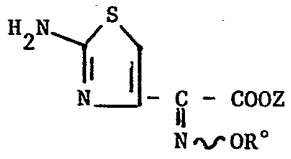
- selon la méthode décrite dans le brevet français publié sous le n° 2 243 199, lorsque le groupement protecteur R_1 est un radical p.nitrobenzyle.

4/ Lorsque la fonction amine est protégée par un radical benzyle, dibenzyle ou benzyloxycarbonyle, selon la nature du groupement protecteur R_1 l'élimination s'effectue :

- par hydrogénation catalytique suivie du traitement en milieu acide (par exemple par l'acide trifluoracétique) lorsque le groupement protecteur R_1 est un radical t.butyle, p.méthoxybenzyle ou benzhydryle, ou suivie du traitement en milieu acide dilué lorsque R_1 est un radical méthoxyméthyle. (Il est également possible d'inverser les étapes d'hydrogénation catalytique et de traitement acide).

- en une seule étape par hydrogénation catalytique, ou en deux étapes par traitement par le zinc dans l'acide acétique puis hydrogénation catalytique lorsque le groupement protecteur R_1 est un radical p.nitrobenzyle.

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



(VI)

dans laquelle R° est défini comme ci-dessus et Z représente un radical succinimido, benzotriazolyl-1, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido, et dont la fonction amine a été préalablement protégée (par exemple par un groupement protecteur tel que ceux cités précédemment en A/). Il est également possible de mettre en oeuvre un halogénure d'acide, par exemple le chlorure d'acide en faisant réagir le chlorhydrate du chlorure de l'acide de formule

générale (III) sur l'amino-7 céphalosporine de formule générale (IV).

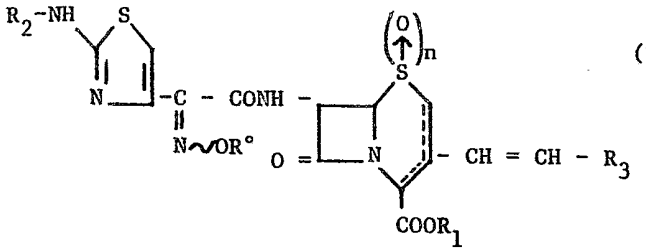
Lorsque l'on met en oeuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un halogénure d'acide (qui peuvent être préparés in situ), on effectue la condensation dans un solvant organique inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne ou dioxanne par exemple), un solvant chloré (chloroforme ou chlorure de méthylène par exemple), un amide (diméthylformamide ou diméthylacétamide par exemple) ou une cétone (acétone par exemple), 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 N-méthylmorpholine ou une trialcoylamine (triéthylamine par exemple), 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°C, puis on réduit, le cas échéant, le S-oxyde obtenu, et on remplace éventuellement les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

Lorsque l'on met en oeuvre un ester réactif de formule générale (VI), on opère généralement en présence d'une trialcoylamine (triéthylamine) dans un solvant organique tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 40°C, puis on réduit, le cas échéant, le S-oxyde obtenu et on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

Selon le brevet principal, les produits de formule générale (I) peuvent également être préparés par action d'un thiol de formule générale

$$R - SH \qquad (VII)$$

dans laquelle R est défini comme précédemment, sur un dérivé de céphalosporine (ou le cas échéant sur un mélange des isomères de ce dérivé) de formule générale



(VIII)

dans laquelle, R°, R_1 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 (selon la nomenclature des Chemical Abstracts),

le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z,

R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical protecteur du groupement amino, tel que défini précédemment et

R_3 représente un radical de formule générale

$$-O-SO_2-R'_3 \qquad (IX)$$

ou

$$-O-CO-R'_3 \qquad (X)$$

dans lesquelles R'_3 est un radical alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou phényle substitué par un atome d'halogène, ou un radical alcoyle ou nitro, suivie de la réduction de l'oxyde obtenu (lorsque n = 1) puis éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs.

Il est entendu que, lorsque le radical R du produit de formule générale (VII) est susceptible d'interférer avec la réaction, il est nécessaire de protéger ce groupement dans les conditions décrites précédemment.

Il est également entendu que, lorsque R° représente l'hydrogène, il est nécessaire de protéger l'oxime dans les conditions décrites précédemment.

On opère généralement en présence d'une base organique, telle qu'une pyridine ou une base organique tertiaire du type

$$X_1-N\begin{matrix}\diagup Y_1\\ \diagdown Z_1\end{matrix} \qquad (XI)$$

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. On utilise par exemple la diisopropyléthylamine, ou la diéthylphénylamine.

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

Il est également possible d'opérer en présence de bicarbonate alcalin dans un solvant tel que cité ci-dessus ou en milieu hydroorganique (diméthylformamide/eau, tétrahydrofuranne/eau, acétonitrile/eau, acétone/eau par exemple).

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, 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 (VIII), on met en oeuvre un tel produit pour lequel R_1 est autre que l'hydrogène.

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

Selon le brevet principal les produits de formule générale (I) dans laquelle R' représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R" et R"' sont définis comme précédemment, peuvent aussi être obtenus par estérification d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène et dont la fonction amine a été préalablement protégée, 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 de métal alcalin ou un sel d'amine tertiaire d'un produit de formule générale (I) tel que défini ci-dessus dont la fonction amine a été préalablement protégée et dont, le cas échéant, le radical R et l'oxime sont également protégés, sur un produit de formule générale

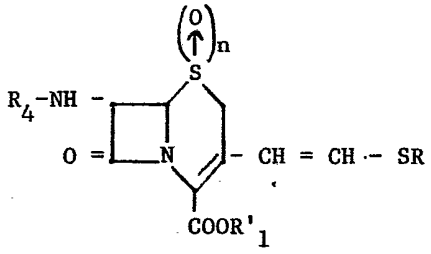
$$Z_2 - \underset{\underset{R''}{|}}{CH} - OCO - R''' \qquad (XII)$$

dans laquelle R" et R"' sont définis comme précédemment et Z_2 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 (XII) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 350 230.

Les produits de formule générale (III) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet belge BE 850 662.

Les produits de formule générale (IV) peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale



(XIII)

(dans laquelle R et n sont définis comme précédemment, R'_1 est défini comme R_1, à l'exception de représenter l'hydrogène et R_4 représente un radical facilement éliminable) par élimination du radical R_4 ou éventuellement élimination simultanée des radicaux R_4 et R'_1 lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (IV) dans lequel R_1 est un atome d'hydrogène.

Par radical R_4 facilement éliminable on entend un radical benzhydryle ou trityle, un radical trichloro-2,2,2 éthyle, un radical acyle de formule générale

$$R_5 - CO - \qquad (XIV)$$

(dans laquelle R_5 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), ou bien un radical de formule générale

$$R_6\ O\ CO - \qquad (XV)$$

dans laquelle R_6 est un radical alcoyle ramifié non substitué, un radical alcoyle droit ou ramifié {portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, un radical cyano, trialcoylsilyle, phényle, phényle substitué (par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy, nitro ou phényle)}, vinyle, allyle ou quinolyle ou nitrophénylthio. De plus le radical R_4NH- peut être remplacé par un radical méthylène-imino dans lequel le radical méthylène est substitué par un groupement dialcoylamino ou aryle {ce dernier éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy ou nitro}.

Comme exemples de radicaux R_4 pouvant être utilisés on peut citer les radicaux suivants :

formyle, acétyle, chloracétyle, trichloracétyle, phénylacétyle, phénoxyacétyle, benzoyle,

t.butoxycarbonyle

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

benzyloxycarbonyle

p.méthoxybenzyloxycarbonyle

diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle

p.nitrobenzyloxycarbonyle

diphénylméthoxycarbonyle

(biphénylyl-4)-2 isopropyloxycarbonyle

vinyloxycarbonyle

allyloxycarbonyle

quinolyl-8 oxycarbonyle

o.nitrophénylthio

p.nitrophénylthio

Comme exemples de radicaux méthylèneimino, on peut citer :

diméthylaminométhylèneimino

diméthoxy-3,4 benzylidèneimino

nitro-4 benzylidèneimino

L'élimination du radical protecteur R_4 s'effectue par toute méthode connue pour libérer une fonction amine sans toucher au reste de la molécule.

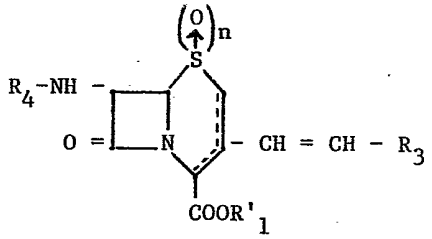
A titre d'exemple, on peut citer les méthodes suivantes :

- lorsque R_4 représente trityle, benzhydryle, trichloracétyle, chloracétyle, t.butoxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle et p.nitrobenzyloxycarbonyle, selon les méthodes citées ci-dessus pour la libération du radical amino du produit de formule générale (I),
- lorsque R_4 représente formyle, chloro-2 diméthyl-1,1,1 éthoxycarbonyle, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle,

diphénylméthoxycarbonyle, (biphénylyl-4)-2 isopropyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, quinolyl-8 oxycarbonyle, o.nitrophénylthio, p.nitrophénylthio, et lorsque R_4NH- est remplacé par diméthylaminométhylèneimino, diméthoxy-3,4 benzylidèneimino ou nitro-4 benzylidèneimino, par hydrolyse en milieu acide,

- lorsque R_4 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_4 représente acétyle, benzoyle, phénylacétyle ou phénoxyacétyle, selon la méthode décrite dans le brevet belge BE 758 800,
- lorsque R_4 représente triméthylsilyléthoxycarbonyle, selon la méthode décrite par H. GERLACH, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3039 (1977),
- lorsque R_4 représente p.nitrobenzyloxycarbonyle, par hydrogénolyse en présence de palladium.

Les produits de formule générale (XIII) peuvent être obtenus par action d'un thiol de formule générale (VII), dont le radical R est éventuellement protégé, sur un dérivé de céphalosporine ou le cas échéant sur un mélange d'isomères du dérivé de formule générale



(XVI)

dans laquelle, R'_1, R_3, R_4 et n étant définis comme précédemment, lorsque n = 0 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3, lorsque n = 1 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 et le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z.

La réaction s'effectue généralement dans les conditions décrites précédemment pour l'obtention d'une thiovinyl-3 céphalosporine de formule générale (I) à partir d'un thiol de formule générale (VII) et d'un produit de formule générale (VIII).

Les thiols de formule générale (VII) peuvent être obtenus

par application de l'une des méthodes suivantes, selon la signification du radical R :

- 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 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 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 radical carboxy, selon la méthode décrite dans la demande de brevet japonais 77 48666,
- 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),

- 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 DE 2 738 711,
- lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical sulfamoylaminoalcoyle, selon la méthode décrite dans le brevet belge 856 636.

Les produits de formules générales (VIII) et (XVI) peuvent être préparés par action d'un dérivé activé des acides R'_3SO_3H et R'_3COOH {voir formules (IX) et (X)}.du type :

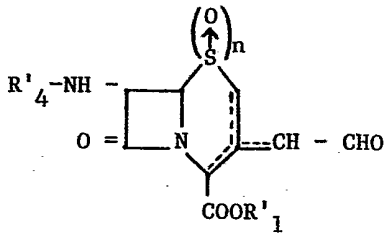
$$(R'_3\ SO_2)_2\ O \qquad \text{(XVII)}$$

$$R'_3\ SO_2\ Hal \qquad \text{(XVIII)}$$

$$(R'_3CO)_2\ O \qquad \text{(XIX)}$$

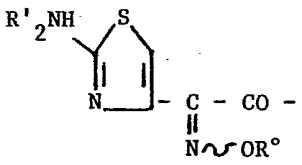
$$R'_3CO\ Hal \qquad \text{(XX)}$$

{dans ces formules R'_3 est défini comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène}, sur un produit (ou un mélange des isomères) de formule générale



(XXI)

{dans laquelle, n et R'_1 étant définis comme précédemment,
lorsque n = 0 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane et
lorsque n = 1 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane
et R'_4 représente un radical de formule générale



(XXII)

dans laquelle R° est défini comme précédemment et R'_2 est défini comme R_2, à l'exception de représenter l'hydrogène, ou R'_4 représente un radical R_4 tel que défini précédemment}, suivie éventuellement de la réduction du sulfoxyde obtenu et éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs de la fonction amine et de la fonction acide (lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (VIII) pour lequel R_1 et/ou R_2 sont hydrogène).

