

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 12.12.91.

③③ Priorité :

④③ Date de la mise à disposition du public de la demande : 18.06.93 Bulletin 93/24.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche : Se reporter à la fin du présent fascicule.

⑥③ Références à d'autres documents nationaux apparentés :

⑦① Demandeur(s) : ROUSSEL-UCLAF Société Anonyme à Directoire et Conseil de Surveillance — FR.

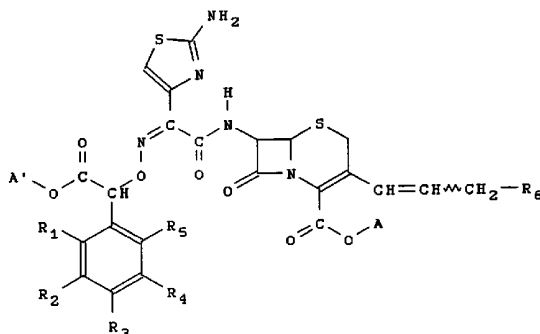
⑦② Inventeur(s) : Aszodi Jozsef, Chantot Jean-François, Fauveau Patrick, Gouin d'Ambrières Solange et Humbert Daniel.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Bourgoin André Roussel-Uclaf.

⑤④ Nouvelles céphalosporines comportant en position 7, un radical benzyloxyimino substitué, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

⑤⑦ L'invention a pour objet les produits de formule générale (I):



(I)

isomère syn, dans laquelle:

R₁, R₂, R₃ et R₅ représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un radical hydroxy, alkyloxy, mercapto, alkylthio, nitro, cyano, amino, alkylamino, dialkylamino, carbamoyl, (alkylamino) carbonyle, (dialkylamino) carbonyle, carboxy, alcoxycarbonyle, acyloxy,

R₄ représente un radical hydroxy ou alkyloxy,

étant entendu que lorsque R₃ représente un radical hydroxy, ou alkyloxy, R₁, R₂ et R₅ ne représentent pas ensemble un atome d'hydrogène,

A' et A' représentent un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée, ou bien l'un ou chacun des groupes CO₂A ou CO₂A' représentent CO₂.

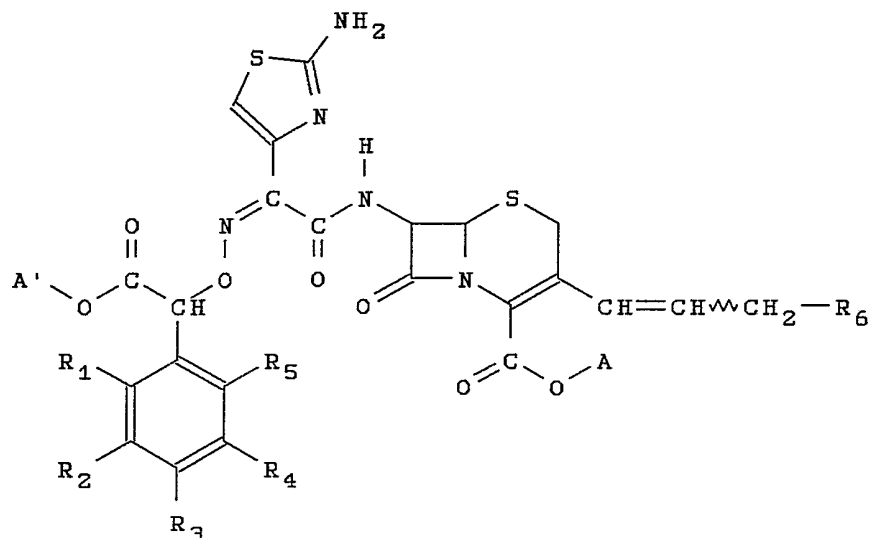
Ces produits possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques qui justifient leur emploi comme médicaments.



La présente invention concerne de nouvelles céphalosporines comportant sur la chaîne latérale en position 7, un radical benzyloxyimino substitué, leur procédé de préparation, leur application comme médicaments, les compositions les

5 renfermant et les nouveaux intermédiaires obtenus.

L'invention a pour objet les produits de formule générale (I) :



(I)

isomère syn, sous forme (R) ou (S) ou d'un mélange (R,S), sous

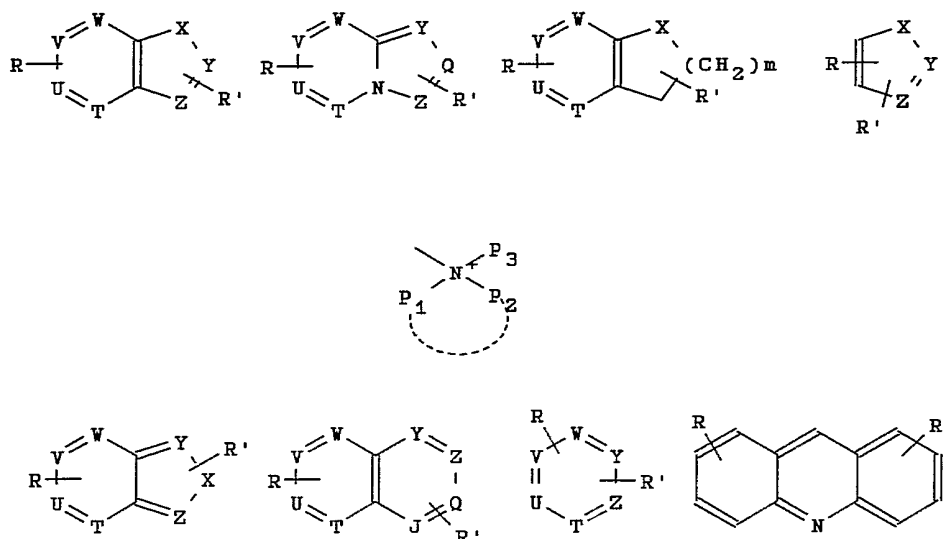
10 forme de sel interne ou de leurs sels avec les acides minéraux organiques, formule dans laquelle :

R₁, R₂, R₃ et R₅ identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un des radicaux choisis parmi le radical hydroxy, alkyloxy renfermant de un à

15 quatre atomes de carbone, mercapto, alkylthio renfermant de un à quatre atomes de carbone, nitro, cyano, amino, alkylamino renfermant de un à quatre atomes de carbone, dialkylamino renfermant de deux à huit atomes de carbone, carbamoyl, (alkyl-amino) carbonyl renfermant de deux à cinq atomes de carbone,

20 (dialkylamino) carbonyl renfermant de trois à neuf atomes de carbone, carboxy, alcoxycarbonyl renfermant de deux à cinq atomes de carbone, acyloxy renfermant de un à huit atomes de carbone,

R_4 représente un radical hydroxy ou un radical alcyloxy renfermant de un à huit atomes de carbone,
 étant entendu que lorsque R_3 représente un radical hydroxy, ou un radical alcyloxy renfermant de un à huit atomes de carbone,
 5 R_1 , R_2 et R_5 ne représentent pas ensemble un atome d'hydrogène,
 A' et A' identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée,
 10 ou bien un seul ou chacun des groupes CO_2A ou CO_2A' représentent CO_2^- ,
 le trait ondulé signifie que le groupement CH_2R_6 peut se trouver dans la position E ou Z et R_6 représente sous forme d'ammonium quaternaire, un des radicaux suivants :



15 dans lesquels X représente CH_2 , NH, O ou S ;
 Q, J, Y, T, U, V, W et Z identiques ou différents représentent indépendamment les uns des autres CH ou N, étant entendu que chacun de ces radicaux cycliques contient de un à cinq hétéroatomes cycliques, qu'au moins un de ces hétéroatomes est
 20 l'atome d'azote et que ces radicaux cycliques peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux R ou R' ;
 R et R', identiques ou différents représentent un atome d'halogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un radical alkyloxy renfermant de 1 à 4 atomes de

carbone, un atome d'halogène, un radical cyano, un radical $\text{CO}_2\text{-Q}_1$, $\text{CO-NQ}_1(\text{Q}_2)$, $\text{NQ}_1(\text{Q}_2)$, $\text{SO}_2\text{-NQ}_1(\text{Q}_2)$, CS-NH_2 , NH-CO-Q_1 , CH=N-OH , CH=N-O-Q_1 , $\text{CH}_2\text{-CN}$, $\text{CH}_2\text{-S-Q}_1$ dans lesquels Q_1 et Q_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou
 5 un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, P_1 , P_2 et P_3 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un des substituants indiqués ci-dessus pour R et R', le symbole - - - indique que P_1 et P_2 peuvent éventuel-
 10 lement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons.

Par radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, on entend les radicaux, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec-butyle ou tert-butyle.

15 Par radical alkyloxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, on entend les radicaux, méthoxy, éthoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, sec-butoxy ou tert-butoxy.

Par radical alkylthio renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, on entend les radicaux, méthylthio, éthylthio,
 20 propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, sec-butylthio ou tert-butylthio.

Par radical alkylamino renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, on entend les radicaux, méthylamino, éthylamino, propylamino, isopropylamino, butylamino, isobutylamino, sec-
 25 butylamino ou tert-butylamino.

Par radical dialkylamino renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux, diméthylamino, diéthylamino, dipropylamino, diisopropylamino, dibutylamino, diisobutylamino, éthyl méthylamino, propyl méthylamino, butyl
 30 méthylamino, propyl éthylamino.

Par radical (alkylamino) carbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux, (méthylamino) carbonyle, (éthylamino) carbonyle, (propylamino) carbonyle, (isopropylamino) carbonyle, (butylamino) carbonyle.

35 Par radical alkoxycarbonyle renfermant de 2 à 5 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle.

Par radical (dialkylamino) carbonyle renfermant de 3 à 9

atomes de carbone, on entend notamment les radicaux, (diméthylamino) carbonyle, (diéthylamino) carbonyle, (dipropylamino) carbonyle.

Par radical acyloxy renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, on entend notamment les radicaux acétoxy, propionyloxy ou benzoyloxy.

Par atome d'halogène, on entend atome de fluor, chlore, brome ou iode.

Lorsque P_1 et P_2 forment un hétérocycle avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, il peut s'agir d'une pyrrolidine, d'une morpholine ou d'une pipéridine.

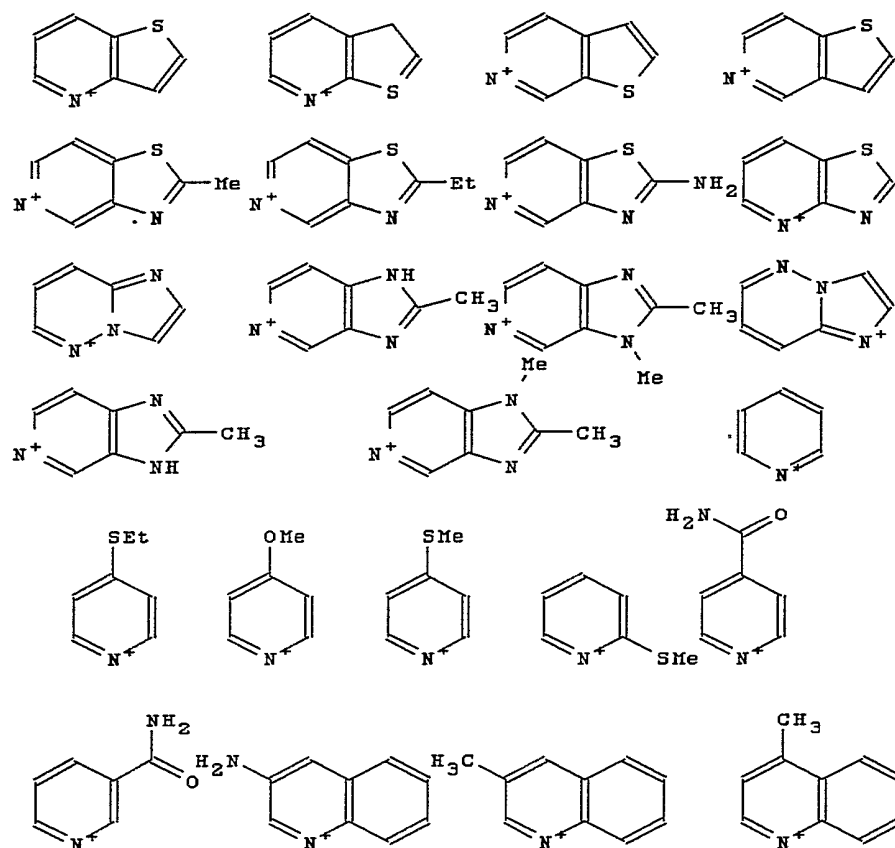
Lorsque R_4 représente un radical alcyloxy, il s'agit notamment des radicaux acétoxy, propionyloxy ou benzoyloxy. Parmi les valeurs de A' on peut citer un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut citer, parmi les bases organiques, la méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris(hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la N-méthylglucamine.

Les produits de formule (I) peuvent également se présenter sous forme de sel interne pur, sous forme salifiée ou sous forme associée aux acides de la solution. Parmi les acides avec lesquels on peut salifier le ou les produits de formule (I), on peut citer entre autres, les acides acétique, trifluoroacétique, maléïque, tartrique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, para-toluènesulfonique, phosphorique, sulfurique, chlorhydrique, bromhydrique, iodhydrique.

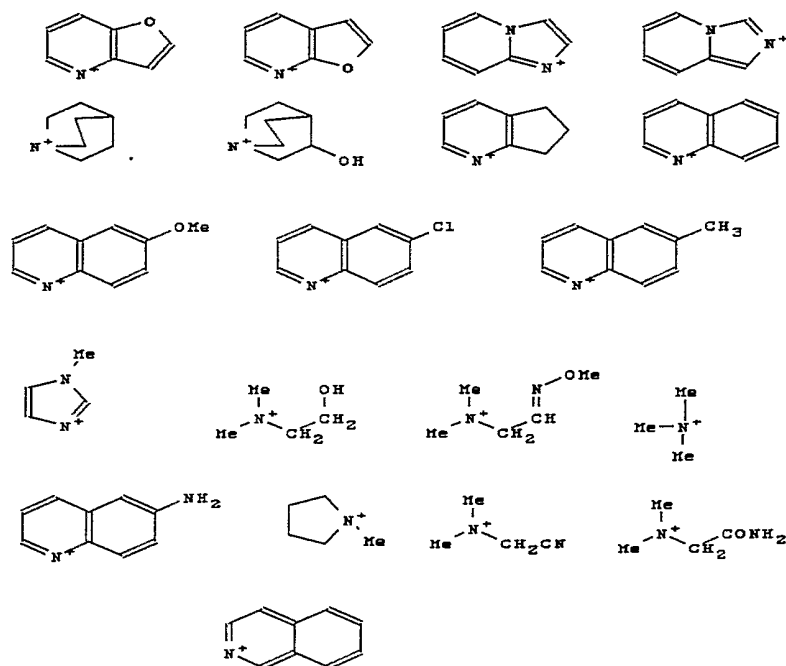
Dans un mode préféré de l'invention, A' représente un atome d'hydrogène et CO_2A représente CO_2^- .

L'expression sous forme d'ammonium quaternaire indique que le radical R_6 est lié par le ou l'un des atomes d'azote qu'il comporte.

L'invention a particulièrement pour objet les produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R_6 représente un des radicaux suivant :



ou encore l'un des radicaux suivants :



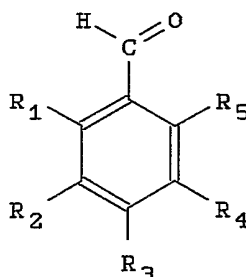
L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R_6 représente le radical quinoléinium, isoquinoléinium, 4-(méthylthio) pyridinium ou le radical thiéno[2,3-b]pyridinium, ceux dans laquelle R_3 et R_4 représentent chacun un radical hydroxy et ceux dans laquelle R_2 et R_5 représentent chacun un atome de chlore.

L'invention a tout particulièrement pour objet les produits dont les noms suivent :

- 10 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2-chloro 3,4-dihydroxy-
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 15 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-cyano 4,5-dihydroxy
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 20 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-fluoro 4,5-dihydroxy
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 25 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 30 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta[Z(S*)]]] 1-[3-[7-
[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-cyano 4,5-dihydroxy
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] thiéno[2,3-b]-
pyridinium,
- 35 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] isoquinoléinium

(R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
 [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy
 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
 5 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 4-(méthylthio)
 pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

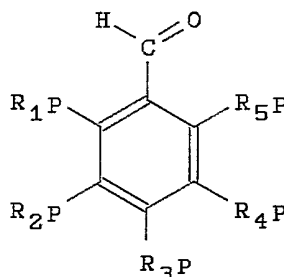
L'invention a également pour objet un procédé de prépara-
 tion des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus,
 caractérisé en ce que l'aldéhyde aromatique de formule (II)



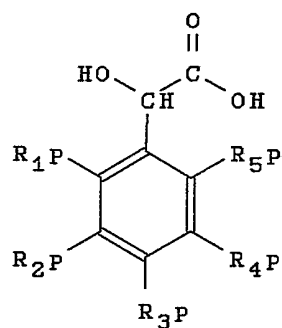
(II)

10

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis à la
 revendication 1, est si nécessaire protégé en ses fonctions
 réactives et transformé ainsi en aldéhyde aromatique de for-
 15 mule (II)_p :

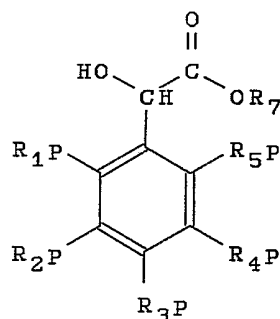
(II)_p

dans laquelle R_{1p} , R_{2p} , R_{3p} , R_{4p} et R_{5p} représentent respecti-
 vement les valeurs de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 telles que définies
 précédemment ou une fonction réactive protégée, ledit aldéhyde
 20 de formule (II)_p est homologué en alpha-hydroxy acide de
 formule (III) :



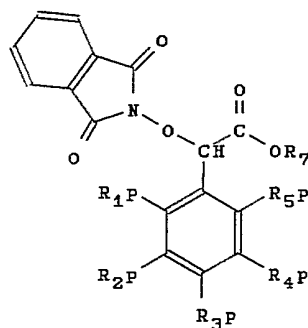
(III)

acide que l'on estérifie en alpha-hydroxy ester de formule (IV) :



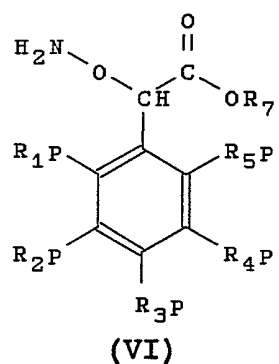
(IV)

5 dans laquelle R_7 représente le reste d'un ester aisément clivable, ledit alpha-hydroxy ester est traité par de la N-hydroxy phtalimide pour conduire au dérivé de formule (V) :

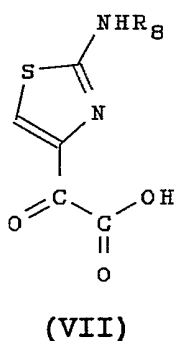


(V)

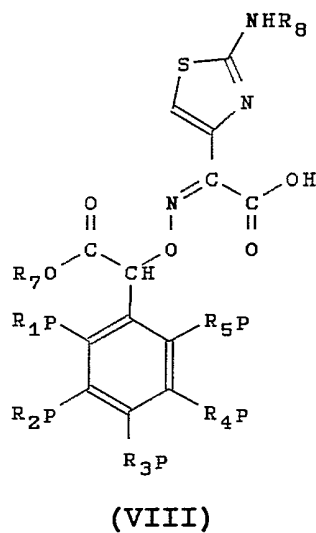
dérivé de formule (V) que l'on réduit en hydroxylamine O-10 substitué de formule (VI) :



produit de formule (VI) que l'on condense avec un dérivé de l'acide (2-amino thiazol-4-yl) glyoxylique de formule (VII) :

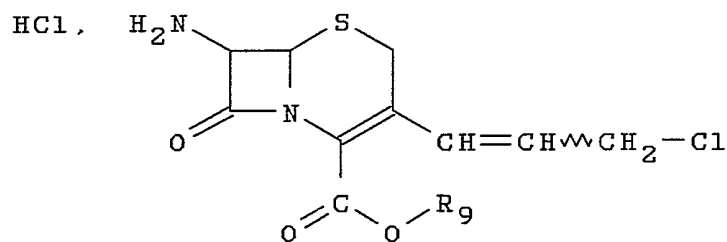


5 dans laquelle R₈ représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de la fonction amine, pour former le dérivé de l'acide alpha-hydroximino acétique de formule (VIII) :



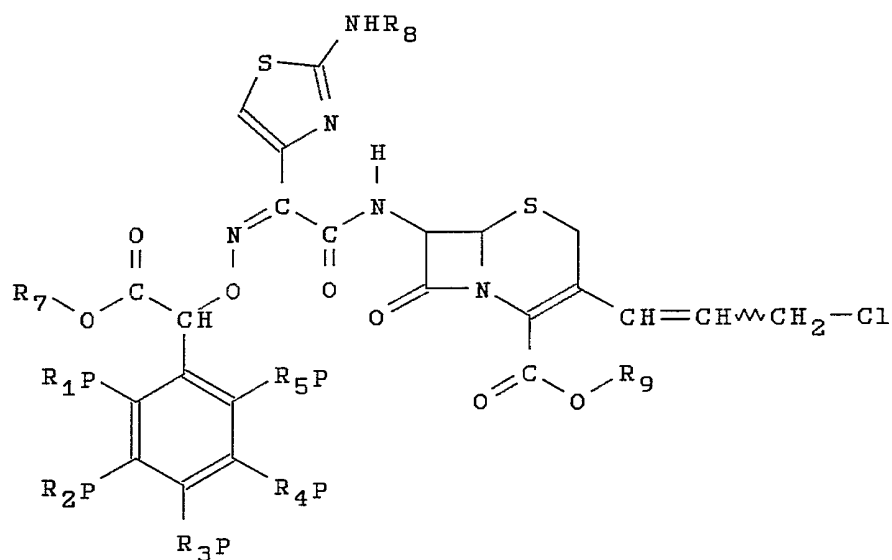
produit de formule (VIII) que l'on amidifie avec un ester du chlorhydrate de l'acide 7-amino 3-(3-chloro 1-propènyl) 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylique de formule (IX) :