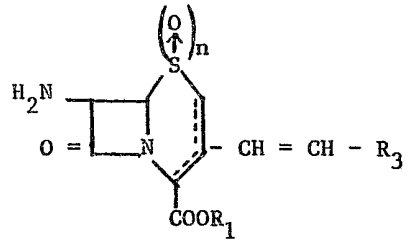
Il est entendu que lorsque R'_4 est un radical de formule générale (XXII) dans laquelle R° est l'hydrogène, il est nécessaire de protéger l'oxime. La protection et la libération s'effectuent selon les méthodes décrites précédemment.

On opère généralement en présence d'une base tertiaire telle que définie par la formule (XI), par exemple la triéthylamine ou la NN-diméthylaniline dans un solvant organique chloré (chlorure de méthylène par exemple), dans un éther (dioxanne, tétrahydrofuranne par exemple), dans un amide (diméthylacétamide, diméthylformamide), dans l'acétonitrile ou la N-méthylpyrrolidone, ou directement dans un solvant basique comme la pyridine à une température comprise entre -78°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

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

Le cas échéant, l'élimination des radicaux protecteurs de la fonction amine et de la fonction acide s'effectue selon les méthodes décrites précédemment pour l'obtention du produit de formule générale (I).

Les produits de formule générale (VIII) peuvent également être obtenus par action d'un acide de formule générale (III) dont la fonction amine est préalablement protégée ou par action d'un de ses dérivés réactifs, sur un produit de formule générale



(XXIII)

dans laquelle, R_1, R_3 et n étant définis comme précédemment, lorsque n = 0 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3, lorsque n = 1 le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 et le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z, 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.

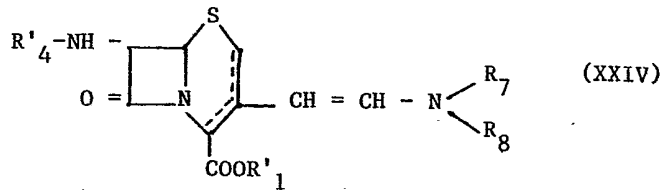
La réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un acide de formule générale (III) sur une amino-7 céphalosporine de formule générale (IV).

Le cas échéant la réduction de l'oxyde ainsi que l'élimination des radicaux protecteurs peuvent être effectuées dans les conditions décrites pour obtenir le produit de formule générale (I).

Le produit de formule générale (XXIII) peut être obtenu par élimination du radical protecteur R_4 d'un produit de formule générale (XVI), ou éventuellement par élimination simultanée des radicaux R_4 et R'_1 lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXIII) dans laquelle R_4 est hydrogène.

On opère généralement dans les conditions décrites précédemment pour l'obtention d'un produit de formule générale (IV) à partir d'un produit de formule générale (XIII).

Les produits de formule générale (XXI), dans laquelle n est égal à 0, peuvent être obtenus par hydrolyse de l'énamine (ou du mélange d'énamines isomères) de formule générale



(XXIV)

dans laquelle, R'_1 et R'_4 étant définis comme précédemment, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3, et le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z, et

R_7 et R_8 qui sont identiques ou différents représentent des radicaux alcoyle (éventuellement substitués par un radical hydroxy, alcoyloxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino) ou phényle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle.

De préférence on hydrolyse une énamine de formule générale (XXIV) dans laquelle R_7 et R_8 représentent chacun un radical méthyle.

On opère généralement dans un acide organique (acide formique, acide acétique par exemple) ou minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique par exemple) 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. Lorsque l'on opère en milieu organique, l'hydrolyse est réalisée par addition d'eau au mélange réactionnel, puis on traite éventuellement par une base minérale (bicarbonate alcalin) ou organique (amine tertiaire ou pyridine).

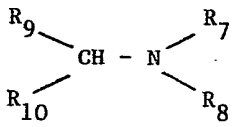
Lorsque l'on opère en présence d'un solvant, il n'est pas nécessaire que le solvant soit miscible à la phase aqueuse acide. Le contact est alors réalisé par agitation vive.

Parmi les solvants utilisables, peuvent être cités les solvants chlorés, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofuranne, l'acétonitrile, le diméthylformamide, les alcools. Il n'est pas absolument nécessaire d'avoir purifié l'intermédiaire de formule générale (XXIV) pour mettre en oeuvre cette réaction.

Les produits de formule générale (XXI) dans laquelle n est égal à 1, peuvent être obtenus par oxydation des produits de formule générale (XXI) pour lesquels n est égal à 0 par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand DE 2 637 176.

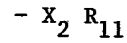
De même les produits de formules générales (IV), (VIII), (XIII), (XVI) ou (XXIII) dans lesquelles n est égal à 1 peuvent être obtenus respectivement par oxydation des produits de formules générales (IV), (VIII), (XIII), (XVI) ou (XXIII) dans lesquels n est égal à 0 par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand DE 2 637 176.

Les produits de formule générale (XXIV) dans laquelle R_7 et R_8 ont la définition précédente, à l'exception de représenter alcoyle substitué par hydroxy, amino ou alcoylamino, peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale



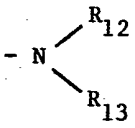
(XXV)

éventuellement préparé in situ, {pour lequel R_7 et R_8 sont définis comme précédemment et R_9 et R_{10}, qui sont identiques ou différents, soit représentent des groupements de formule générale



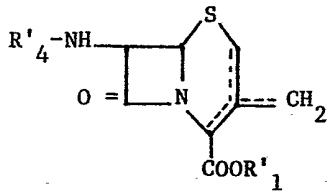
(XXVI)

dans laquelle X_2 est un atome d'oxygène et R_{11} représente un radical alcoyle ou phényle,
soit représentent l'un un radical de formule générale (XXVI) (dans lequel X_2 représente un atome d'oxygène ou de soufre et R_{11} est alcoyle ou phényle), et l'autre un radical amino de formule générale



(XXVII)

dans laquelle R_{12} et R_{13} sont définis comme R_7 et R_8,
soit encore R_9 et R_{10} représentent chacun un radical de formule générale (XXVII)} sur un dérivé de céphalosporine de formule générale



(XXVIII)

dans laquelle, R'_1 et R'_4 étant définis comme précédemment, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 ou méthylène-3 bicyclooctane.

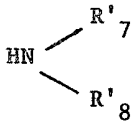
Lorsque l'on choisit un produit de formule générale (XXV) dans laquelle le radical (XXVII) est différent de $-NR_7R_8$, il est préférable de choisir un tel produit de manière que l'amine $HNR_{12}R_{13}$ soit plus volatile que HNR_7R_8.

On opère généralement dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, ou dans un mélange de solvants (diméthylformamide-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.

Il est entendu que lorsque R'_4 est un radical de formule générale (XXII) dans laquelle R° est un atome d'hydrogène, il est préférable que l'oxime soit protégé dans les conditions décrites précédemment.

Les produits de formule générale (XXIV) dans laquelle R'_1 et R'_4 sont définis comme précédemment et R_7 et R_8 représentent des radicaux alcoyle substitués par hydroxy, amino ou alcoylamino peuvent être obtenus par transénamination à partir d'un produit de formule générale (XXIV) dans laquelle R_7 et R_8 représentent des radicaux alcoyle, de préférence méthyle.

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



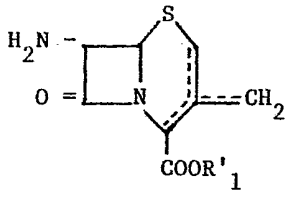
(XXIX)

dans laquelle R'_7 et R'_8, qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle substitués par hydroxy, amino ou alcoylamino sur le produit de formule générale (XXIV) et l'on opère dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XXV) sur un dérivé de formule générale (XXVIII).

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

Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (XXVIII)

dans laquelle R'_4 représente un radical de formule générale (XXII) peuvent être préparés à partir des produits de formule générale

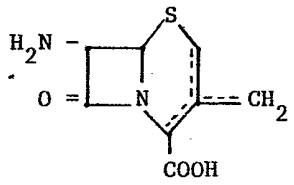


(XXX)

dans laquelle R'_1 est défini comme précédemment en opérant par action d'un acide de formule générale (III) ou d'un de ses dérivés, dans les conditions décrites précédemment pour l'obtention des produits de formule générale (I).

Les dérivés de la céphalosporine de formules générales (XXVIII) et (XXX) dans lesquelles R'_1 représente un radical de formule générale (II) peuvent être obtenus par estérification des acides correspondants selon la méthode décrite précédemment pour l'obtention d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R_1 est un radical de formule générale (II) à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène.

L'introduction des groupements protecteurs R'_1 et R'_4 du produit de formule générale (XXVIII) {ou (XXX) pour R'_1} peut être effectuée sur une amino-7 céphalosporine de formule générale



(XXXI)

dans laquelle la position de la double liaison est définie comme précédemment, selon les méthodes connues ou décrites dans la littérature :

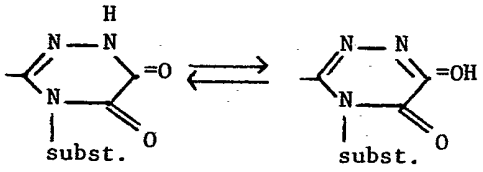
- lorsque R'_4 est un radical formyle, selon J.C. SHEEHAN et coll., J. Amer. Chem. Soc. 80 1156 (1958),
- lorsque R'_4 est acétyle, chloracétyle, trichloracétyle, phénylacétyle, phénoxyacétyle ou benzoyle, selon E.H. FLYNN, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),

- lorsque R'_4 est un radical t.butoxycarbonyle, selon L. MORODER et coll., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357 1651 (1976),
- lorsque R'_4 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'_4 est trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle, diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, par action d'un chloroformiate en milieu hydroorganique en présence d'un bicarbonate alcalin, ou selon le brevet belge 788 885,
- lorsque R'_4 est diphénylméthoxycarbonyle, par action de l'azidoformiate correspondant en milieu hydroorganique, en présence d'un bicarbonate alcalin,
- lorsque R'_4 est (biphénylyl-4)-2 isopropyloxycarbonyle, par analogie avec la méthode décrite par Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),
- lorsque R'_4 est quinolyl-8 oxycarbonyle ou allyloxycarbonyle, par action du carbonate correspondant en milieu hydroorganique basique,
- lorsque R'_4 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'_4NH- est remplacé par diméthylaminométhylèneimino, par analogie avec la méthode décrite par J.F. FITT, J. Org. Chem. 42(15), 2639 (1977),
- lorsque R'_4NH- est remplacé par nitro-4 benzylidèneimino ou diméthoxy-3,4 benzilidèneimino, selon la méthode décrite par R.A. SIRESTONE, Tetrahedron Lett., 33, 2915 (1977),
- lorsque R'_1 est méthoxyméthyle, selon S. SEKI et coll., Tetrahedron Lett., 33, 2915 (1977),
- lorsque R'_1 est t.butyle, selon R.J. STEDMAN, J. Med. Chem., 9, 444 (1966),
- lorsque R'_1 est benzhydryle, selon la demande de brevet néerlandais 73 03263,
- lorsque R'_1 est p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle, selon R.R. CHAUVETTE et coll., J. Org. Chem. 38(17) 2994 (1973).

Les isomères des produits de formules générales (I), (IV), (VIII), (XIII), (XVI), (XXI), (XXIII) et (XXIV) peuvent être séparés par chromatographie ou par cristallisation.

La présente addition concerne de nouveaux produits répondant à la formule générale (I) dans laquelle R° et R' sont définis selon le brevet principal et R représente un radical L-amino-2 carboxy-2 éthyle, ou un radical hétérocyclyle choisi parmi :

- tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical acylaminoalcoyle,
- thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical hydroxy ou acylaminoalcoyle,
- thiadiazol-1,2,4 yl-5 substitué par un radical alcoyle ou alcoyloxy,
- pyridyl-2, -3 ou -4 éventuellement N-oxydés,
- triazol-1,2,3 yl-5,
- triazol-1,3,4 yl-5,
- pyridazinyl-3 substitué en position -6 par un radical alcoyle, méthoxy, amino ou acylamino et éventuellement N-oxydé,
- tétrazolo[4,5-b]pyridazinyl-6,
- dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 par un radical alcoyle, allyle, hydroxyalcoyle, alcoyloxyalcoyle, ou acylaminoalcoyle, de formule :



(XXXII)

Il est entendu que, de même que dans le brevet principal, les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent de 1 à 4 atomes de carbone.

Il est également entendu que le substituant en position -3 des produits selon la présente addition peut se présenter sous forme cis ou trans ou sous forme d'un mélange cis-trans.

Comme dans le brevet principal, le groupement -OR° des produits selon la présente addition peut se trouver dans l'une des positions syn ou anti, et ces isomères et leurs mélanges entrent dans

le cadre de la présente addition.

En général on préfère les produits de stéréoisomérie syn.

Parmi les significations du symbole R défini selon la présente addition, on peut citer notamment :

- (acétamido-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5
- hydroxy-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
- acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
- (acétamido-2 éthyl)-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
- méthyl-3 thiadiazol-1,2,4 yl-5
- éthyl-3 thiadiazol-1,2,4 yl-5
- méthoxy-3 thiadiazol-1,2,4 yl-5
- pyridyl-2
- pyridyl-3
- pyridyl-4
- oxyde-1 pyridyl-2
- triazol-1,2,3 yl-5
- triazol-1,3,4 yl-5
- méthyl-6 pyridazinyl-3
- méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3
- éthyl-6 pyridazinyl-3
- éthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3
- méthoxy-6 pyridazinyl-3
- amino-6 pyridazinyl-3
- acétamido-6 pyridazinyl-3
- tétrazolo[4,5-b]pyridazinyl-6
- dioxo-5,6 méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 éthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 propyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 isopropyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- allyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 hydroxyméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 méthoxyméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 (méthoxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- dioxo-5,6 éthoxyméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3

- dioxo-5,6 (éthoxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- acétamidométhyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
- (acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3

Selon la présente addition, les produits de formule générale (I) dans laquelle R est défini selon la présente addition, peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet principal, par action d'un acide de formule générale (III) dont la fonction amine est préalablement protégée (ainsi que l'oxime lorsque R° représente l'hydrogène), ou d'un dérivé réactif de cet acide, sur une amino-7 céphalosporine de formule générale (IV) dans laquelle R_1 et n sont définis selon le brevet principal et R est défini selon la présente addition, suivie de la réduction du sulfoxyde obtenu lorsque n = 1, puis de l'élimination des radicaux protecteurs.

La réaction de (III) sur (IV), la protection des radicaux, l'élimination des radicaux protecteurs et la réduction du sulfoxyde s'effectuent dans les conditions décrites précédemment dans le brevet principal.

Il est entendu que (de même que pour les produits du brevet principal) lorsque dans la formule générale (IV) le radical R contient un groupement susceptible d'interférer avec la réaction désirée (amino ou carboxy), il est préférable de protéger ce groupement par toute méthode connue en soi et qui n'altère pas le reste de la molécule.

Il est également entendu que lorsque dans la formule générale (IV) le radical R contient un radical hydroxy, il est préférable de mettre en oeuvre un produit dans la formule duquel n = 0.

Selon la présente addition, les produits de formule générale (I) dans laquelle R est défini selon la présente addition peuvent aussi être préparés selon la méthode décrite dans le brevet principal, par action d'un thiol de formule générale (VII) dans laquelle R est défini selon la présente addition, sur un dérivé de céphalosporine (ou sur un mélange des isomères de ce dérivé) de formule générale (VIII) tel que défini dans le brevet principal, suivie de la réduction de l'oxyde obtenu (lorsque n = 1) et éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs.

La réaction s'effectue dans les conditions décrites dans le brevet principal. La protection des radicaux, leur élimination et la réduction de l'oxyde s'effectuent selon les méthodes décrites dans le brevet principal.

Selon la présente addition, les produits de formule générale (I) dans laquelle, R étant défini selon la présente addition et R^o étant défini selon le brevet principal, R' représente un radical de formule générale (II), peuvent aussi être préparés par estérification d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R' est un atome d'hydrogène, et dont la fonction amine a été préalablement protégée, par toute méthode connue en soi pour préparer un ester à partir d'un acide sans toucher au reste de la molécule.

On opère notamment selon la méthode décrite dans le brevet principal.

Les produits de formule générale (IV) dans laquelle R est défini selon la présente addition peuvent être préparés à partir d'un produit de formule générale (XIII) dans laquelle R est défini selon la présente addition, en opérant de la même manière que pour l'obtention de produits de formule générale (IV) dans laquelle R est défini selon le brevet principal.

Les produits de formule générale (XIII) dans laquelle R est défini selon la présente addition, peuvent être obtenus de la même manière que les produits de formule générale (XIII) dans laquelle R est défini selon le brevet principal, par action d'un thiol de formule générale (VII) dont le radical R est éventuellement protégé sur un dérivé de céphalosporine (ou un mélange des isomères de ce dérivé) de formule générale (XVI).

La réaction s'effectue dans les conditions décrites dans le brevet principal.

Les thiols de formule générale (VII) dans laquelle R est défini selon la présente addition, peuvent être obtenus par application de l'une des méthodes suivantes :

- 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 ;

- 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-1,2,4 yl-5 substitué par alcoyle ou alcoyloxy : selon la méthode décrite dans la demande de brevet DE 2 806 226 ou selon Chem. Ber. 90, 184 (1957) ;
- 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) ;
- 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 triazol-1,2,3 yl-5 : selon la méthode décrite dans la demande de brevet FR 2 215 942 ;
- lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par alcoyle ou méthoxy et éventuellement N-oxydé : selon la méthode décrite dans le brevet BE 787 635 ;
- lorsque R est un radical pyridazinyl-3 substitué par amino et éventuellement N-oxydé : selon la méthode décrite dans le brevet BE 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 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 BE 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 par alcoyle, allyle ou alcoyloxyalcoyle : selon la méthode décrite dans le brevet BE 830 455 ;
- lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 par un radical hydroxyalcoyle ou acylaminoalcoyle : par action d'un oxalate d'alcoyle sur un thiosemicarbazide de formule générale

$$R_{11} - NH - CS - NH - NH_2 \qquad (XXXIII)$$

dans laquelle R_{11} représente un radical hydroxyalcoyle ou

acylaminoalcoyle, en présence d'un alcoolate alcalin, par exemple l'éthylate ou le méthylate de sodium, par application de la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France (1970), 1590.

Dans le cas où R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4, 5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4, le thiol de formule générale (VII) est mis en oeuvre sous sa forme tautomère thioxo-3 dioxo-5,6 perhydrotriazine-1,2,4.

Les isomères des produits de formules générales (I), (IV), ou (XIII) dans lesquelles R est défini selon la présente addition peuvent être séparés par chromatographie ou cristallisation.

Les nouveaux produits selon l'addition peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides. Selon les procédés de la présente addition les produits sont généralement obtenus sous forme de trifluoroacétate, solvate avec l'acide formique ou paratoluènesulfonate. Les produits de formule générale (I), dans laquelle R est défini selon la présente addition, obtenus sous forme de ces sels peuvent être libérés et transformés en sels d'autres acides selon les méthodes habituelles.

Les produits selon l'addition peuvent aussi être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine sur un produit selon l'addition dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite, après concentration éventuelle de sa solution, il est séparé par filtration ou décantation.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels d'addition avec des acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou organiques (succinates, fumarates, maléates, p.toluènesulfonates), les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalino-terreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine,

méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dibenzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, NN'dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine).

Les nouveaux produits selon l'addition peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

Les nouveaux dérivés de la céphalosporine selon la présente addition et leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des propriétés anti-bactériennes particulièrement intéressantes. Ils manifestent une activité remarquable in vitro et in vivo sur les germes Gram-positifs et Gram-négatifs.

In vitro, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,5 et 15 µg/cm3 sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (Staphylococcus aureus Smith), à une concentration comprise entre 1 et 30 µg/cm3 sur des souches de staphylocoques résistantes à la pénicilline G (Staphylococcus aureus MB 9), à une concentration comprise entre 0,001 et 1 µg/cm3 sur Escherichia coli souche Monod et à une concentration comprise entre 0,06 et 30 µg/cm3 sur Klebsiella pneumoniae. De plus certains se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,01 et 30 µg/cm3 sur Proteus morganii et à une concentration comprise entre 0,25 et 30 µg/cm3 sur Enterobacter aerogenes.

In vivo les produits de formule générale (I) 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 (I) 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 illustrent l'invention.

EXEMPLE 1 -

On agite à 60°C sous azote pendant 2 heures 30 un mélange de 5,02 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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, 75 cm3 de diméthylformamide, 2,21 g de N-t.butoxycarbonyl L-cystéine et 2,61 cm3 de N,N-diisopropyléthylamine. Après refroidissement, le mélange est dilué par 500 cm3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée par 2 fois 400 cm3 d'eau, 250 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1 N et 250 cm3 d'eau demi-saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure).

Le résidu est mis en solution dans 50 cm3 d'acétonitrile. On ajoute à 20°C sous agitation une solution de 0,97 g de diphényl-diazométhane dans 25 cm3 d'acétonitrile, agite 2 heures à 20°C et dilue par 500 cm3 d'acétate d'éthyle. On lave en ampoule par 100 cm3 d'acide chlorhydrique 0,05 N, 100 cm3 d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm3 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On reprend le résidu dans 50 cm3 d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 60-40 (volumes) et chromatographie la solution sur une colonne de 300 g de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 6 cm, hauteur : 30 cm). On élue par 4 litres du mélange précédent sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 115 cm3. Les fractions 11 à 23 sont réunies et concentrées à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure), on obtient 3,57 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(L-benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-2 éthyl) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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 ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3380, 1795, 1710, 1690, 1510, 1495, 1445, 1365, 1045, 940, 750, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz)
1,48 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$) ; 2,95 et 3,75 (2d, J = 18, 2H, $-S\ CH_2-$) ;

3,20 (d, J = 7, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,08 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,48 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,67 (mt, 1H, - CH COO-) ; 6,10 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,39 (d, J = 7, 1H, -NH COO-) ; 6,41 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 6,71 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,85 (s, 1H, -COOCH-) ; 6,93 (s, 1H, -COOCH-) ; 7,10 (s, 1H, $-\underline{NH}\ C(C_6H_5)_3$).