5



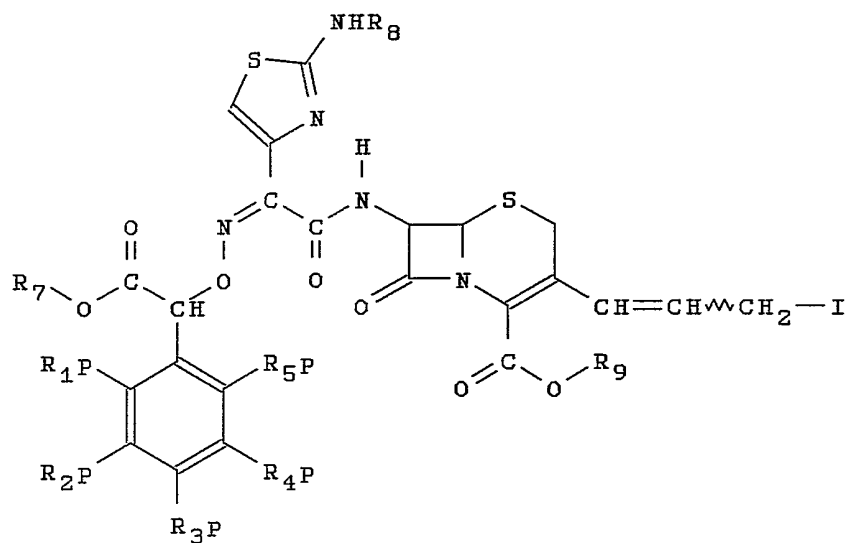
(IX)

ou de ses sels, dans laquelle R_9 représente le reste d'un ester aisément clivable, pour conduire au dérivé de l'acide 7-(N-substitué amido) 3-(3-chloro 1-propènyl) 8-oxo 5-thia 1-10 azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylique de formule (X) :



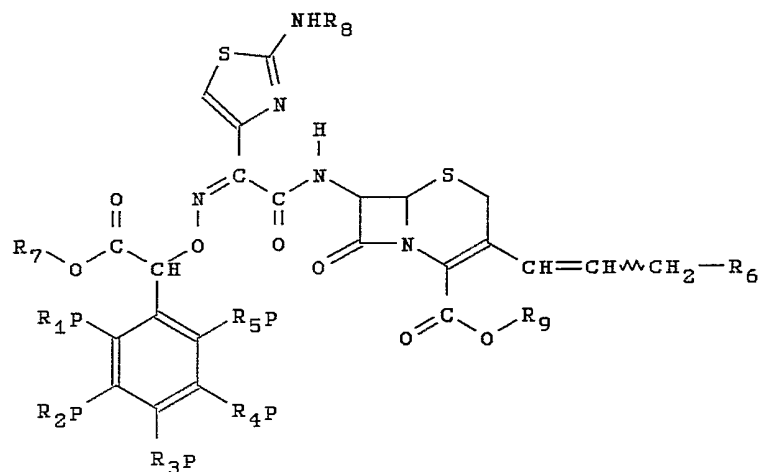
(X)

produit de formule (X) que l'on transforme en analogue 3-(3-iodo propènylé) de formule (XI) :



(XI)

produit de formule (XI) que l'on traite avec une base de formule R_6 pour obtenir le produit de formule (XII) :



(XII)

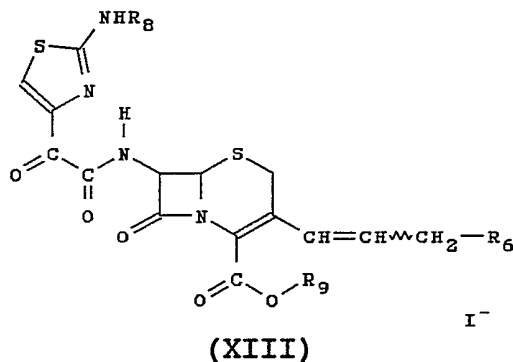
5 produit de formule (XII) à partir duquel si désiré, l'on isole les isomères (E) ou (Z) ou transforme les isomères (Z) en isomère (E) et produit de formule (XII) que l'on soumet à une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

a) coupure par hydrolyse ou par action de la thiourée de tout

10 ou partie des groupements esters ou des groupements de protection du radical amino ou des radicaux hydroxyles,

- b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,
- c) salification par un acide du radical amino,
- d) séparation des produits sous forme de mélange R,S en R 5 ou S.

L'invention a aussi pour objet une variante du procédé décrit ci-dessus, caractérisé en ce que l'hydroxylamine O-substitué de formule (VI) est condensé au produit de formule (XIII) :



10

pour conduire au produit de formule (XII) telle que définie précédemment.

Les fonctions hydroxy protégées que peuvent représenter R_{1p} , R_{2p} , R_{3p} , R_{4p} et R_{5p} , sont choisies parmi les groupes acyloxy tel que par exemple formyloxy, acétoxy, propionyloxy, chloroacétoxy, bromoacétoxy, dichloroacétoxy, trichloroacétoxy, trifluoroacétoxy, méthoxyacétoxy, phénoxyacétoxy, benzoxyloxy, benzoylformoxy, p-nitro benzoxyloxy. On peut citer également les groupements éthoxycarbonyloxy, méthoxycarbonyl-
oxy, propoxycarbonyloxy, 2,2,2-trichloro éthoxycarbonyloxy, benzyloxycarbonyloxy, tert-butoxycarbonyloxy, 1-cyclopropyl éthoxycarbonyloxy, phtaloyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valéryloxy, isovaléryloxy, oxalyloxy, succinyloxy et pivaloyl-
oxy, phénylacétoxy, phénylpropionyloxy, métyloxy, chloroben-
zoxyloxy, para-nitrobenzoxyloxy, para-tert-butyl benzoxyloxy, caprylyloxy, acryloyloxy, méthylcarbamoxyloxy, phénylcarbamoyloxy, naphtylcarbamoxyloxy.

On peut également citer les radicaux phénoxy, 4-chloro phénoxy, tolyloxy ou tert-butyl phénoxy, tétrahydropyran-

nyloxy, tétrahydrothiopyrannyloxy, méthoxytétrahydropyran-nyloxy, trityloxy, benzyloxy, 4-méthoxy benzyloxy, benzhydryloxy, trichloroéthoxy, 1-méthyl 1-méthoxyéthoxy, ou les radicaux alkoxy alkoxy-méthyle tel que méthoxy éthoxy méthyle.

- 5 Deux radicaux hydroxy adjacents peuvent être protégés en formant un radical méthylènedioxy, isopropylènedioxy, 1,1-cyclohexyl bis(oxy), diphénylméthylènedioxy, carbonate ou hydroxy borannylbis(oxy) ;

Les fonctions hydroxy protégées que peuvent représenter
 10 R_{1p} , R_{2p} , R_{3p} , R_{4p} et R_{5p} , sont choisies de préférence parmi les groupes méthoxyéthoxyméthoxy, propionyloxyméthoxy, acétoxyméthoxy, butoxy, isobutoxy, tert-butoxy, pentoxy, hexyloxy, butyryloxyméthoxy, valéryloxyméthoxy, pivaloyloxyméthoxy, 2-acétoxy éthoxy, 2-propionyloxy éthoxy, 2-butyryloxy
 15 éthoxy, 2-iodoéthoxy, 2,2,2-trichloro éthoxy, vinyloxy, allyloxy, éthynyloxy, propynyloxy, benzyloxy, 4-méthoxy benzyloxy, 4-nitro benzyloxy, phényléthoxy, trityloxy, diphénylméthoxy ou 3,4-diméthoxyphénoxy.

On préfère particulièrement le groupement 2-méthoxy
 20 éthoxyméthoxy (MEM-O).

Les restes de groupements ester facilement clivables que représentent R_7 et R_9 , sont choisis parmi les groupements butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, isopropylloxyméthyle, alpha-méthoxy éthyle,
 25 alpha-éthoxy éthyle, méthylthiométhyle, éthylthiométhyle, isopropylthiométhyle, pivaloyloxyméthyle, acétoxyméthyle, propionyloxyméthyle, butyryloxyméthyle, isobutyryloxyméthyle, valéryloxyméthyle, isovaléryloxyméthyle, tert-butylcarbonyloxyméthyle, hexadécanoyloxyméthyle, pivaloyloxyméthyl, pro-
 30 pionyloxyéthyle, isovaléryloxyéthyle, 1-acétoxy éthyle, 2-acétoxy éthyle, 1-propionyloxy éthyle, 2-propionyloxy éthyle, 1-butyryloxy éthyle, 2-butyryloxy éthyle, 1-(tert-butylcarbonyloxy) éthyle, 1-acétoxy propyle, 1-hexadécanoyloxy éthyle, 1-propionyloxy propyle, 1-méthoxycarbonyloxy éthyle, méthoxy-
 35 carbonyloxyméthyle, 1-acétoxy butyle, 1-acétoxy hexyle, 1-acétoxy heptyle, phtalidyle, 5,6-diméthoxy phtalidyle, tert-butylcarbonylméthyle, vinyle, allyle, 2-chloro allyle, éthynyle, propynyle, méthoxycarbonylméthyle, benzyle, 4-méthoxy

benzyle, 4-nitro benzyle, phénéthyle, trityle, diphénylméthyle, phényle, 4-chloro phényle, tolyle, tert-butyl phényle, 3,4-diméthoxy phényle, méthoxyéthoxyméthyle, diméthylaminoéthyle, cyanométhyle, tert-butoxycarbonylméthyle, 2,2-éthylène-
 5 lènedioxy éthyle, cyanoéthyle, 2,2-diméthoxy éthyle ; 2-chloro éthoxyméthyle, (2-hydroxy éthoxy) éthyle, 2,3-époxy propyle, 3-diméthylamino 2-hydroxy propyle, 2-hydroxy éthyle, 2-méthylaminoéthoxyméthyle, (2-amino éthoxy) méthyle, 3-méthoxy 2,4-thiadiazol-5-yle, tétrahydropyrann-2-yle, 1-méthoxy 1-méthyl
 10 éthyle, 2-hydroxy 1-méthyl éthyle, isopropyle, carbamoylméthyle, chlorométhyle, 2-chloro éthyle, 2,2,2-trichloro éthyle, 2-iodo éthyle, acétyle, méthyle, 2-méthylthio éthyle, thiocyanatométhyle, 2-chloro 1-acétoxy éthyle, 2-bromo 1-acétoxy éthyle, 2-fluoro 1-acétoxy éthyle, 2-méthoxy 1-acétoxy éthyle,
 15 2-méthyl 1-acétoxy propyle, 1-méthyl 1-acétoxy éthyle, 1-(méthoxyacétoxy) éthyle, 1-acétyl carbonyloxyéthyle, 1-hydroxy acétoxyéthyle, 1-(2-thiényle) carbonyloxyéthyle, 1-(2-furyl) carbonyloxyéthyle, 1-(5-nitro 2-furyl) carbonyloxyéthyle, 1-(2-pyrrolyl) carbonyloxyéthyle, 1-(propionyloxy-car-
 20 bonyloxy) éthyle, 1-(propoxycarbonyloxy) éthyle, 1-(isopropoxycarbonyloxy) éthyle, 1-(méthoxyéthoxycarbonyloxy) éthyle, 1-(allyloxy-carbonyloxy) éthyle, isopropoxycarbonyl méthyle, 1-[(2,3-époxy propyl) oxycarbonyloxy] éthyle, 1-[(2-furyl) méthoxycarbonyloxy] éthyle, 1-[(2-fluoro éthoxy) carbonyloxy]
 25 éthyle, 1-(méthoxycarbonyloxy) propyle, 1-(méthoxycarbonyloxy) 1-méthyl éthyle, (méthoxycarbonyloxy) chlorométhyle, 1-(méthoxycarbonyloxy) 2-chloro éthyle, 1-(méthoxy carbonyloxy) 2-méthoxy éthyle, 1-(méthoxycarbonyloxy) allyle ou un reste 5-méthyl 2-oxo 1,3-dioxol-4-yle ;