A une solution refroidie à -10°C de 4,14 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(L-benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-2 éthyl) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 45 cm3 de chlorure de méthylène, on ajoute successivement 1,35 cm3 de diméthylacétamide et, sous agitation, 0,59 cm3 de trichlorure de phosphore. On agite pendant 1 heure à -10°C, dilue par 600 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 100 cm3 d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm3 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On dissout le résidu dans 60 cm3 d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 65-35 (volumes) et on chromatographie la solution sur une colonne de 250 g de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 5 cm). On élue par 2 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 65-35 (volumes) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 130 cm3. Les fractions 5 à 8 sont réunies et concentrées à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) et on recueille ainsi 2,78 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(L-benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-2 éthyl) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3400, 1780, 1710, 1690, 1515, 1495, 1450, 1390, 1370, 1050, 945, 755, 745

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,43 (s, 9H, $(CH_3)_3\ C-$) ; 3,22 (2 AB limite, 4H, $-S\ CH_2-$) ; 4,10 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,70 (m, 1H, $>\underline{CH}\ NH-$) ; 5,36 (s large, 1H, -NH COO-) ; 5,04 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,85 (dd, J = 4 et 9, 1H,

H en 7) ; 6,41 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 6,8 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,88 (s, 1H, -CH COO CH-) ; 6,93 (s, 1H, -COOCH-) ; 7,03 (s, 1H, $-NHC(C_6H_5)_3$) ; 7,08 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-).

On dissout 2,71 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(L-benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-2 éthyl) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 40 cm3 d'acide formique, dilue par 40 cm3 d'eau et agite à 50°C pendant 30 minutes. On filtre le mélange refroidi vers 20°C et concentre à sec à 30°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure). On reprend le résidu successivement par 3 fois 75 cm3 d'éthanol en évaporant à chaque fois à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu solide est traité par 200 cm3 d'éthanol à reflux et la suspension refroidie est filtrée. Après lavage par 3 fois 25 cm3 d'éther diéthylique et séchage on recueille 1,34 g de [(L-amino-2 carboxy-2 éthyl) thio-2 vinyl]-3 [(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3500, 2000, 1750, 1660, 1530, 1035, 940.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 3 à 3,70 (massif, 4H, $-SCH_2-$ céphalosporine et chaîne latérale) ; 3,87 (s, 3H, $-O\ CH_3$) ; 5,15 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,65 à 5,72 (massif, 2H, H en 7 et >CH COOH) ; 6,77 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,92 (AB, 2H, -CH=CH-) ; 7,20 (s, 3H, $-NH_3^+$) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

Le benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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 peut être préparé comme décrit à l'exemple 3 du brevet principal.

EXEMPLE 2 -

On agite à 60°C sous azote pendant 6 heures un mélange de 10,04 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 200 cm3 de diméthylformamide, 3,74 g d'(acétamidoéthyl)-1 mercapto-5 tétrazole

et 3,5 cm3 de diisopropyléthylamine. On dilue par 800 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 3 fois 400 cm3 d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure. Le produit préalablement fixé sur 50 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) est déposé sur une colonne de 100 g du même gel de silice (diamètre de la colonne : 3 cm). On élue successivement par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle : 50-50 (vol.) 500 cm3, 25-75 (vol.) 1 litre et par 3 litres d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 125 cm3. Les fractions 19 à 30 sont concentrées à sec à 20°C sous 20 mm de mercure. On recueille 5,05 g d'{[(acétamido-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3440, 3380, 1800, 1720, 1670, 1510, 1495, 1445, 1370, 1045, 940, 750, 735

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,84 (s, 3H, $-COCH_3$) ; 3,27 et 4 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,62 (mt, 2H, $-CH_2NHCO-$) ; 4,05 (s, 3H, $-O\ CH_3$) ; 4,35 (t, 2H, $>N\ CH_2-$) ; 4,62 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,07 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,50 (t, J = 7, 1H, -NHCO-) ; 6,69 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,93 (s, 1H, -COOCH-) ; 6,96 (d, J = 16, 1H, $-\underline{CH}=CH\ S-$) ; 7,10 (s, 1H, $-NHC(C_6H_5)_3$).

A une solution refroidie à -10°C de 4,99 g d'{[(acétamido-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 49 cm3 de chlorure de méthylène, on ajoute 1,95 cm3 de diméthyl-acétamide et 0,86 cm3 de trichlorure de phosphore. On agite pendant 2 heures à -10°C, dilue par 300 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 200 cm3 d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 200 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure.On chromatographie sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 6 cm). On élue par 5 litres d'un mélange

cyclohexane-acétate d'éthyle 20-80 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 125 cm3. Les fractions 19 à 32 sont évaporées à sec à 20°C sous 20 mm de mercure et on recueille 2,36 g d'{[(acétamido-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3440, 3400, 1785, 1720, 1680, 1515, 1495, 1450, 1370, 1040, 945, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,93 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3,54 et 3,60 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,70 (m, 2H, $-CH_2NHCO-$) ; 4,04 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,35 (t, J = 5, 2H, $>NCH_2-$) ; 5,10 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,94 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,40 (t, J = 5, 1H, $-\underline{NH}COCH_3$) ; 6,73 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,93 (s, 1H, $-COO\dot{C}H-$) ; 7 (s, 1H, $(C_6H_5)_3$ C $\underline{NH}-$).

On dissout 2,32 g d' {[(acétamido-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 60 cm3 d'acide formique, ajoute 60 cm3 d'eau et chauffe à 50°C sous agitation pendant 15 minutes.On filtre le mélange refroidi vers 20°C, concentre à sec à 50°C sous 0,05 mm de mercure et reprend le résidu par 3 fois 150 cm3 d'éthanol en chassant à chaque fois le solvant sous pression réduite (à 20°C sous 20 mm de mercure). On reprend le résidu dans 50 cm3 d'éthanol, agite la suspension à 40°C pendant 1 heure, laisse refroidir à 20°C et filtre. On recueille ainsi 0,86 g d'{[(acétamido-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5] thio-2 vinyl}-3 [(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3500, 2500, 1775, 1660, 1540, 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,90 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3,44 (t, 2H, $>N\ CH_2-$) ; 3,60 (q, 2H, $-\underline{CH_2}NHCO-$) ; 3,64 et 3,76 (2d, J = 18, 2H, $-S\ CH_2-$) ; 4,0 (s, 3H, $-OCH_3$) ;

5,16 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,60 (s, 3H, $-NH_3^+$) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,96 (d, J = 16, 1H, -CH=CH S-) ; 7,37 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,86 (t, J = 5, 1H, $-NHCOCH_3$) ; 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

L'(acétamido-2 éthyl)-1 mercapto-5 tétrazole peut être préparé selon la méthode décrite dans le brevet US 4 117 123.

EXEMPLE 3 -

On agite à 60°C sous azote pendant 2 heures 30 un mélange de 6,02 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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, 60 cm3 de diméthylformamide, 2,27 g d'acétamidométhyl-2 mercapto-5 thiadiazole-1,3,4 et 1,15 cm3 de diisopropyléthylamine. On dilue le mélange refroidi par 250 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 150 cm3 d'eau, 100 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1 N, 100 cm3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm3 d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu, fixé sur 20 g de gel de silice Merck (0,05-0,2), est déposé sur une colonne de 70 g de gel de silice (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 2,5 cm). On élue par 2,5 litres d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 100 cm3. On évapore à sec les fractions 9 à 23 à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) et recueille 3 g d'[(acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3400, 1795, 1720, 1670, 1525, 1495, 1450, 1370, 1040, 940, 750, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz)
1,97 (s, 3H, $-COCH_3$) ; 3,30 et 4,15 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,08 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,64 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,72 (AB, 2H, $-CH_2NHCO-$) ; 6,14 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

A une solution refroidie à -10°C de 3 g d'[(acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2

[méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 29 cm3 de chlorure de méthylène, on ajoute 1,1 cm3 de diméthylacétamide et 0,519 cm3 de trichlorure de phosphore puis agite pendant 1 heure à -10°C. On verse le mélange dans 250 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 250 cm3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm3 d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On dissout le résidu dans 10 cm3 de chlorure de méthylène et chromatographie la solution 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-cyclohexane 80-20 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 100 cm3. On évapore à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) les fractions 11 à 21 et recueille 2,1 g d'[(acétamido-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3400, 3280, 1785, 1720, 1670, 1530, 1495, 1450, 1370, 1040, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 2,0 (s, 3H, $-COCH_3$) ; 3,58 et 3,68 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,08 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,75 (d, J = 5, 2H, $-CH_2NHCO-$) ; 5,10 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,97 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,55 (t, J = 5, 1H, -NHCO-) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,0 (s, 1H, $-COOCH^{\prime}$) ; 7,05 (s, 1H, $-NH\ C(C_6H_5)_3$) ; 7,18 (d, J = 16, 1H, $-\underline{CH}=CHS-$).

On dissout 2,1 g d'[(acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 21 cm3 d'acide formique, on ajoute 12 cm3 d'eau et chauffe à 50°C pendant 30 minutes. Le mélange refroidi vers 20°C est ensuite filtré et concentré à sec à 50°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure), le résidu est repris dans 50 cm3 d'éthanol et le solvant est chassé à 20°C sous pression réduite (20 mm

de mercure) ; on répète cette opération 2 fois, puis reprend le résidu dans 50 cm3 d'éthanol au reflux. On filtre à chaud pour éliminer un léger insoluble, concentre à 20 cm3 sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et filtre. Après séchage, on obtient 0,75 g d'[(acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 [(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3320, 1770, 1660, 1540, 1380, 1040

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,90 (s, 3H, $-COCH_3$) ; 3,68 et 3,92 (2d, J = 18, 2H, $-S\ CH_2-$) ; 3,87 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,22 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 4,60 (AB limite, 2H, $-CH_2NHCO-$) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, $-OCH_3$) ; 7,15 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,20 (s, 3H, $-NH_3^+$) ; 7,25 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -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 4 -

On agite à 60°C sous azote pendant 2 heures un mélange de 4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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, 1,05 g de mercapto-5 méthyl-3 thiadiazol-1,2,4, 0,83 cm3 de N,N-diisopropyl-éthylamine et 50 cm3 de diméthylformamide. Le mélange refroidi vers 20°C est dilué par 600 cm3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée par 100 cm3 d'eau distillée, 150 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1 N, 2 fois 150 cm3 d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm3 d'eau saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On reprend le résidu brun dans 10 cm3 d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 40-60 (vol.) et on chromatographie la solution sur une colonne de 150 g de gel de silice Merck (0,04-0,06)

(diamètre de la colonne : 4 cm). On élue par 3 litres de mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 40-60 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 50 cm3. On évapore à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) les fractions 24 à 60 et recueille 1,8 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-3 thiadiazol-1,2,4 yl-5)thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 2,63 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3,29 et 4,07 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,08 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,61 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,18 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,71 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,89 (s, 1H, $-COOCH<$); 7,05 (d, J = 14, 1H, $-\underline{CH}=CHS-$) ; 7,48 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 7,58 (d, J = 14, 1H, =CHS-).

A une solution refroidie à -10°C de 1,75 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-3 thiadiazol-1,2,4 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 0,72 cm3 de diméthylacétamide dans 40 cm3 de chlorure de méthylène, on ajoute en une seule fois 0,35 cm3 de trichlorure de phosphore. On agite pendant 1 heure à -10°C, ajoute à nouveau 0,17 cm3 de trichlorure de phosphore, agite encore pendant 10 minutes puis traite de la façon suivante :

On dilue par 500 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 150 cm3 d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm3 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 15 cm3 d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 30-70 (vol.) et la solution est chromatographiée sur une colonne de 60 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 4 cm). On élue par 300 cm3 du mélange précédent en recueillant des fractions de 20 cm3. Les fractions 6 à 13 sont réunies et concentrées à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On recueille 1,18 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7

[(méthyl-3 thiadiazol-1,2,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 2,62 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3,60 et 3,68 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,07 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 5,11 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,95 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,88 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 6,98 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,99 (s, 1H,-COOCH-) ; 7,0 (s, 1H, -NH-).