30 On préfère le radical diphénylméthyle pour R_7 et 4-méthoxy benzyle ou diphénylméthyle pour R_9 .

Le groupement protecteur du radical amino que peut représenter R_8 peut être par exemple un groupe carbamoyle méthyl carbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle, ainsi que les
 35 thiocarbamoyles correspondants, un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone substitué ou non substitué tel que, préférentiellement, trichloroéthyle, tert-butyle ou tert-amyle, un radical aralkyle tel que benzyle, 4-méthoxy benzyle, phéné-

thyle, trityle, 3,4-diméthoxy benzyle ou benzhydryle, un radical acyle aliphatique, aromatique ou hétérocyclique substitué ou non, tel que par exemple formyle, acétyle, propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, chloroacéty-
5 le, dichloroacétyle, trichloroacétyle, bromoacétyle, trifluoroacétyle benzoyle, toluoyle, naphtoyle, chlorobenzoyle, para-nitro benzoyle, para-tert-butyl benzoyle, phénoxyacétyle, caprylyle, décanoyle, acryloyle, phtaloyle, mésyle, phénylacétyle, phénylpropionyle, oxalyle, succinyle, pivaloyle, un
10 radical alcoxycarbonyle ou cycloalcoxycarbonyle inférieur tel que par exemple, méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxycarbonyle, isopropoxycarbonyle, butoxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, pentoxycarbonyle, hexyloxycarbonyle, trichloroéthoxy carbonyle, un groupe aral-
15 coxycarbonyle, tel que benzyloxycarbonyle.

On préfère le groupement trityle.

La liste ci-dessus n'est pas limitative, il est évident que d'autres groupements protecteurs des amines, groupements connus en particulier dans la chimie des peptides, peuvent
20 également être utilisés.

Le dérivé fonctionnel de l'acide de formule (VIII) peut être par exemple un halogénure, un anhydride symétrique ou mixte, l'amide, l'azide ou un ester activé.

Comme exemple d'anhydride mixte on peut citer par exemple
25 celui formé avec le chloroformiate d'isobutyle et celui formé avec le chlorure de pivaloyle et les anhydrides mixtes carboxylique-sulfonique formé par exemple avec le chlorure de paratoluène sulfonyle.

Comme exemple d'ester activé, on peut mentionner l'ester
30 formé avec le 2,4-dinitrophénol et celui formé avec l'hydroxybenzothiazole.

Comme exemple d'halogénure, on peut citer le chlorure ou le bromure.

L'anhydride peut être formé in situ par action de carbo-
35 diimide N,N'-disubstitué, par exemple le N,N-dicyclohexylcarbodiimide.

La réaction d'acylation est conduite de préférence dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène. On peut

cependant utiliser d'autres solvants tels que le tétrahydrofuranne, le chloroforme ou le diméthylformamide.

Lorsqu'on utilise un halogénure d'acide et de manière générale lorsqu'une molécule d'acide halohydrique est libérée
5 au cours de la réaction, on réalise la réaction de préférence en présence d'une base telle que la soude, la potasse, les carbonates et carbonates acides de sodium ou de potassium, l'acétate de sodium, la triéthylamine, la pyridine, la morpholine ou la N-méthylmorpholine.

10 La température de réaction est en général inférieure ou égale à la température ambiante.

On peut également faire agir directement un produit de formule (VIII) avec un produit de formule (IX) en présence d'un carbodiimide telle que le diisopropylcarbodiimide ou le
15 1-(3-diméthylamino propyl) 3-éthyl carbodiimide (EDC). Un exemple d'une telle préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale.

L'action des réactifs capable d'introduire le radical R_6 sur le produit de formule (IV) est effectuée dans les
20 conditions suivantes :

Lorsque Hal représente par exemple un atome de chlore, on peut effectuer in situ ou séparément une substitution de l'atome de chlore par un atome d'iode en présence d'iodure de sodium puis ajoute ensuite le réactif désiré, en présence ou
25 non d'un solvant organique tel que le dichlorométhane, l'acétonitrile ou le tétrahydrofuranne.

On peut également faire agir directement sur le produit de formule (X), le réactif de formule R_6 désiré en présence de tétrafluoroborate d'argent.

30 L'isomérisation des produits de formule (XII) peut être différente de celle des produits de formule (X) ou (XI) utilisés au départ. Dans le cas où l'on isole l'isomère Z, on peut transformer cet isomère en isomère E selon les méthodes usuelles, notamment par action de l'iode.

35 Selon les valeurs de R_7 , R_8 , R_9 , R_{1p} , R_{2p} , R_{3p} , R_{4p} et R_{5p} , l'action sur le produit de formule (XII) d'un ou plusieurs agents d'hydrolyse, d'hydrogénolyse ou de la thiourée a pour but d'éliminer le radical R_8 lorsque celui-ci représente

un radical protecteur du radical amino, de transformer les radicaux R_{1p} , R_{2p} , R_{3p} , R_{4p} et R_{5p} respectivement en radicaux R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 lorsque ceux-ci représentent un groupement protecteur des radicaux hydroxyle et/ou d'éliminer les radicaux R_7 et R_9 lorsque ceux-ci représentent, parmi les groupements esters facilement clivables l'un de ceux que l'on désire éliminer.

Cependant, il est bien entendu possible d'éliminer R_8 et de transformer les radicaux R_{1p} , R_{2p} , R_{3p} , R_{4p} et R_{5p} respectivement en radicaux R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 lorsque ceux-ci représentent un groupement protecteur des radicaux hydroxyle sans toucher aux substituants R_7 et R_9 lorsque ceux-ci doivent être conservés. La nature des réactifs à mettre en jeu dans un tel cas est bien connu de l'homme de métier. Des exemples de telles réactions sont donnés plus loin dans la partie expérimentale. On trouvera par exemple une description des différentes méthodes d'élimination des différents groupements protecteurs dans la demande de brevet français B.F. 2.499.995.

Etant donné la nature des groupements protecteurs préférés que l'on utilise : trityle pour R_8 , 2-méthoxy éthoxy méthyle pour protéger les fonctions hydroxy que peuvent représenter un ou plusieurs des substituants R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 , diphenylméthyle pour R_7 et 4-méthoxy benzyle ou diphenylméthyle pour R_9 , on utilise de préférence l'acide trifluoroacétique sans solvant ou dans un solvant tel que l'anisole ou un mélange de solvants tels que anisole/chlorure de méthylène. On obtient alors un sel avec l'acide trifluoroacétique. On peut revenir à la base libre par action d'une base telle que le carbonate de triéthylamine.

La salification des produits peut être effectuée selon les méthodes usuelles ; elle peut par exemple, être obtenue par action, sur un produit sous forme acide ou sur un solvat, par exemple, le solvat éthanolique ou un hydrate de cet acide, d'une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le carbonate ou le carbonate acide de sodium ou de potassium. On peut également utiliser les sels d'acides minéraux tels que le phosphate trisodique. On peut également faire appel à des sels d'acides organiques tels que par exemple, les

sels de sodium d'acides carboxyliques aliphatiques, linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés de 1 à 18 et de préférence de 2 à 10 atomes de carbone. Les chaînes aliphatiques de ces acides peuvent être interrompues par un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'oxygène ou le soufre ou substituées par des radicaux aryle tels que phényle, thiényle ou furyle, par un ou plusieurs radicaux hydroxyles ou par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que fluor, chlore ou brome, préférentiellement chlore, par un ou plusieurs radicaux carboxyliques ou alkoxy-carbonyles inférieurs, de préférence méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou propyloxycarbonyle, par un ou plusieurs radicaux aryloxy, de préférence phénoxy.

De plus, on peut utiliser comme acides organiques, des acides aromatiques suffisamment solubles comme, par exemple, des acides benzoïques substitués, de préférence par des radicaux alkyles inférieurs.

Comme exemples de tels acides organiques, on peut mentionner les acides formique, acétique, acrylique, butyrique, adipique, isobutyrique, n-caproïque, isocaproïque, chloropropioniques, crotonique, phényl acétique, (2-thiényl) acétique, (3-thiényl) acétique, (4-éthyl phényl) acétique, glutarique, l'ester monoéthylique de l'acide adipique, les acides hexanoïque, heptanoïque, décanoïque, oléïque, stéarique, palmitique, 3-hydroxy propionique, 3-méthoxy propionique, 3-méthyl thiobutyrique, 4-chloro butyrique, 4-phényl butyrique, 3-phénoxy butyrique, 4-éthyl benzoïque, 1-propyl benzoïque.

On utilise cependant de préférence comme sels de sodium, l'acétate de sodium, le 2-éthyl hexanoate de sodium ou le diéthyl acétate de sodium.

La salification peut également être obtenue par action d'une base organique comme la triéthylamine, la diéthylamine, la triméthylamine, la propylamine, la N,N-diméthyl éthanolamine, le tris[(hydroxyméthyl) amino] méthane, la méthylamine, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine et la benzylamine.

Elle peut également être obtenue par action de l'arginine, de la lysine, de la procaïne, de l'histidine, de la

N-méthyl glucamine.

Cette salification est réalisée de préférence dans un solvant ou un mélange de solvants tels que l'eau, l'éther éthylique, le méthanol, l'éthanol ou l'acétone.

5 Les sels sont obtenus sous forme amorphe ou cristallisée selon les conditions réactionnelles employées.

Les sels cristallisés sont préparés de préférence en faisant réagir les acides libres avec l'un des sels des acides carboxyliques aliphatiques mentionnés ci-dessus, de préfé-
10 rence, avec l'acétate de sodium.

La salification des produits par les acides minéraux ou organiques est effectuée dans les conditions usuelles.

L'estérification éventuelle des produits est effectuée dans les conditions classiques. On opère en général en faisant
15 réagir l'acide de formule (I) ou un dérivé fonctionnel avec un dérivé de formule :

Z-Re

20 dans laquelle Z représente un radical hydroxyle ou un atome d'halogène tel que le chlore, le brome, l'iode et Re désigne le groupement ester à introduire, groupement dont une liste non exhaustive figure ci-dessus. Dans certains cas, il peut être avantageux d'effectuer une estérification sur un produit
25 dont l'amine et/ou les groupements réactionnels présents sur l'oxymino sont bloqués avant d'enlever le groupement protecteur de l'amine et du groupement réactionnel présents sur l'oxymino.

Les produits de formule (I) comportent plusieurs carbones
30 asymétriques. Dans le noyau cepème, qui comporte deux carbones asymétriques, les deux carbones sont dans la configuration R. Par ailleurs le radical présent sur la fonction oxymino comporte également un carbone asymétrique qui peut être sous forme R ou S ou sous forme d'un mélange R + S. La
35 séparation des deux diastéréoisomères peut être effectuée par les moyens connus de l'homme du métier, par exemple par chromatographie.

Les produits de formule générale (I) possèdent une très

bonne activité antibiotique sur les bactéries gram (+) telles que les staphylocoques, les streptocoques et notamment sur les staphylocoques pénicillino-résistants. Leur efficacité sur les bactéries gram (-) notamment sur les bactéries coliformes, les 5 klebsiella, les salmonella, les proteus et les pseudomonas, est particulièrement remarquable.

Ces propriétés rendent aptes lesdits produits ainsi que leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables à être utilisés comme médicaments dans le traitement des affections à 10 germes sensibles et notamment dans celui des staphylococcies, telles que septicémies à staphylocoques, staphylococcies malignes de la face ou cutanée, pyodermites, plaies septiques ou suppurantes, anthrax, phlegmons, érysipèles, staphylococcies aiguës primitives ou post grippales, broncho-pneumonies, 15 suppurations pulmonaires.

Ces produits peuvent également être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des 20 bactéries à gram (-).

La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) tels que définis ci-dessus ainsi que leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables. 25 L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de médicaments les produits de formule (I) telle que décrite ci-dessus dans laquelle R_6 est choisi parmi les radicaux quino- léinium, isoquinoléinium, 4-(méthylthio) pyridinium et thiéno- [2,3-b]pyridinium.

30 L'invention a spécialement pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits dont les noms suivent :

- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2-chloro 3,4-dihydroxy-
35 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényle] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-

- [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-cyano 4,5-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 5 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7- [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-fluoro 4,5-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 10 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7- [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 15 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta[Z(S*)]]] 1-[3-[7- [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-cyano 4,5-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] thièno[2,3-b]pyridinium,
- 20 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7- [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] isoquinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 25 - le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7- [[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-(méthylthio) pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- 30 ces produits pouvant être transformés en sels pharmaceutiquement acceptables.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant, comme principe actif, au moins un des médicaments définis ci-dessus.

- 35 Ces compositions peuvent être administrées par voie buccale, rectale, parentérale, notamment intramusculaire ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

Les produits de formule (I) et notamment ceux dans laquelle A représente un ester clivable peuvent être administrés par voie orale.

Les compositions selon l'invention peuvent être solides
5 ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme par exemple, les comprimés simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels ; elles sont préparées selon
10 les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras
15 d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent notamment se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément
20 dans un véhicule approprié, par exemple, de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 0,250 g
25 et 4 g par jour, par voie orale chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1 ou encore comprise entre 0,500 g et 1 g trois fois par jour par voie intramusculaire.

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés comme désinfectants des instruments chirurgicaux.

30 L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et notamment à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I), les produits de formules (III), (IV), (V), (VI) (VIII), (X), (XI), (XII) et (XIII) telles que définies précédemment.
35

Les produits de formule (II) sont connus de manière générale ; la plupart sont commercialisés ; d'autres peuvent être préparés à partir de produits commercialisés, selon les

méthodes décrites dans les préparations ci-dessous. On peut aussi utiliser les méthodes décrites dans la littérature, notamment la réduction dite de Rosemund, la réduction des acides benzoïques, ou la formylation des cycles aromatiques 5 comme par exemple la réaction de Vilsmeier-Haack, la réaction de Gatterman-Koch, la réaction de Reimer-Tiemann ou la réaction avec le fluorure de formyle (J. Am. Chem. Soc. 82, 2380 (1960)).

Les produits de formules (VII) et (IX) sont également 10 connus dans la littérature, notamment dans les demandes de brevets belge BE864828 et européenne EP0333154.

Les exemples suivants illustrent l'invention sous toute-fois la limiter.

PREPARATION 1 : 2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] 15 benzaldéhyde

Stade A : 2-chloro 3,4-dihydroxy benzaldéhyde

On dissout 27,62 g de 3,4-dihydroxy benzaldéhyde (commercial) dans 450 cm³ d'acide acétique et l'on fait barboter du chlore à température ordinaire jusqu'à consommation de 4,48 dm³ de 20 gaz. L'agitation est maintenue pendant une nuit, puis la solution est concentrée, refroidie à 0°C, et le précipité filtré, lavé et séché. On recueille ainsi 7,5 g du produit attendu que l'on recristallise dans l'acétate d'éthyle. Point de fusion (PF) = 196°C.

25 Stade B : 2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde

On ajoute à une suspension contenant 11,42 g de produit préparé au stade précédent dans 120 cm³ de chlorure de méthylène, 46 cm³ de diisopropyl éthylamine, refroidit à -10°C puis 30 ajoute 30,14 cm³ de chloro (2-méthoxy éthoxy) méthane, agite pendant une heure, dilue par 100 cm³ d'eau, sépare puis lave la phase organique, sèche et concentre. On récupère ainsi 22,6 g du produit attendu. Rf = 0,6 (éluant acétate d'éthyle)
Analyse RMN du proton (CDCl₃ 250 MHz en ppm)

35 3,36 (s), et 3,38 (s) : -OCH₃

3,58 (m) (4 H), 3,84 (m) (2 H) et 4,06 (m) (2 H) : O-CH₂-CH₂-O

5,29 (s) (2 H) et 5,38 (s) (2 H) : -O-CH₂-O

7,21 (d) et 7,71 (d) : protons aromatiques (Ar-H)

10,36 (s) : -CH=O

PREPARATION 2 : 3-formyl 5,6-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzonitrile

Stade A : 3-formyl 6-hydroxy 5-méthoxy benzonitrile

5 On porte au reflux sous agitation pendant deux heures un mélange constitué de 23,1 g de 3-bromo 4-hydroxy 5-méthoxy benzaldéhyde, 9,3 g de cyanure cuivreux et 140 cm³ de diméthyl acétal (DMA).

Après refroidissement on verse sur la glace, extrait par le
10 mélange acétate d'éthyle-méthanol (90-10), lave la phase organique, sèche et élimine les solvants. On recueille 18 g de produit brut utilisé tel quel au stade suivant. PF = 180°C

Stade B : 3-formyl 5,6-dihydroxy benzonitrile

On mélange sous azote 18 g du produit préparé au stade précé-
15 dent et 400 cm³ de dichlorométhane, refroidit à 0°C, ajoute 150 cm³ d'une solution molaire de tribromure de bore dans le dichlorométhane, laisse une nuit à température ambiante, concentre, refroidit de nouveau à 0°C et ajoute 250 cm³ d'une solution normale d'acide chlorhydrique. On essore le produit
20 qui cristallise, lave à l'eau, sèche puis recristallise dans le mélange isopropanol-eau (1-2). On recueille ainsi 12 g du produit attendu.

Analyse Infra-rouge (Nujol)

Absorption forte et complexe dans la région -NH/OH

25 2245 cm⁻¹ : $\text{C}\equiv\text{N}$

1700 cm⁻¹ : C=O

1602, 1597, 1520 cm⁻¹ : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (DMSO 250 MHz en ppm)

7,45 (d) (J = 2) : Ar-H

30 7,73 (d) (J = 2) : Ar-H

9,74 : CH=O

11,15 : absorption mobile

Stade C : 3-formyl 5,6-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzonitrile

35 On ajoute à une suspension contenant 12,6 g de produit préparé au stade précédent dans 500 cm³ de dichlorométhane, 53,6 cm³ de diisopropyl éthylamine, refroidit à -10°C puis ajoute 35,3 cm³ de chloro (2-méthoxy éthoxy) méthane, agite pendant

une heure, dilue par 100 cm³ d'eau, sépare puis lave la phase organique, sèche et concentre. On récupère ainsi 21,4 g du produit attendu.

Analyse Infra-rouge (CHCl₃)

5 Absence d'OH

2235 cm⁻¹ : C≡N

1702 et 2730 cm⁻¹ : CH=O

1592, 1582 et 1485 cm⁻¹ : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl₃ 250 MHz en ppm)

10 3,37 (s) : -OCH₃

3,58 (m) (4 H), 3,85 (m) (2 H) et 4,06 (m) (2 H) : O-CH₂-CH₂-O

5,39 (s) (2 H) et 5,49 (s) (2 H) : -O-CH₂-O

7,76 (d) (1 H) et 7,92 (d) (1 H) : Ar-H

9,90 (s) : -CH=O

15 **PREPARATION 3** : 3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde

Stade A : 3-fluoro 4-hydroxy 5-méthoxy benzaldéhyde

On agite pendant deux heures deux heures et demi, à 0°C et sous azote, un mélange constitué de 30,4 g 4-hydroxy 5-méthoxy benzaldéhyde (vanilline), 100 cm³ d'acétonitrile et 250 cm³ de Fréon. Après traitement au thiosulfate, acidification par une solution d'acide chlorhydrique dinormale et extraction à l'acétate d'éthyle, on lave la phase organique, sèche, concentre et chromatographie sur silice en éluant par le dichlorométhane ; on recueille 2,1 g du produit recherché. R_f = 0,3

Microanalyse

FM= C₇H₇FO₃

	C	H	F
% calculés	56,47	4,14	11,16
% trouvés	56,4	4,1	11,0

30 **Stade B** : 3-fluoro 4,5-dihydroxy benzaldéhyde

On mélange sous azote 3,72 g du produit préparé au stade précédent et 60 cm³ de dichlorométhane, refroidit à 0°C, ajoute 32 cm³ d'une solution molaire de tribromure de bore dans le dichlorométhane, laisse une nuit à température ambiante, concentre, refroidit de nouveau à 0°C et acidifie. On essore le produit qui cristallise, lave à l'eau, sèche. On recueille ainsi 2,83 g du produit brut attendu que l'on utilise tel quel au stade suivant. R_f = 0,2 [éluant : acétone-

dichlorométhane (1-9)]

Stade C : 3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde

On ajoute à une suspension contenant 2,8 g du produit préparé
 5 au stade précédent dans 5,6 cm³ de dichlorométhane, 17 cm³ de diisopropyl éthylamine, refroidit à -10°C puis ajoute 6,5 cm³ de chloro (2-méthoxy éthoxy) méthane, agite pendant une heure, dilue par 100 cm³ d'eau, sépare puis lave la phase organique, sèche et concentre. On récupère ainsi 5,5 g du produit atten-
 10 du. Rf = 0,55 [éluant : dichlorométhane-acétone (9-1)]

Analyse Infra-rouge (CHCl₃)

Absence d'OH

1696 et 2730 cm⁻¹ : CH=O conjugué

Analyse RMN du proton (CDCl₃ 200 MHz en ppm)

15 3,36 (s) et 3,37 (s) : -OCH₃

3,60 (m) (4 H), 3,85 (m) (2 H) et 3,96 (m) (2 H) : O-CH₂-CH₂-O

5,33 (s) et 5,36 (s) : O-CH₂-O

7,32 (dd) 7,51 (m) : Ar-H

9,90 (m) : -CH=O

20 **PREPARATION 4 : 3-chloro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde**

Stade A : 3-chloro 4,5-dihydroxy benzaldéhyde

On mélange sous azote 37,2 g de 5-chloro vanilline commerciale
 et 800 cm³ de dichlorométhane, refroidit à 0°C, ajoute 300 cm³
 25 d'une solution molaire de tribromure de bore dans le dichlorométhane, laisse une nuit à température ambiante, concentre, refroidit de nouveau à 0°C et acidifie. On essore le produit qui cristallise, lave à l'eau, sèche et recristallise dans le mélange isopropanol-eau (1-2 en v.). On recueille ainsi 26,6 g
 30 du produit attendu. Point de fusion (PF) > 260°C

Analyse Infra-rouge (Nujol)

3425 cm⁻¹ : -OH + absorption générale

1672-1660 cm⁻¹ : C=O

1595, 1588, 1534, 1500 cm⁻¹ : cycle aromatique

35 Analyse RMN du proton (DMSO 250 MHz en ppm)

7,24 (d J=2Hz) et 7,44 (d J=2Hz) : Ar-H

9,90 (m) : -CH=O

10,40 : absorption mobile

Stade B : 3-chloro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde

On ajoute à une suspension contenant 15 g du produit préparé au stade précédent dans 150 cm³ de dichlorométhane, 60,5 cm³ 5 de diisopropyl éthylamine, refroidit à -10°C puis ajoute en 45 minutes, 39,7 cm³ de chloro (2-méthoxy éthoxy) méthane, agite pendant une demi-heure, dilue par 100 cm³ d'eau, sépare puis lave la phase organique, sèche, concentre et chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-méthanol 10 (99-1). On récupère ainsi 15,9 g du produit attendu.