On dissout 1,1 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-3 thiadiazol-1,2,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 30 cm3 d'acide formique, ajoute 13 cm3 d'eau distillée et chauffe à 50°C pendant 30 minutes. La suspension refroidie vers 20°C est filtrée et le filtrat est concentré à 20°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure). On reprend le résidu par 30 cm3 d'éthanol, concentre à 20°C sous pression réduite et répète cette opération 3 fois.Le solide résiduel est traité à reflux par 100 cm3 d'éthanol, un léger insoluble est éliminé par filtration, puis le filtrat est concentré à 5 cm3 , dilué par 20 cm3 d'éther diéthylique et refroidi à +4°C. Après filtration et séchage, on obtient 0,44 g d'[(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-3 thiadiazol-1,2,4 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 de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 2,57 (s, 3H,$-CH_3$) ; 3,65 et 3,95 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,86 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 5,23 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,82 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,04 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 7,36 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 9,63 (d, J = 9, 1H,-CONH-).

Le mercapto-5 méthyl-3 thiadiazol-1,2,4 peut être préparé selon la méthode décrite dans Chem. Ber. 90, 184 (1957).

EXEMPLE 5 -

On agite à 20°C pendant 2 heures sous azote une solution de 6,0 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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 1,33 g de mercapto-2 pyridine dans 60 cm3 de diméthylformamide et 2,1 cm3 de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange dans 400 cm3 d'acétate d'éthyle et lave la phase organique par 2 fois 500 cm3 d'eau distillée puis par 300 cm3 de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium puis 300 cm3 de solution demi-saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. Le résidu en solution dans 25 cm3 de chlorure de méthylène est chromatographié sur une colonne de 300 g de silice MERCK (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 5 cm) en éluant avec un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 80-20 (vol.) et en recueillant des fractions de 100 cm3 . Les fractions 17 à 34 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 35°C. On sèche pendant 15 heures sous pression réduite (0,2 mm de mercure) à 20°C. On obtient ainsi 3,9 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous forme d'une meringue jaune.

On agite à -15°C pendant 1 heure un mélange de 3,9 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 1,6 cm3 de diméthylformamide, 40 cm3 de chlorure de méthylène et 0,7 cm3 de trichlorure de phosphore. On verse la solution obtenue dans 600 cm3 d'acétate d'éthyle et on lave la phase organique par 2 fois 200 cm3 de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium puis par 2 fois 200 cm3 de solution demi-saturée de chlorure de sodium. On sèche sur sulfate de sodium, filtre, lave le gâteau avec 100 cm3 d'acétate d'éthyle, concentre sous pression réduite (20 mm de mercure) à 35°C. On reprend le résidu dans 30 cm3 de chlorure de méthylène et chromatographie sur une colonne de 150 g de silice MERCK (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4 cm) en éluant par un mélange chlorure de méthylène-acétate d'éthyle 95-5 (vol.).On recueille des fractions de 100 cm3. Les fractions 10 à 40 sont réunies et concentrées à sec sous pression

réduite (20 mm de mercure) à 35°C. On sèche 15 heures sous pression réduite (0,2 mm de mercure) à 20°C. On obtient ainsi 2,4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 [(pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

On agite à 50°C pendant 1 heure une solution de 2,40 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 [(pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 21 cm3 d'acide formique et 13 cm3 d'eau distillée. Après refroidissement, on filtre la suspension et lave le gâteau avec 20 cm3 d'eau distillée. On concentre sous pression réduite (0,2 mm de mercure) à 35°C. On reprend le résidu avec 100 cm3 d'éthanol et concentre sous pression réduite (20 mm de mercure). On délite le solide obtenu dans 20 cm3 d'eau distillée à 20°C, filtre et lave le gâteau avec successivement 15 cm3 d'eau distillée, 12 cm3 d'éthanol et 20 cm3 d'éther. On sèche sous pression réduite (0,2 mm de mercure) à 20°C pendant 15 heures. On obtient 1,05 g d'[(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 [(pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3500, 2820, 2600, 1775, 1670, 1650, 1630, 1575, 1450, 1415, 1380, 1040, 940, 765

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
3,72 et 3,95 (2d, J = 18, 2H, H en 4) ; 3,85 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,77 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,15 (d, J = 17, 1H, -CH=CHS-) ; 7,18 (s, 2H, amino) ; 7,44 (d, J = 16, 17, -CH=CHS-) ; 7,75 et 8,2 (d, t, 1H, J = 8, H en 4 de la pyridine) ; 8,50 (t, 1H, J = 4, H_2 de la pyridine) ; 9,50 (d, J = 9 , 1H, -CONH-).

EXEMPLE 6 -

A une solution de 3,4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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 85 cm3 de N,N-diméthylformamide sec on ajoute 0,43 g de

mercapto-2 pyridine N-oxyde et 0,6 cm3 de N,N-diisopropyléthylamine et on agite pendant 30 minutes à 25°C. On ajoute à nouveau 0,43 g de mercapto-2 pyridine N-oxyde et 0,6 cm3 de N,N-diisopropyléthylamine et agite encore pendant 10 minutes à 25°C puis on dilue par 250 cm3 d'acétate d'éthyle. On lave 2 fois par 200 cm3 d'eau puis par 200 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1 N et par 200 cm3 de solution saturée de chlorure de sodium ; après séchage sur sulfate de magnésium le solvant est évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. Le résidu (3,5 g) est joint à 0,5 g de produit obtenu de la même manière et chromatographié sur gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 5 cm) en éluant par un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol 98-2 (vol.) sous une pression de50kPa, en recueillant des fractions de 120 cm3. Dans les fractions 2 à 4 on récupère 1,1 g de produit de départ inchangé. Les fractions 45 à 75 sont concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C et on obtient 1,6 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3390, 1780, 1720, 1680, 1585, 1510, 1465, 1420, 1040, 945, 750

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 3,60 et 3,69 (AB, J = 18, 2H,$-SCH_2-$) ; 4,08 (s, 3H,$=NOCH_3$) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,97 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,57 (d, J = 16, 1H,-CH=CHS-) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,0 (s, 2H,$-CHAr_2$ et $(C_6H_5)_3CNH-$);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 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 [(oxyde-1 pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 54 cm3 d'acide formique. La solution est diluée avec 21 cm3 d'eau distillée et agitée pendant 20 minutes à 50°C. Après filtration à chaud les solvants sont évaporés sous pression réduite (10 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est trituré avec 50 cm3 d'éthanol. On amène à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. L'opération est reproduite une fois. Le résidu est repris dans 50 cm3

d'éthanol ; le solide est essoré, lavé par 15 cm3 d'éthanol puis 2 fois par 25 cm3 d'éther éthylique, puis séché sous pression réduite (10 mm de mercure) à 25°C. On obtient 0,98 g d'[(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 [(oxyde-1 pyridyl-2) thio-2 vinyl]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre grise.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3330, 1770, 1670, 1540, 1470, 1420, 1040, 950, 760

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 3,75 et 4,16 (AB, J =18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,88 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 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 + $-NH_2$) ; 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 7 -

A une solution de 4,9 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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 40 cm3 de diméthylformamide, on ajoute successivement à 22°C, sous atmosphère d'azote et sous agitation 0,738 g de mercapto-3 méthyl-6 oxyde-1 pyridazine et 0,89 cm3 de N,N-diisopropyléthylamine. On agite pendant 15 minutes à 25°C, dilue par 600 cm3 d'acétate d'éthyle, lave successivement par 2 fois 120 cm3 d'eau, 120 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1 N , 2 fois 120 cm3 d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 120 cm3 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu est repris dans 10 cm3 d'acétate d'éthyle et la solution est filtrée sur une colonne de 50 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 2,4 cm). On élue par 500 cm3 d'acétate d'éthyle en recueillant successivement une fraction 1 de 100 cm3 incolore, une fraction 2 de 20 cm3 jaune pâle et une fraction 3 de 360 cm3. Cette dernière est concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On obtient 4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3

yl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue brun-orangé.

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 2,45 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3,62 et 3,77 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,09 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,93 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,03 (s, 1H, $(C_6H_5)_3CNH-$) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (s, 1H, -COOCH-).

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

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

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

La mercapto-3 méthyl-6 oxyde-1 pyridazine est préparée selon le brevet belge 787 635.

EXEMPLE 8 -

Une solution de 5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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 de 1,05 g d'acétamido-6 mercapto-3 pyridazine dans 50 cm3 de N,N diméthylformamide sec est traitée par 1,1 cm3 de N,N diisopropyléthylamine et chauffée pendant 1 heure 40 minutes à 60°C. Le mélange réactionnel est dilué par 300 cm3 d'acétate d'éthyle et lavé 3 fois par 200 cm3 d'eau distillée et par 250 cm3 de solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium la phase organique est concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,06-0,04) (diamètre de la colonne : 5 cm) en éluant sous une pression de 50 kPa avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 25-75 (vol.). On recueille des fractions de 100 cm3 environ. Les fractions 10 à 22, contenant le produit pur, sont concentrées sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. On obtient 2,2 g d'[(acétamido-6 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Rf = 0,48; chromatoplaque de gel de silice ; éluant : cyclohexane/acétate d'éthyle 20-80 (vol.)

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3380, 3220, 1785, 1715, 1700, 1680, 1450, 1370, 1040, 935, 750

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 2,05 (s, 3H, CH_3CONH-) ; 3,26 et 4,8 (2d, J = 18, 2H, $-S(O)CH_2$-) ; 4,08 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 4,62 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,12 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,0 (s, 1H, $-CHAr_2$) ; 7,09 (s, 1H, $(C_6H_5)_3CNH$-) ; 7,18 (d, J = 4, 1H, H en 5 de pyridazine) ; 7,12 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 7,25 à 7,5 (mt, aromatiques + -CH=CHS- + H en 4 de pyridazine) ; 8,30 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 9,50 (s, 1H, CH_3CONH-).

Une solution de 2,2 g d'[(acétamido-6 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 12 cm3 de chlorure de méthylène contenant 0,47 cm3 de N,N diméthylacétamide est refroidie à -10°C et traitée par 0,23 cm3 de trichlorure de phosphore. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures vers - 10°C. On ajoute encore 0,47 cm3 de N,N diméthylacétamide et 0,23 cm3 de trichlorure de phosphore et agite pendant 1 heure vers -10°C puis dilue par 150 cm3 de solution saturée de bicarbonate de sodium et 150 cm3 d'acétate d'éthyle ; la phase aqueuse est extraite par 100 cm3 d'acétate d'éthyle. Les extraits organiques rassemblés sont lavés 2 fois par 50 cm3 de solution saturée de chlorure de sodium et séchés sur sulfate de magnésium. Le solvant est évaporé à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C et le résidu est chromatographié sur une colonne de gel de silice (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4 cm) en éluant avec un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 40-60 (vol.) sous une pression de 40 kPa. On recueille des fractions de 100 cm3 environ. Les fractions 3 à 10, contenant le produit pur, sont concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. On obtient 1 g d'[(acétamido-6 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Rf = 0,58;chromatoplaque de gel de silice ; éluant cyclohexane/acétate d'éthyle 30-70 (vol.).

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3400, 3360, 2820, 1780, 1715, 1705, 1680, 1580, 1510, 1490, 1445, 1400, 1040, 940, 840, 755.