Analyse Infra-rouge (CHCl₃)

1698 et 2735 cm⁻¹ : CH=O conjugué

1591, 1579, 1498 cm⁻¹ : cycle aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl₃ 250 MHz en ppm)

15 3,38 (s) : -OCH₃

3,57 (m) (4 H), 3,87 (m) (2 H) et 4,03 (m) (2 H) : O-CH₂-CH₂-O

5,36 (s) et 5,38 (s) : O-CH₂-O

7,59 (d) 7,62 (d) : Ar-H

9,85 : -CH=O

20 PREPARATION 5 : 3-nitro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde

Stade A : 3-nitro 4,5-dihydroxy benzaldéhyde

On mélange sous azote 35 g de 5-chloro vanilline (commerciale) et 1200 cm³ de dichlorométhane, refroidit à 0°C, ajoute 25 533 cm³ d'une solution molaire de tribromure de bore dans le dichlorométhane, laisse deux jours à température ambiante, concentre, repred le résidu à froid (bain de glace + méthanol) par 300 cm³ d'acide chlorhydrique dinormale, agite deux à trois heures à cette température puis laisse une nuit à 30 température ambiante. On extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique, sèche et concentre. On recueille ainsi 18 g du produit attendu. (PF) > 260°C

Analyse Infra-rouge (Nujol)

absorption générale NH/OH

35 1682 cm⁻¹ : C=O

1620, 1590, 1580, 1548 et 1525 cm⁻¹ : cycle aromatique + -NO₂

Stade B : 3-nitro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde

On ajoute à une suspension contenant 18 g du produit préparé au stade précédent dans 50 cm³ de dichlorométhane, 13,6 cm³ de diisopropyl éthylamine, refroidit puis ajoute en 45 minutes, 39,6 cm³ de chloro (2-méthoxy éthoxy) méthane, agite pendant deux heures à 0°C, dilue par 100 cm³ d'eau, sépare puis lave la phase organique, sèche, concentre et chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-acétone (9-1). On récupère ainsi 22,1 g du produit attendu.

Rf = 0,3

10 Analyse Infra-rouge (CHCl₃)

1704 et cm⁻¹ : CH=O

1608, 1578, 1546, 1496 cm⁻¹ : cycle aromatique + NO₂

Analyse RMN du proton (CDCl₃ 300 MHz en ppm)

3,36 et 3,38 : -OCH₃

15 3,55 (m), 3,87 (m) : O-CH₂-CH₂-O

5,41 : O-CH₂-O

7,92 : Ar-H

9,93 : -CH=O

PREPARATION 6 : 3-iodo 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy]

20 benzaldéhyde

Stade A : 3-iodo 4,5-dihydroxy benzaldéhyde

On mélange sous azote 37,2 g de 5-iodo vanilline (commerciale) et 360 cm³ de dichlorométhane, refroidit à 0°C, ajoute 135 cm³ d'une solution molaire de tribromure de bore dans le dichlorométhane, laisse une nuit à température ambiante, concentre, refroidit de nouveau à 0°C et acidifie. On essore le produit qui cristallise, lave à l'eau, sèche et recristallise dans le mélange isopropanol-eau (1-2 en v.). On recueille ainsi 23,4 g du produit attendu.

30 Analyse Infra-rouge (Nujol)

absorption générale NH/OH

1662 (m) 1640 (F) cm⁻¹ : C=O

1588, 1578, 1516 cm⁻¹ : cycle aromatique

Analyse RMN du proton (DMSO 250 MHz en ppm)

35 7,25 (sl) et 7,44 (sl) : Ar-H

9,68 (m) : -CH=O

10,46, 10,43 cm⁻¹ : absorption mobile

Stade B : 3-iodo 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy]

benzaldéhyde

On ajoute à une suspension contenant 25,4 g du produit préparé au stade précédent dans 640 cm³ de dichlorométhane, 67 cm³ de diisopropyl éthylamine, refroidit à -10°C puis ajoute en 45 minutes, 44 cm³ de chloro (2-méthoxy éthoxy) méthane, agite pendant une demi-heure, dilue par 100 cm³ d'eau, sépare puis lave la phase organique, sèche, concentre et chromatographie sur silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle-hexane (1/1). On récupère ainsi 25,5 g du produit attendu.

10 Analyse Infra-rouge (CHCl₃)

Absence d'OH

1698 et 2730 cm⁻¹ : CH=O

1588, 1562, cm⁻¹ : cycle aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl₃ 250 MHz en ppm)

15 3,38 (sl) (6 H) : -OCH₃

3,58 (m) (4 H), 3,84 (m) (2 H) et 4,05 (m) (2 H) : O-CH₂-CH₂-O

5,33 (sl) et 5,39 (sl) : O-CH₂-O

7,68 (sl) et 7,96 (sl) : Ar-H

9,82 : -CH=O

20 PREPARATION 7 : 3,4,5-tris[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde

On ajoute à une suspension contenant 8 g de 3,4,5-trihydroxy benzaldéhyde (commercial) dans 160 cm³ de dichlorométhane, 52 cm³ de diisopropyl éthylamine, refroidit à 0-5°C puis
 25 ajoute en une heure et demi, 35 cm³ de chloro (2-méthoxy éthoxy) méthane, agite, dilue par 100 cm³ d'eau, sépare puis lave la phase organique, sèche, et concentre. On récupère ainsi 21,75 g de produit brut que l'on utilise tel quel par la suite. Analyse Infra-rouge (CHCl₃)

30 Absence d'OH

1696 cm⁻¹ : CH=O

1590, 1498 cm⁻¹ : cycle aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl₃ 250 MHz en ppm)

3,36 et 3,38 (9 H) : -OCH₃

35 3,57 (m) (6 H), 3,85 (m) (4 H) et 3,99 (m) (2 H) : O-CH₂-CH₂-O

5,31 (s) (2 H) et 5,34 (s) (4 H) : O-CH₂-O

7,43 (s) : Ar-H

9,82 : -CH=O

PREPARATION 8 : 2,5-dichloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde

Stade A : 2,5-dichloro 3,4-dihydroxy benzaldéhyde

On dissout 27,6 g de 3,4-dihydroxy benzaldéhyde (commercial)
 5 dans 300 cm³ d'acide acétique et l'on fait barboter du chlore
 à température ordinaire jusqu'à consommation de 31,24 g du
 gaz. L'agitation est maintenue pendant 42 heures, puis la
 solution est concentrée, refroidie à 0°C, et le précipité
 filtré, lavé et séché. On recueille ainsi 13,7 g du produit
 10 attendu. Point de fusion (PF) 176-178°C ; Rf = 0,1 [éluant :
 acétate d'éthyle-cyclohexane (5-5)]

Analyse RMN du proton (DMSO 250 MHz en ppm)

7,24 (d J=2Hz) et 7,44 (d J=2Hz) : Ar-H

9,90 (m) : -CH=O

15 10,40 : absorption mobile

Stade B : 2,5-dichloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde

On ajoute à une solution contenant 6,83 g du produit préparé
 au stade précédent dans 265 cm³ d'acétonitrile, 60,5 cm³
 20 d'isopropyl éthylamine, puis, 11,27 cm³ de chloro (2-méthoxy
 éthoxy) méthane, agite pendant deux heures à 35°C, évapore à
 sec reprend au dichlorométhane, lave, sèche et évapore le sol-
 vant et chromatographie sur silice en éluant par le mélange
 acétate d'éthyle-cyclohexane (6-4). On récupère ainsi 10,9 g
 25 du produit attendu. PF < 50°C ; Rf = 0,3

Analyse Infra-rouge (PE580)

1690 cm⁻¹ : CH=O

1572, 1551 cm⁻¹ : cycle aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl₃ 250 MHz en ppm)

30 3,37 et 3,38 : -OCH₃

3,58 et 4,01 (m) (2 H) : O-CH₂-CH₂-O

5,29 et 5,36 (s) : O-CH₂-O

7,78 (s) : Ar-H

10,36 (s) : -CH=O

35 **PREPARATION 9 : 3-méthoxy 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] benzaldéhyde**

On ajoute à une suspension contenant 8 g de 3,4-dihydroxy
 5-méthoxy benzaldéhyde (commercial) dans 80 cm³ de dichloro-

méthane, 34 cm³ de diisopropyl éthylamine, refroidit à -5°C, -10°C puis ajoute en une demi-heure, 23 cm³ de chloro (2-méthoxy éthoxy) méthane, agite pendant une nuit, lave la phase organique, sèche, filtre, concentre et chromatographiez sur 5 silice en éluant par le mélange hexane-acétate d'éthyle (50-50). On recupère le produit attendu. Rf =0,4 [éluant : hexane-acétate d'éthyle (30-70)].

Analyse Infra-rouge (CHCl₃ sur PE 580)

Absence d'OH

10 1696 cm⁻¹ : CH=O

1588, 1498 cm⁻¹ : cycle aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl₃ 250 MHz en ppm)

3,36 (s) (3 H) et 3,38 (s) (3 H) : O-CH₂-CH₂-OCH₃

3,57 (m) (4 H), 3,87 (m) (2 H) et 4,00 (m) (2 H) : O-CH₂-CH₂-O

15 3,90 (s) (3 H) : Ar-OCH₃

5,31 (s) (2 H) et 5,35 (s) (2 H) : O-CH₂-O

7,19 (d J=2Hz) (1 H) et 7,38 (d J=2Hz) (1 H) : Ar-H en méta

9,80 (s) (1 H) : -CH=O

PREPARATION 10 : Iodure de 1-[3-[7bêta-[[oxo [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétyl] amino] 2-[(4-méthoxy benzyloxy) carbonyl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] thiéno-[2,3-b]pyridinium
20 stade A : 7bêta-[[oxo [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétyl] amino] 3-[(Z+E)-3-chloro 1-propényl] 8-oxo 5-thia
25 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle.