On dissout 1 g d'[(acétamido-6 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 23,5 cm3 d'acide formique et ajoute 9 cm3 d'eau distillée puis chauffe 25 minutes à 50°C. Le précipité est filtré et le filtrat concentré sous pression réduite (10 mm de mercure)

à 40°C. Le résidu est trituré dans 50 cm3 d anol qu. l'on évapore sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40 C. Cette opération est répétée et le résidu est repris dans 50 cm3 d'éthanol et l'insoluble est filtré et lavé par 30 cm3 d'éther éthylique. On obtient 0,51 g d'[(acétamido-6 pyridazinyl-3) thio-2 vinyl]-3 [(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'un solide de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3300, 1760, 1660, 1550, 1510, 1035, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz)
2,10 (s, 3H, CH_3CONH-) ; 3,72 et 3,98 (AB, J = 17, 2H, -SCH_2-) ; 3,86 (s, 3H, =$NOCH_3$) ; 5,2 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,76 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,20 (s, 2H, -NH_2) ; 7,19 (d, J = 10, 1H, -CH=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_3CONH-) ; 9,65 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 8,27 (d, J = 9, 1H, H en 4 sur pyridazine) ; 11,1 (s large, 1H, -CO_2H).

L'acétamido-3 mercapto-6 pyridazine peut être préparée selon la méthode décrite par M. KUMAGAI et M. BANDO, Nippon Kagaku Zasshi 84, 995 (1963).

EXEMPLE 9 -

A une solution de 4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 o -5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E dans 40 cm3 deN,N diméthylformamide sec on ajoute 0,7 g de dioxo-5,6 méthyl-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 0,77 cm3 de N,N diisopropyléthylamine. Le mélange réactionnel est chauffé pendant 90 minutes à 60°C puis dilué par 200 cm3 d'acétate d'éthyle et lavé 4 fois par 100 cm3 d'eau distillée. Après séchage sur sulfate de magnésium, filtration et évaporation à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C on chromatographie le résidu sur gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4 cm) en éluant sous 50 kPa par de l'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 100 cm3 ; les

fractions 11 à 29 sont concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. On obtient 2,8 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(dioxo-5,6 méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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 ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3360, 3200, 2820, 1795, 1710, 1680, 1590, 1515, 1490, 1450, 1040, 760

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 3,30 (s, 3H, $-CH_3$ triazine) ; 3,30 et 4,0 (AB, J = 18, $-S(O)CH_2-$) ; 3,88 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 4,65 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,02 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,32 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 6,68 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,92 (s, 1H, $-CHAr_2$) ; 7,15 à 7,55 (massif, aromatiques + CONH + $(C_6H_5)_3CNH-$ + -CH=CHS-).

A une solution refroidie à 30°C de 2,8 g de 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 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 30 cm3 de chlorure de méthylène et 1,1 cm3 de N,N diméthylacétamide, on ajoute 0,53 cm3 de trichlorure de phosphore et agite le mélange réactionnel pendant 2 heures entre -15 et -10°C puis on le dilue par 250 cm3 d'acétate d'éthyle. On lave 2 fois par 100 cm3 de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 250 cm3 de solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et évapore le solvant sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est chromatographié sur gel de silice (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4 cm) en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 20-80 (vol.) sous une pression de 50 kPa en recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 4 à 16 sont concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C. On obtient 1,75 g de 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 thiazol-1,3 yl-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 ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3380, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz)
3,41 (s, 3H, $-CH_3$ triazine) ; 3,58 et 3,68 (AB, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,04 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 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, $-CHAr_2$) ; 7,03 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 7,15 à 7,55 (massif, aromatiques + $(C_6H_5)_3CNH-$ + -CH=CHS-) ; 10,8 (s, 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 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sont dissous dans 24 cm3 d'acide formique à 98 % ; après addition de 16 cm3 d'eau distillée, le mélange réactionnel est chauffé pendant 25 minutes à 50°C, puis filtré à chaud et concentré à sec sous pression réduite (10 mm de mercure) à 40°C. Le solide est trituré avec 40 cm3 d'éthanol et on amène à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C ; cette opération est répétée une fois puis le résidu obtenu est repris par 30 cm3 d'éthanol. L'insoluble est séparé par filtration, lavé par 10 cm3 d'éthanol et 2 fois 50 cm3 d'éther, et séché sous pression réduite (10 mm de mercure) à 25°C. On obtient 0,85 g d'[(amino-2 thiazol-1,3 yl-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 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^{-1})
3300, 3260, 2600, 1770, 1705, 1680, 1630, 1585, 1530, 1375, 1040, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz)
3,35 (s, 3H, $-CH_3$ triazine) ; 3,65 et 3,88 (AB, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,87 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 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, -CH=CH-S-) ; 7,11 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 7,20 (s large, 3H, $-NH_3^+$) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

La dioxo-5,6 méthyl-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 peut être préparée selon M. PESSON et M. ANTOINE : Bull. Soc. Chim. Fr., 1590 (1970).

EXEMPLE 10 -

On agite à 60°C pendant 2 heures sous azote un mélange de 7,02 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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, 50 cm3 de diméthylformamide, 1,34 cm3 de diisopropyléthylamine et 1,33 g de dioxo-5,6 éthyl-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4. Le mélange refroidi est dilué par 600 cm3 d'acétate d'éthyle et la phase organique est lavée par 2 fois 125 cm3 d'eau, 150 cm3 d'acide chlorhydrique 0,5 N, 2 fois 125 cm3 d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 125 cm3 d'eau saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On dissout le résidu dans 150 cm3 d'acétate d'éthyle et chromatographie la solution sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 7 cm). On élue par 3 litres d'acétate d'éthyle sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 100 cm3. Les fractions 10 à 23 sont concentrées à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On recueille ainsi 5,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(dioxo-5,6 éthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3500, 2000, 1785, 1710, 1685, 1520, 1495, 1450, 1040, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz)
1,27 (t, J = 7, 3H, $-CH_3$) ; 3,40 et 4,12 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,86 (q, J = 7, 2H, $>NCH_2-$) ; 4,0 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,68 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,04 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en7) ; 6,70 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 6,85 (d, J = 16, $-\underline{CH}=CHS-$) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH-).

A une solution refroidie à -14°C de 5,2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(dioxo-5,6 éthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3)

thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 100 cm3 de chlorure de méthylène, on ajoute successivement 1,95 cm3 de diméthylacétamide et 1 cm3 de trichlorure de phosphore. On agite pendant 1 heure 20 à une température voisine de -12°C puis ajoute à nouveau 0,5 cm3 de trichlorure de phosphore et agite encore à -12°C pendant 15 minutes. Le mélange, dilué par 600 cm3 d'acétate d'éthyle, est lavé par 2 fois 250 cm3 d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 250 cm3 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. L'huile résiduelle est purifiée par chromatographie sur une colonne de 100 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 4,5 cm), le produit étant préalablement fixé sur 25 g de gel de silice. On élue par 500 cm3 d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 50 cm3. On concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) les fractions 5 à 9 et recueille 5,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(dioxo-5,6 éthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue orangée.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3385, 1785, 1710, 1680, 1515, 1490, 1445, 1040, 940, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,34 (t, J = 7, 3H, $-CH_3$) ; 3,60 et 3,70 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,95 (q, J = 7, 2H, $>NCH_2-$) ; 4,05 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 5,12 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,94 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,77 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,87 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,97 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 6,96 (s, 1H, $-COOCH<$) ; 8,20 (s, 1H, =NNH CO-).

On dissout 3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(dioxo-5,6 éthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 30 cm3 d'acide formique, dilue par 14 cm3 d'eau et chauffe à 50°C sous agitation pendant 30 minutes.Le mélange refroidi à 20°C est filtré et le filtrat est

concentré à sec à 30°C sous pression réduite (0,05 mm de mercure). On reprend le solide dans 100 cm3 d'éthanol et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure), cette opération est répétée 3 fois et le solide est traité à 60°C par 500 cm3 d'éthanol. Après élimination d'un léger insoluble, on concentre la solution à 40 cm3 (à 30°C sous 20 mm de mercure) et refroidit à +4°C. Après filtration et séchage de l'insoluble, on recueille 1,49 g d'[(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 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.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3500, 2200, 1770, 1700, 1680, 1530, 1040, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,22 (t, J = 7, 3H, $-CH_3$) ; 3,65 et 3,80 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,80 (q, J = 7, 2H, $>NCH_2-$) ; 3,86 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 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, $-NH_3^+$) ; 9,63 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

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

EXEMPLE 11 -

On agite à 60°C sous azote pendant 1 heure 40 un mélange de 9,79 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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, 50 cm3 de diméthylformamide, 2,28 g de dioxo-5,6 isopropyl-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,12 cm3 de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 600 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 150 cm3 d'eau, 100 cm3 d'acide chlorhydrique 1N, 2 fois 150 cm3 d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm3 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure.La purification est effectuée par chromatographie sur une colonne de 300 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 5 cm). On élue par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 40-60 (vol.) en recueillant

des fractions de 1 litre. Les fractions 9 à 14 sont concentrées à sec à 20°C sous 20 mm de mercure. On recueille 7,4 g de benzhydryl-oxycarbonyl-2 [(dioxo-5,6 isopropyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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 jaune-orange.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,45 (d, J = 7, 6H, $-CH(CH_3)_2$) ; 3,68 et 4,29 (2d, J = 19, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,84 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,35 (mt, 1H, $-\underline{CH}(CH_3)_2$) ; 5,05 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,86 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,97 (s, 1H, $-COOCH^-$) ; 6,96 (d, J = 16, 1H, $-\underline{CH}=CHS-$) ; 7,11 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 8,74 (s, 1H, $-\underline{NH}\ C(C_6H_5)_3$) ; 9,05 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,53 (s, 1H, =NNH CO- ou $=N-N=\underset{OH}{C}-$) .

On traite à -10°C, sous agitation et pendant 1 heure 30, une solution de 7,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(dioxo-5,6 isopropyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E et de 2,73 cm3 de diméthylacétamide dans 100 cm3 de chlorure de méthylène par 1,25 cm3 de trichlorure de phosphore. On dilue le mélange par 600 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 150 cm3 d'une solution à 2 % de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm3 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 fixé sur 50 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et la poudre déposée sur une colonne de 200 g de gel de silice (diamètre de la colonne : 4 cm). On élue par un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 80-20 (vol.) en recueillant des fractions de 200 cm3. Les fractions 3 et 4 sont concentrées à sec à 20°C sous une pression de 20 mm de mercure et on recueille 5,3 g de benzhydryl-oxycarbonyl-2 [(dioxo-5,6 isopropyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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-orangé.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3400, 1790, 1720, 1685, 1520, 1495, 1450, 1045, 945, 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz)
1,46 (d, J = 7, 6H, $-CH(C\underline{H}_3)_2$) ; 3,64 et 3,84 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,82 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,36 (mt, 1H, $-C\underline{H}(CH_3)_2$) ; 5,24 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,76 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,94 (d, J = 16, 1H, $-C\underline{H}$=CHS-) ; 6,94 (s, 1H, -COOCH<) ; 7,0 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 8,78 (s, 1H, $-N\underline{H}C(C_6H_5)_3$) ; 9,58 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,53 (s, 1H, =NNHCO- ou =N-N=$\underset{\underset{OH}{|}}{C}$-).

On dissout 5,25 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(dioxo-5,6 isopropyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 50 cm3 d'acide formique, dilue par 20 cm3 d'eau et chauffe à 50°C sous agitation pendant 30 minutes. Après refroidissement vers 20°C, 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 25 cm3 d'éthanol, on chasse le solvant à 20°C sous une pression de 20 mm de mercure et on répète ces opérations 3 fois. Le solide est traité au reflux par 600 cm3 d'éthanol, filtré et concentré à 50 cm3 à 20°C sous 20 mm de mercure. Après filtration et séchage de l'insoluble, on obtient 2 g d'[(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 isopropyl-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.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3500, 2200, 1775, 1705, 1680, 1530, 1050, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz)
1,48 (d, J = 7, 6H, $-CH(C\underline{H}_3)_2$) ; 3,64 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,85 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,42 (mt, 1H, $-C\underline{H}(CH_3)_2$) ; 5,22 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,93 (d, J = 16, 1H, $-C\underline{H}$=CHS-) ; 7,07 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,18 (s, 3H, $-NH_3^+$) ; 9,62 (d, J = 9 , 1H, -CONH-) ; 12,55 (s, 1H, =NNHCO- ou =N-N=$\underset{\underset{OH}{|}}{C}$-OH).