On agite sous azote, 5 g de chlorhydrate de 7bêta-amino 3-[(Z)-3-chloro 1-propényl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle (décrit dans la
30 demande de brevet européen N° 0333 154), 0,72 g d'acide oxo [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétique (décrite dans la demande de brevet belge N° 864828) dans 200 cm³ de dichlorométhane, refroidit à 0°C puis on ajoute 2,315 g de 1-(3-diméthylamino propyl) 3-éthyl carbodiimide (EDC), agite
35 pendant 40 minutes, lave et sèche, évapore les solvants et chromatographie en éluant par le mélange dichlorométhane-éther isopropylique (9-1). On recueille 5,51 g de produit attendu.
Rf = 0,3.

Stade B : 7bêta-[[oxo [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétyl] amino] 3-[(Z+E)-3-iodo 1-propényl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle.

On dissout 5,5 g du produit préparé au stade précédent dans 110 cm³ d'acétone, ajoute 3,094 g de iodure de sodium, agite pendant une heure et demi à 20°C, évapore le solvant, reprend le résidu dans 350 cm³ de dichlorométhane, lave, sèche, filtre et amène à sec. La mousse obtenue est filtrée et chromatographiée en éluant par le mélange dichlorométhane-éther isopropylique (90-10) ; on recueille 3,93 g du dérivé iodé attendu.

Rf = 0,3

Analyse Infra-rouge (CHCl₃)

1786, 1721, 1701 et 1663 cm⁻¹ : C=O et bêta-lactame

1613, 1586, 1535, 1516 cm⁻¹ : aromatique + système conjugué

15 Analyse RMN du proton (CDCl₃ 300 MHz en ppm)

3,57 : -S-CH₂-C(C=CH-)=C-

3,82 (s) : Ar-OCH₃

3,98 (d, J=8) : -CH=CH-CH₂-I

5,03 (d J=5) ppm : CO-NH-CH(C=O)-CH-(N-)-S-

20 5,25 (AB, J=12) : CO-O-CH₂-Ar

5,75 : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

6,14 (dt, J=16 et 8) ppm : -CH=CH-CH₂-I isomérisation E

6,8 à 7,4 (m) : -S-CH=C(C=N-)-N=C(NH-trityl)- et Ar-H du trityle

25 8,19 (d) : CO-CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

Stade C : Iodure de 1-[3-[7bêta-[[oxo [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétyl] amino] 2-[(4-méthoxy benzyloxy) carbonyl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0][oct-2-en-3-yl] 2-propényl] thiéno-[2,3-b]pyridinium

30 On agite pendant une heure et demi à 20°C, 3,93 g du dérivé iodé obtenu au stade précédent mélangé à 6 g de thiéno[2,3-b]pyridine, précipite dans 400 cm³ d'éther filtre et sèche sous vide ; on obtient ainsi 4,12 g du produit recherché.

Rf = 0,1 [éluant : dichlorométhane-méthanol (92-8)]

35 Microanalyse FM = C₄₉H₄₀IN₅O₆S₃

	C	H	I	N	S
% calculés :	57,81	3,96	12,46	6,87	9,44
% trouvés :	57,3	3,9	11,7	6,7	9,6

Analyse RMN du proton (CDCl_3 , 300 MHz en ppm)

5,02 (d) : $\text{CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-}$

5,27 (s) : $-\text{CO-O-CH}_2\text{-Ar}$

5,6 (dd) : $-\text{CH=CH-CH}_2\text{-N}^+$,

5 5,74 (dt) : $\text{CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-}$

6,56 (d) : $-\text{CH=CH-CH}_2\text{-N}^+$ isomérisation E

7,3 : Ar-H du trityle

8,3 : $-\text{S-CH=C(C=N-)-N=C(NH}_2\text{)-}$

7,89 (d) : H en position 2 du thiéno[2,3-b]pyridinium

10 7,71 (d) : H en position 3 du thiéno[2,3-b]pyridinium

8,8 (d) : H en position 4 du thiéno[2,3-b]pyridinium

8,10 (m) : H en position 5 du thiéno[2,3-b]pyridinium

EXEMPLE 1 : Sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-

[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2-chloro 3,4-dihydroxy-

15 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia

1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléinium

Stade A : Acide [2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy]

phényl] hydroxy acétique.

2,42 g de chlorure de lithium et 7,02 g de potasse sont dis-

20 souts dans 30 cm^3 d'eau à 0°C ; on ajoute à ce mélange une

solution contenant 10 g de 2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy)

méthoxy benzaldéhyde (synthétisé à la préparation 1), 2,8 cm^3

de bromoforme et 38 cm^3 de dioxanne, laisse sous agitation

pendant 24 Heures à 0°C, puis rajoute 2,8 cm^3 de bromoforme et

25 laisse pendant une nuit. Après dilution dans 100 cm^3 d'eau,

lavage à l'éther, on décante, refroidit à 0°C, acidifie

jusqu'à pH = 2,5-3 et extrait à l'éther. La phase organique

est lavée à l'eau séchée et le solvant chassé pour recueillir

11,4 g du produit recherché sous forme d'une huile. Rf = 0,1

30 [éluant : chlorure de méthylène-méthanol-acide acétique (89-10-1)]

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

Absorption générale dans la région -OH (acide + OH associé)

1726 cm^{-1} complexe : C=O de la fonction acide

35 1598-1489 cm^{-1} : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl_3 250 MHz en ppm)

3,37 (s 1) (6 H) : $-\text{OCH}_3$

3,57 (m) (4 H), 3,81 (m) (2 H) et 4,01 (m) (2 H) : $\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-O}$

5,25 (m) (4 H) et 5,52 (s 1) (1 H) : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ et $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CO}$
 7,11 (s 1) (2 H) : $\text{Ar}-\text{H}$

Stade B : [2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phén-
 nyl] hydroxy acétate de diphénylméthyle.

5 On dissout à température ambiante et sous azote, 11,4 g de
 l'acide préparé au stade A dans 120 cm³ de dichlorométhane,
 puis ajoute à 15°C, 120 cm³ d'une solution 0,3 molaire de
 diphényldiazométhane dans le dichlorométhane et laisse sous
 agitation pendant une nuit à température ambiante. On ajoute
 10 ensuite 30 cm³ d'eau, décante et acidifie par 30 cm³ d'acide
 acétique, relave avec une solution saturée de bicarbonate de
 soude, sèche et évapore les solvants. Après chromatographie
 sur silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle-hexane
 (60-40), on recueille 8,1 g du produit recherché.

15 Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

3528 cm⁻¹ : $-\text{OH}$ non phénolique

1734 cm⁻¹ : $\text{C}=\text{O}$ de la fonction ester

1597, 1496, 1487 cm⁻¹ : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl_3 300 MHz en ppm)

20 3,36 (s) : $-\text{OCH}_3$

3,55 (s) (4 H), 3,82 (s) (2 H) et 4,03 (s) (2 H) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$

5,27 (s) et 5,29 (s) : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$

5,67 (d après échange) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{OH}$

6,88 (s) : $\text{CO}-\text{O}-\text{CHAr}_2$

25 7,0 (masqué) et 7,08 (d) : $\text{Ar}-\text{H}$ couplés (ortho du cycle
 tétrasubstitué)

7,00 (2 H), 7,18 (3 H) et 7,30 (s) (5 H) : $\text{Ar}-\text{H}$

Stade C : [2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phé-
 nyl] phtalimidoxy acétate de diphénylméthyle.

30 On ajoute 2,47 g de N-hydroxy phtalimide et 7,55 g de tri-
 phényl phosphine à une solution de 8,1 g de l'ester préparé au
 stade B dans 90 cm³ de tétrahydrofurane, refroidit à 10°C
 puis verse 3,88 cm³ d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et
 laisse sous agitation pendant une nuit.

35 Après concentration des solvants et chromatographie sur silice
 en éluant par le mélange acétate d'éthyle-hexane (60-40), on
 recueille 6,27 g du produit recherché sous forme d'une huile
 ($R_f = 0,25$).

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

1739, 1755 (ep) et 1795 cm^{-1} : C=O

1597, 1489 cm^{-1} : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl_3 300 MHz en ppm)

5 3,33 et 3,37 : $-\text{OCH}_3$

3,54 (m) (4 H), 3,82 (m) (2 H) et 3,92 (m) (2 H) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$

5,22 (sys. AB) et 5,30 (sys. AB) : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$

6,50 : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C=O})-\text{O}-$

6,93 (s) ppm : $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}-\text{Ar}_2$

10 7,09 (d), 7,41 (d) : $\text{Ar}-\text{H}$ couplés (ortho du cycle tétra-substitué)

7,44 (d) (4 H) : $\text{Ar}-\text{H}$ du phtalimido

7,05 à 7,33 ppm : $\text{Ar}-\text{H}$ aromatiques

Stade D : Aminoxy [2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] acétate de diphenylméthyle.

On dissout sous azote 6,27 g du produit préparé au stade précédent dans 65 cm^3 d'éthanol, refroidit à 5°C puis ajoute $0,47\text{ cm}^3$ d'hydrate d'hydrazine, maintient à 5°C pendant une demi-heure puis revient à Ta pendant 2 heures. Après filtration, évaporation du solvant et chromatographie sur silice en éluant par l'acétate d'éthyle, on recueille 3,64 g du produit recherché sous forme d'une huile.

Rf = 0,3

Microanalyse FM = $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{ClNO}_9$

25	C	H	N
% calculés :	60,46	5,95	2,43
% trouvés :	60,1	6,1	2,6

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

3235 cm^{-1} : $-\text{NH}_2$

30 1738 cm^{-1} : C=O de la fonction ester

1598, 1572, 1490 cm^{-1} : noyau aromatique + NH_2

Stade E : Acide [[[1-[2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] 2-oxo 2-(diphenylméthoxy) éthyl] oxy] imino] [2-[(triphenylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétique.

35 On agite pendant 3 heures sous azote et à température ambiante 0,69 g du produit préparé au stade précédent et 0,496 g d'acide oxo [2-[(triphenylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétique (décrit dans la demande de brevet belge N° 864828) en

présence de 7 cm³ de méthanol, puis élimine le solvant et chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-méthanol (95-5) pour recueillir 0,726 g du produit attendu. RF = 0,3 [éluant : CHCl₂-MeOH (90-10)]

5 Microanalyse FM = C₅₃H₅₀ClN₃O₁₁S

	C	H	N	S	Cl
% calculés :	65,45	5,18	4,32	3,29	3,64
% trouvés :	63,7	5,1	4,2	3,2	3,1

Stade F : 7bêta-[[[[1-[2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényle] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyle] oxy] imino] 2-[(triphénylméthyle) amino] thiazol-4-yle] acétyl] amino] 3-[(Z)-3-chloro 1-propényle] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ène-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle.