La dioxo-5,6 isopropyl-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 peut être préparée selon la méthode décrite dans le brevet BE 830 455.

EXEMPLE 12 -

On agite à 60°C sous azote pendant 3 heures un mélange de 10,04 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 200 cm3 de diméthylformamide, 2,22 g d'allyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm3 de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 600 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 200 cm3 d'eau et 2 fois 100 cm3 d'eau demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure.On reprend le résidu dans 50 cm3 de chlorure de méthylène, ajoute 20 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure. La poudre est déposée sur une colonne de 200 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne : 6,1 cm). On élue par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle 2 litres 20-80 (vol.), 1 litre 10-90 (vol.) puis 2 litres d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 120 cm3. Les fractions 8 à 28 sont évaporées 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 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue orangée.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3380, 1800, 1720, 1670, 1515, 1045, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 3,60 et 4,29 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,85 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,45 (d, J = 5, 2H, $>NCH_2-$) ; 5,05 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,17 à 5,27 (Mt, 2H, $=CH_2$) ; 5,78 à 5,92 (2 Mt, 2H, H en 7 et $-\underline{CH}=CH_2$) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,95 (d, J = 16, 1H, $-\underline{CH}=CHS-$) ; 6,97 (s, 1H, $-COOCH<$) ; 7,09 (d, J = 16, 1H, $=CHS-$) ; 8,78 (s, 1H, $-NHC(C_6H_5)_3$) ; 9,04 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,62 (s, 1H, =N-NH-CO- ou =N-N=C(OH)-).

A un mélange refroidi à -10°C de 2,34 g d'{[(allyl-3)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E et de 0,85 cm3 de diméthylacétamide dans 23 cm3 de chlorure de méthylène, on ajoute 0,40 cm3 de trichlorure de phosphore et agite pendant 30 minutes à -10°C. On verse le mélange dans 250 cm3 d'acétate d'éthyle, lave par 50 cm3 d'eau, 50 cm3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, et 2 fois 50 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 30°C sous 20 mm de mercure. Le résidu, dissous dans 10 cm3 de chlorure de méthylène, est fixé sur 10 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et déposé sur une colonne de 30 g de gel de silice (diamètre de la colonne : 1,4 cm). On élue par 500 cm3 d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 20-80 (vol.) en recueillant des fractions de 60 cm3. Les fractions 2 à 4 sont évaporées à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On 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 thiazol-1,3 yl-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.

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 3,57 et 3,66 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,03 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,52 (d, J = 4, 2H, $>NCH_2-$) ; 5,09 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,26 à 5,38 (2d, 2H, $=CH_2$) ; 5,78 à 5,88 (mt, 1H, $-\underline{CH}=CH_2$) ; 5,92 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,86 (d, J = 16, $-\underline{CH}=CHS-$) ; 6,96 (s, 1H, $-COOCH<$) ; 7,05 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 11,68 (s, 1H, =NNHCO- ou $=N-N=\overset{OH}{C}-$).

On dissout 1,34 g d'{[(allyl-3)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4, 5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 13 cm3

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

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3600, 2300, 1775, 1710, 1680, 1535, 1040, 945

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 3,63 et 3,80 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,88 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 4,48 (d, J = 4, 2H, $-NCH_2-$) ; 5,19 à 5,27 (mt, 3H, $=CH_2$ et H en 6) ; 5,74 à 5,92 (mt, 2H, $-\underline{CH}=CH_2$ et H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,91 (d, J = 16, 1H, $-\underline{CH}=CHS-$) ; 7,09 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,18 (s, $-NH_3^+$) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,61 (s, 1H, =N-NHCO- ou =N-N=C(OH)-).

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 13 -

Une solution de 0,58 g d'[(amino-2 thiazol-1,3 yl-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 0,31 g de sel de sodium de dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 dans 10 cm3 de N,N diméthylformamide est chauffée pendant 4 heures 30 à 60°C. Le mélange réactionnel refroidi est dilué par 150 cm3 d'éther éthylique, le précipité est séparé sur filtre, lavé 2 fois par 25 cm3 d'éther et séché. On obtient 0,6 g d'[(amino-2

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 brut sous la forme d'une poudre beige amorphe.

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

Le produit peut être purifié de la façon suivante : on le redissout dans 50 cm3 de solution diluée de soude (pH = 8) puis ramène à pH = 5 par de l'acide chlorhydrique dilué ; après filtration d'un léger insoluble, la solution obtenue est chromatographiée sur une 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 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 de cristaux jaune clair.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 3,60 (t, J = 5, 2H, $>N-CH_2-\underline{CH_2}OH$) ; 3,84 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 3,92 (t, J = 5, 2H, $>N-\underline{CH_2}CH_2OH$) ; 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, $-NH_2$) ; 7,37 (d, J = 16, 1H, -CH=CH-S-) ; 9,54 (d, J = 9, 1H, $-CONH-C_7$).

On dissout 0,13 g d'[(amino-2 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 dans 21 cm3 de solution N/100 de bicarbonate de sodium. La solution est congelée à -80°C et lyophilisée. On obtient 0,145 g du sel de sodium de l'[(amino-2 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 d'acétate d'éthyle-acide acétique-eau 60-20-20 (vol.).

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

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

A une solution de méthylate de sodium (préparée à partir de 0,85 g de sodium) dans 37 cm3 de méthanol, on ajoute 5 g d'(hydroxy-éthyl)-4 thiosemicarbazide et 5,5 cm3 d'oxalate d'éthyle et chauffe le mélange au reflux pendant 3 heures. Après refroidissement le précipité est séparé par filtration et lavé deux fois par 5 cm3 de méthanol. On obtient le sel de sodium brut qui est alors repris dans 25 cm3 d'eau distillée ; la solution filtrée est acidifiée à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est séparé par 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 ainsi 4,7 g de sel de sodium.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes principales (cm^{-1})
3420, 3200, 3070, 1655, 1575, 1560, 1395, 1205, 1080, 1045, 835

L'(hydroxy-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide peut être obtenu selon la méthode décrite par Y. KAZAKOV et I.Y. POTOVSKII, Doklady Acad. Nank. SSSR, 134, 824 (1960).

EXEMPLE 14 -

On agite à 60°C pendant 80 minutes, sous azote, un mélange de 5,8 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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, 58 cm3

de diméthylformamide, 1,3 g de (méthoxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 0,819 mg de diisopropyléthylamine. Le mélange refroidi vers 20°C est dilué avec 300 cm3 d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée 4 fois par 100 cm3 d'eau au total, séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). Le résidu, dissous dans 250 cm3 d'acétate d'éthyle, est filtré sur une colonne de 32 g de gel de silice et élué par 500 cm3 d'acétate d'éthyle. L'éluat est évaporé à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On obtient ainsi 5,4 g de 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 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'un solide beige.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3400, 2830, 1800, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 3,32 (s, 3H, $-CH_2OCH_3$) ; 3,60 (t, J = 5, 2H, $-CH_2O-$) ; 4,05 (t, J = 5, 2H, $-CH_2N<$); 3,34 et 4,1 (dd, J = 18, 2H, $-S(O)CH_2-$); 4,00 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 4,66 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 6,08 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,71 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,85 (d, J = 16, 1H, -CH=CHS-) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH).

A une solution refroidie à -10°C de 5,3 g de benzhydryloxycarbonyl-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 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 53 cm3 de chlorure de méthylène, on ajoute 2,06 cm3 de diméthylacétamide puis 0,91 cm3 de trichlorure de phosphore. On agite pendant 2 heures à -10°C puis dilue la solution dans 750 cm3 d'acétate d'éthyle, lave cette solution deux fois par 100 cm3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, deux fois par 100 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, concentre à 50 cm3 sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C et ajoute 200 cm3 d'éther isopropylique.

Le solide formé est isolé par filtration, lavé par 20 cm3 d'éther isopropylique et séché. On obtient ainsi 4,2 g d'un solide de couleur crème. Ce solide, dissous dans un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 70-30 (vol.) est chromatographié sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 6 cm). On élue avec 1500 cm3 d'un mélange acétate d'éthyle-cyclohexane 70-30 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 75 cm3. Les fractions 9 à 19 sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On obtient ainsi 2,9 g de 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 thiazol-1,3 yl-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 (cm^{-1}) 3400, 2820, 1785, 1720, 1690, 1590, 1525, 1495, 1450, 1370, 1210, 1110, 1040, 945, 755, 705

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 3,34 (s, 3H, $-CH_2OCH_3$) ; 3,65 (t, J = 5, 2H, $-CH_2O-$) ; 4,11 (t, J = 5, 2H, $-CH_2N<$) ; 3,60 et 3,68 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,06 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 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, $-CH=CHS-$) ; 6,93 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$) ; 6,97 (s, 1H, $-COOCH<$) .

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 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 50 cm3 d'acide formique, ajoute 25 cm3 d'eau et chauffe pendant 15 minutes à 50°C sous agitation. Le mélange est dilué avec 25 cm3 d'eau, refroidi, filtré et concentré à sec à 40°C sous 0,05 mm de mercure. On reprend le résidu trois fois par 50 cm3 d'éthanol en évaporant chaque fois à sec sous pression réduite (0,05 mm de mercure). Le résidu est repris par 200 cm3 d'éthanol à reflux, filtré à chaud sur verre fritté, le résidu à nouveau repris par 100 cm3 d'éthanol à reflux, filtré à chaud, les deux filtrats réunis sont concentrés à 20 cm3, refroidis à 0° et le solide ainsi obtenu est

filtré et séché. On obtient ainsi 1,45 g de carboxy-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 (amino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3480, 2830, 1775, 1710, 1680, 1635, 1590, 1535, 1380, 1110, 1040, 940

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 3,36 (s, 3H, $-CH_2O\underline{CH}_3$) ; 3,56 (t, J = 5, 2H, $-\underline{CH}_2O-$) ; 4,10 (t, J = 5, 2H, $-CH_2N<$) ; 3,62 et 3,73 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,96 (s, 3H, $=NOCH_3$) ; 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,81 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,78 (s, 1H, H du thiazole) ; 6,87 (d, J = 15, 1H, $-\underline{CH}=CH-S-$) ; 7,29 (d, J = 15, 1H, $-CH=\underline{CH}-S-$) ; 6,70 (s large, 3H, $-NH_3^+$) ; 9,55 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,64 (s, 1H, -OH).

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

EXEMPLE 15 -

On agite à 60°C pendant 3 heures, sous azote, un mélange de 10,04 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 200 cm3 de diméthylformamide, 2,76 g d'(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm3 de diisopropyléthylamine. Le mélange refroidi est ensuite dilué par 800 cm3 d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par 1,2 litre d'eau, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On triture le résidu dans 150 cm3 d'éther, isole l'insoluble sur filtre et obtient après séchage 9,5 g d'{[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-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.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3370, 1795, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 750, 735

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,75 (s, 3H, $-COCH_3$) ; 3,65 et 3,90 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 3,86 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 3,88 (t, 2H, $>NCH_2-$) ; 5,26 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,73 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 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, $-N\underline{H}COCH_3$) ; 8,81 (s, 1H, $-NHC(C_6H_5)_3$) ; 9,60 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,60 (s, 1H, =N-NHCO- ou $=N-N=\underset{OH}{C}-$).

A une solution refroidie à -10°C de 9,03 g d'{[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 85 cm3 de chlorure de méthylène, on ajoute 3,4 cm3 de diméthylacétamide puis 1,49 cm3 de trichlorure de phosphore. On agite pendant 2 heures à -10°C, dilue par 500 cm3 de chlorure de méthylène, lave par 250 cm3 d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 250 cm3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On dissout le solide marron obtenu dans un mélange acétate d'éthyle-chlorure de méthylène-méthanol (120-120-80 cm3) et on chromatographie la solution sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4 cm). On élue par 1,5 litre d'un mélange acétate d'éthyle-méthanol 95-5 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 125 cm3. Les fractions 6 à 10 sont concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On recueille 3,33 g d'{[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (trityl-amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'un solide beige.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3380, 1785, 1710, 1680, 1520, 1495, 1445, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,75 (s, 3H, $-COCH_3$) ; 3,32 (mt, 2H, $-\underline{CH}_2NHCO-$) ; 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, -CH=CHS-) ; 6,97 (s, 1H, -COOCH-) ; 7,12 (d, J = 16, 1H, =CHS-) ; 7,98 (t, J = 6, 1H, -NH $COCH_3$) ; 8,75 (s, 1H, $-NHC(C_6H_5)_3$) ; 9,04 (d, J = 9,1H, -CONH-) ; 12,60 (s, 1H, =N-NHCO- ou =N-N=C(OH)-).

On dissout 3,15 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 thiazol-1,3 yl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 80 cm3 d'acide formique, ajoute 30 cm3 d'eau et chauffe à 60°C sous agitation pendant 30 minutes. Le mélange refroidi est filtré et concentré à sec sous pression réduite (0,05 mm de mercure) à 50°C. On reprend le résidu par 250 cm3 d'éthanol, concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C, répète l'opération puis reprend le solide dans 40 cm3 d'éthanol en agitant à 40°C. Après refroidissement, filtration et séchage, on obtient 1,56 g d'{[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3500, 2500, 1775, 1710, 1685 à 1630, 1540, 1045, 950

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,90 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3,48 (m, 2H, $-CH_2NH$) ; 3,62 et 3,73 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$) ; 4,0 (s, 3H, $-OCH_3$) ; 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, $-NH_3^+$) ; 9,50 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 12,54 (s large, 1H, -CONHN= ou -C(OH)=N-N=).

On dissout 0,128 g du produit précédent dans 2 cm3 d'une solution 0,1 M de bicarbonate de sodium, filtre et lyophilise la solution. On recueille 0,127 g du sel de sodium de l'{[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2

oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

On obtient 3,61 g d'(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 {F. inst. [Kofler] > 260°C,

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3365, 3050, 2000, 1710, 1630, 1600-1580, 1545, 1350, 1330, 1200

Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,7 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3 à 3,7 (mt, $-CH_2NHCO-$ et H_2O) ; 4,3 (t, 2H, $>N\ CH_2-$) ; 7,85 (t, 1H, -NHCO-) ; 12,5 (m, 2H, NH du cycle)}, à partir de 4,41 g d'(acétamido-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide et de 3,4 cm3 d'oxalate d'éthyle en présence de méthylate de sodium, par application de la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970).

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

On porte au reflux pendant 2 heures une solution de 57,7 g de N-(acétamido-2 éthyl) dithiocarbamate de méthyle et de 14,6 cm3 d'hydrate d'hydrazine dans 300 cm3 d'éthanol absolu. On refroidit le mélange à 4°C, filtre et sèche l'insoluble à 30°C sous 0,05 mm de mercure. On obtient 39,5 g d'(acétamido-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide sous la forme de cristaux blancs (F. inst. [Kofler] = 171°C).

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) 3280, 3180, 1650, 1560 à 1535, 1360, 1280.

La présente addition concerne également les médicaments qui contiennent comme produit actif au moins un produit de formule générale (I) à l'état pur (sous forme libre ou sous forme de sel) ou sous forme d'une composition en association avec un ou plusieurs adjuvants pharmaceutiquement acceptables. Ces médicaments peuvent être utilisés par voie orale, parentérale ou rectale.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylèneglycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive et des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants ou dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent être également préparées sous forme de compositions solides stériles qui seront dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao ou la suppo-cire.

En thérapeutique humaine, les médicaments selon la présente addition sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 1 et 10 g par jour de produit actif par voie orale, intramusculaire ou intraveineuse pour un adulte.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent des compositions selon la présente addition.

EXEMPLE A

On prépare une solution injectable ayant la composition suivante :

- sel de sodium de 1'{[(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [(amino-2 thiazol-1,3 yl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E) ..... 260 mg
- chlorure de sodium ..... 1,5 mg
- soluté injectable 2 cm3

Cette solution contient 250 mg de produit actif compté en acide libre.

EXEMPLE B

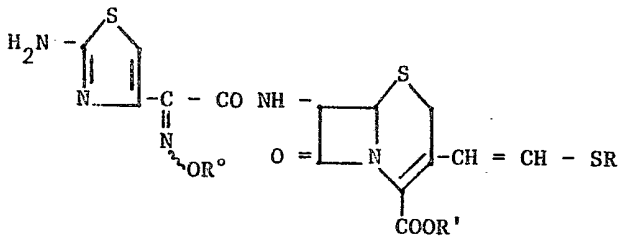
On prépare une solution injectable ayant la composition suivante :

- sel de sodium de 1'[(amino-2 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) ..... 260 mg
- chlorure de sodium ..... 1,5 mg
- soluté injectable 2 cm3

Cette solution contient 250 mg de produit actif compté en acide libre.

REVENDICATIONS

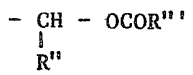
1 - Une nouvelle thiovinyl-3 céphalosporine caractérisée en ce qu'elle répond à la formule générale :



dans laquelle

R représente un radical L-amino-2 carboxy-2 éthyle ou hétérocyclyle choisi parmi : tétrazolyle-5 substitué en position -1 par un radical acylaminoalcoyle, thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical hydroxy ou acylaminoalcoyle, thiadiazol-1,2,4 yl-5 substitué par un radical alcoyle ou alcoyloxy, pyridyle-2, -3 ou -4 éventuellement N-oxydé, triazol-1,2,3 yl-5, triazol-1,3,4 yl-5, pyridazinyl-3 substitué en position -6 par un radical alcoyle, méthoxy, amino ou acylamino et éventuellement N-oxydé, tétrazolo[4,5-b] pyridazinyle-6, dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 par un radical alcoyle, allyle, hydroxyalcoyle, alcoyloxyalcoyle ou acylaminoalcoyle,

le symbole R° représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, et le symbole R' représente un atome d'hydrogène ou un radical facilement éliminable par voie enzymatique de formule générale :



dans laquelle R" représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle et R"' représente un radical alcoyle ou le radical cyclohexyle,

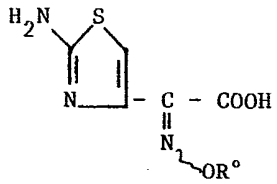
étant entendu que les radicaux et portions alcoyles ou acyles cités ci-dessus sont (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone,

sous ses formes syn ou anti et E ou Z et leurs mélanges,

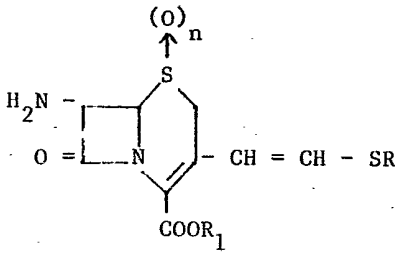
ainsi que ses sels d'addition avec les acides, sels métalliques et

sels d'addition avec les bases azotées.

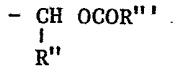
2 - Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un acide de formule générale :



dans laquelle R° est défini selon la revendication 1, et dont la fonction amine est préalablement protégée (ainsi que l'oxime lorsque R° représente l'hydrogène) ou un dérivé réactif de cet acide, sur une amino-7 céphalosporine de formule générale :

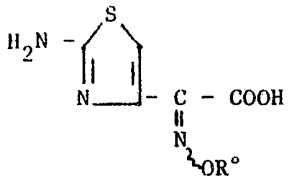


dans laquelle R est défini selon la revendication 1, R_1 représente un atome d'hydrogène, un radical de formule générale :



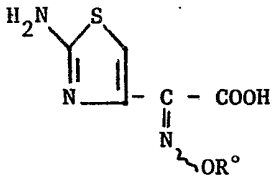
tel que défini dans la revendication 1, ou un radical protecteur facilement éliminable, et n représente 0 ou 1, puis lorsque n =1 on réduit l'oxyde obtenu et élimine les radicaux protecteurs puis transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide, en un sel métallique, ou en un sel d'addition avec une base azotée.

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on utilise un acide de formule générale :



dans laquelle R° est défini selon la revendication 1, et dont la fonction amine est préalablement protégée par un groupement t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, trichloracétyle, chloracétyle, trityle, dibenzyle, benzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle ou p.méthoxybenzyloxycarbonyle.

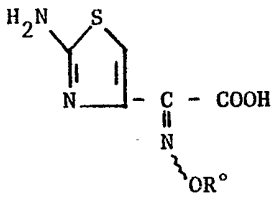
4 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on utilise un acide de formule générale :



dans laquelle R° est un groupement trityle ou tétrahydropyrannyle protecteur de la fonction oxime.

5 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on utilise une amino-7 céphalosporine dans laquelle le radical facilement éliminable représenté par R_1 est choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle et p.méthoxybenzyle.

6 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on utilise un dérivé réactif de l'acide de formule générale :



dans laquelle R° est défini selon la revendication 1, choisi parmi

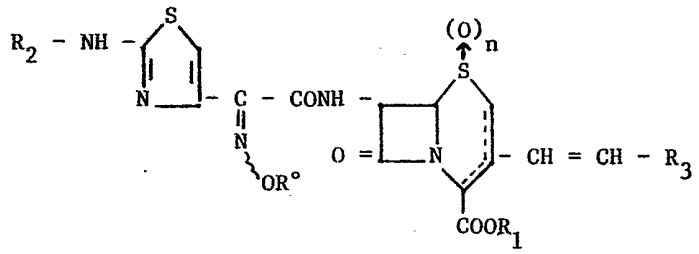
l'anhydride, un anhydride mixte, un ester réactif et un halogénure de cet acide.

7 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que, lorsqu'on utilise une amino-7 céphalosporine dont le radical R comporte un substituant hydroxy,amino ou carboxy, ce groupement est préalablement protégé.

8 - Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un thiol de formule générale :

$$R - SH$$

dans laquelle R est défini selon la revendication 1, sur un dérivé de céphalosporine (ou, le cas échéant, sur un mélange des isomères) de formule générale :



dans laquelle, R° étant défini selon la revendication 1, R_1 et n étant définis selon la revendication 2,
lorsque n = 0 ce dérivé se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3,
lorsque n = 1 ce dérivé se présente sous forme bicyclooctène-2,
le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z, R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical protecteur du radical amino, et R_3 représente un radical de formules générales:

$$-O-SO_2R'_3$$

ou

$$-O-CO\ R'_3$$

dans lesquelles R'_3 est un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou phényle substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle

ou nitro, puis lorsque n = 1 on réduit l'oxyde obtenu, élimine éventuellement les radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en sel d'addition avec un acide, un sel métallique, ou un sel d'addition avec une base azotée.

9 - Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que la réaction s'effectue en présence d'une pyridine ou d'une base organique tertiaire.

10 - Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, pour lequel R' représente un radical de formule générale :

tel que défini dans la revendication 1, caractérisé en ce que l'on estérifie un produit selon la revendication 1 pour lequel R' est un atome d'hydrogène, par toute méthode connue en soi pour préparer un ester à partir d'un acide, sans toucher au reste de la molécule, puis transforme éventuellement le produit obtenu en sel d'addition avec un acide.

11 - Médicament, caractérisé en ce qu'il contient au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur ou sous forme de composition avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.