On agite 0,322 g de chlorhydrate de 7bêta-amino 3-[(Z)-3-chloro 1-propényle] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ène-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle (décrit dans la demande de brevet européen N° 0333 154), 0,72 g du produit préparé au stade précédent dans 10 cm³, refroidit à 5°C puis on ajoute 0,1803 g de 1-(3-diméthylamino propyle) 3-éthyle carbodiimide (EDC), agite pendant une demi-heure puis traite avec 10 cm³ d'hydrogénophosphate de potassium dans 10 cm³ de chlorure de méthylène, décante, lave et sèche et évapore les solvants. On recueille 0,670 g de produit attendu. Rf = 0,43 [éluant : chlorure de méthylène-acétate d'éthyle (80-20)]

25 Stade G : 7bêta-[[[[1-[2-chloro 3,4-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényle] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyle] oxy] imino] 2-[(triphénylméthyle) amino] thiazol-4-yle] acétyl] amino] 3-[(Z)-3-iodo 1-propényle] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ène-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle.

30 On agite pendant une heure à température ambiante 0,67 g du produit obtenu au stade précédent dans 10 cm³ d'acétone, 0,223 g d'iodure de sodium en présence d'un cristal d'iode. Après élimination du solvant, on reprend le résidu dans le chlorure de méthylène, lave la phase organique, sèche, élimine le solvant et recristallise à l'éther isopropylique pour recueillir 0,579 g de produit iodé. Rf = 0,27 [éluant : chlorure de méthylène-méthanol (90-10)]

Stade H : Iodure de 1-[3-[7bêta-[[[[1-[2-chloro 3,4-bis[(2-

méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyl] oxy] imino] [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétyl] amino] 2-[(4-méthoxy benzyloxy) carbonyl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0][oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium

- 5 On dissout 0,572 g du produit obtenu au stade précédent dans 6 cm³ de chlorure de méthylène et ajoute 0,234 g de quino-
léine, évapore le solvant, reprend dans l'éther, cristallise,
essore et chromatographie si silice en éluant par le mélange
chlorure de méthylène-méthanol (9-1). On recueille ainsi
10 0,235 g de produit attendu. Rf = 0,27 [éluant : chlorure de
méthylène-méthanol (90-10)]

Analyse RMN du proton (CDCl₃ 250 MHz ; ppm)

- 3,31 à 3,34 : -OCH₃
3,73 (s) : Ar-O-CH₂
15 3,42 à 4,01 : CH₂-S et O-CH₂-CH₂-O
4,92 (m) : -CH(N-)-S-
5,84 (m) : -NH-CH-C-
5,20 à 5,30 : -O-CH₂-O et COO-CH₂-Ar
5,93 à 6,15 : =C-CH₂-N⁺
20 6,40 à 6,55 : =CH-CH₂- isomérisation E et O-CH-Ar
6,76 dédoublé : H en position 5 du cycle thiazole
6,86 à 7,42 : -CH-Ar, COO-CHAr₂, =C-CH=CH- isomérisation E
8,05 à 8,25 (3 H), 8,37 (m) (1 H), 8,92 (d (dédoublé)) (1 H),
et 10,4 (d) : Hydrogènes du cycle quinoléine
25 7,83 et 8,27 : -CO-NH-

Stade I : Sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-
[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (2-chloro 3,4-dihydroxy-
phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] quinoléinium

- 30 isomère (R) et isomère (S)

On agite à température ambiante pendant une heure et demi un
mélange contenant 0,235 g du produit préparé au stade précé-
dent et 5 cm³ d'acide trifluoroacétique contenant 10 % d'ani-
sole Après ajout d'éther, passage aux ultrasons, filtration,
35 lavage et séchage pendant une nuit sous vide à température
ambiante, on isole 0,118 g du sel interne recherché.

HPLC (colonne Micro Bondapac C₁₈ de 25 cm)

solvant : Eau/acétonitrile (85/15) pH = 2,7

1721 cm^{-1} max + 1750 cm^{-1} ép. : C=O de la fonction acide
2235 cm^{-1}

1602-1586-1489 cm^{-1} : noyau aromatique

Stade B : [3-cyano 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl]

5 hydroxy acétate de diphenylméthyle.

On dissout à température ambiante et sous azote, 8,5 g de l'acide préparé au stade A dans 100 cm^3 de dichlorométhane, puis ajoute à 15°C, 75 cm^3 d'une solution 0,3 molaire de diphenyldiazométhane dans l'éther et laisse sous agitation
10 pendant une nuit à température ambiante. On ajoute ensuite 30 cm^3 d'eau, décante et acidifie par 30 cm^3 d'acide acétique, relave avec une solution saturée de bicarbonate de soude, sèche et évapore les solvants. Après chromatographie sur silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle-hexane (50-
15 50), on recueille 4,2 g du produit recherché. Rf = 0,3.

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

3525 cm^{-1} : -OH non phénolique

2235 cm^{-1} : $\text{C}\equiv\text{N}$

1732 et 1750 cm^{-1} : C=O de la fonction ester

20 1600, 1585, 1495, 1490 cm^{-1} : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl_3 300 MHz en ppm)

3,32 à 3,47 : $-\text{OCH}_3$

3,58 et 3,72 : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$

5,15 à 5,40 : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ et $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{OH}$

25 6,89 (s) : $\text{CO}-\text{O}-\text{CHAr}_2$

7,24 à 7,50 : $\text{Ar}-\text{H}$

Stade C : [3-cyano 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] phtalimidoxy acétate de diphenylméthyle.

On ajoute 0,134 g de N-hydroxy phtalimide et 0,409 g de tri-
30 phényl phosphine à une solution de 0,430 g de l'ester préparé au stade B dans 10 cm^3 de tétrahydrofuranne, refroidit à -10°C puis verse 0,21 cm^3 d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et laisse sous agitation pendant une nuit.

Après concentration des solvants et chromatographie sur silice
35 en éluant par le mélange dichlorométhane-acétone (95-5), on recueille 0,2 g du produit recherché sous forme d'une huile. Rf = 0,25 [éluant : dichlorométhane-acétone (97-3)].

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

1792 (m), 1775 (épaul) 1760 (épaul) et 1738 (max) cm^{-1} : C=O
2230 cm^{-1} : C $\equiv$ N

1604, 1586, 1490 cm^{-1} : noyau aromatique

Stade D : Aminoxy [3-cyano 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] 5 phényle] acétate de diphénylméthyle.

On dissout sous azote 2,7 g du produit préparé au stade précédent dans 80 cm^3 d'éthanol, refroidit à -2°C puis ajoute 0,20 cm^3 d'hydrate d'hydrazine, maintient à -2°C pendant une demi-heure puis revient à Ta pendant 1 heures. Après filtration, évaporation du solvant et chromatographie sur silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle-hexane (7-3), on recueille 1,8 g du produit recherché sous forme d'une huile.
Rf = 0,25

Microanalyse FM = $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9$

15	C	H	N
	% calculés : 63,53	6,04	4,94
	% trouvés : 63,3	6,4	4,6

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

3335 cm^{-1} : O-NH₂

20 2230 cm^{-1} : C $\equiv$ N

1748 cm^{-1} : C=O de la fonction ester

1600, 1588, 1488 cm^{-1} : noyau aromatique + NH₂

Stade E : Acide [[[1-[3-cyano 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényle] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyle] oxy] imino] 25 [2-[(triphénylméthyle) amino] thiazol-4-yl] acétique.

On agite pendant 2 heures sous azote et à température ambiante 0,650 g du produit préparé au stade précédent et 0,428 g d'acide oxo [2-[(triphénylméthyle) amino] thiazol-4-yl] acétique (décrit dans la demande de brevet belge N° 864828) en présence de 6 cm^3 de méthanol, puis élimine le solvant, reprend le résidu dans l'éther et filtre ; le filtrat est chromatographié sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène-méthanol (95-5) pour recueillir au total 0,841 g du produit attendu. PF = 158°C

35 Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

3402 cm^{-1} : =C-NH

Absorption générale OH/NH

2235 cm^{-1} : C $\equiv$ N

1755 (épaul), 1740 (Max) et 1717 (épaul) cm^{-1} : C=O
 1587, 1531, 1509 et 1490 cm^{-1} : aromatique, hétérocycle,
 système conjugué

Analyse RMN du proton (en ppm)

- 5 3,36 (s) et 3,43 (s) : $-\text{OCH}_3$
 3,55 à 3,90 (m) (6 H) et 4,05 (m) (2 H) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$
 5,03 (d), 5,12 (d) et 5,33 (d) : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$
 5,85 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}-$
 6,68 (s) : $\text{CO}-\text{O}-\text{CHAr}_2$,
 10 6,87 (s) : $-\text{S}-\text{CH}=\text{C}(\text{C}=\text{N})-\text{N}$
 7,10 à 7,36 (massif) (27 H), 7,67 (d) (1 H) : $\text{Ar}-\text{H}$
Stade F : 7bêta-[[[[[1-[3-cyano 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyl] oxy] imino] [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétyl] amino] 3-
 15 [(Z)-3-chloro 1-propényl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle.

On agite 0,160 g de chlorhydrate de 7bêta-amino 3-[(Z)-3-chloro 1-propényl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle (décrit dans la demande de
 20 brevet européen N° 0333 154), 0,36 g du produit préparé au stade précédent dans 5 cm^3 de dichlorométhane, refroidit à 5°C puis on ajoute 0,0893 g d'EDC, agite pendant une un quart d'heure puis traite avec 15 cm^3 d'hydrogénophosphate de potassium dans 8 cm^3 de dichlorométhane, décante, lave et sèche et
 25 évapore les solvants. Après chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (8-2), on recueille 0,349 g de produit attendu. $R_f = 0,4$ [éluant : dichlorométhane-acétate d'éthyle (8-2)]

Stade G : 7bêta-[[[[[1-[3-cyano 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyl] oxy] imino] [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétyl] amino] 3-
 30 [(Z)-3-iodo 1-propényl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle.

On agite pendant une heure à température ambiante 0,573 g du
 35 produit obtenu au stade précédent dans 7 cm^3 d'acétone, 0,192 g d'iodure de sodium en présence d'un cristal d'iode. Après élimination du solvant, on reprend le résidu dans le dichlorométhane, lave la phase organique, sèche, élimine le

solvant et recristallise à l'éther isopropylique pour recueillir 0,463 g de produit iodé. Rf = 0,30 [éluant : dichlorométhane-méthanol (9-2)]

Stade H : Iodure de 1-[3-[7bêta-[[[[[1-[3-cyano 4,5-bis[(2-5 méthoxy éthoxy) méthoxy] phényle] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyle] oxy] imino] [2-[(triphénylméthyle) amino] thiazol-4-yle] acétyle] amino] 2-[(4-méthoxy benzyloxy) carbonyl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yle] 2-propényle] quinoléinium

On dissout 0,463 g du produit obtenu au stade précédent dans 10 4 cm³ de dichlorométhane et ajoute 0,191 g de quinoléine, évapore le solvant, reprend dans l'éther, cristallise, essore et chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-méthanol (97-3). On recueille ainsi 0,241 g de produit attendu. Rf = 0,27

15 Analyse RMN du proton (CDCl₃ 400 MHz ; ppm)

3,25 (s), 3,27 (s) et 3,34 : -OCH₃

3,26 à 4,04 : CH₂-S et O-CH₂-CH₂-O

3,98 (s) : Ar-O-CH₃

4,90 à 5,08 et 5,15 à 5,40 : -CH(N-)-S-, =C-CH₂-N⁺, -O-CH₂-O

20 et

COO-CH₂-Ar

5,75 à 6,05 : N-CH(C=O)-CH(N-)-S et -O-CH(C=O)-Ar

6,38 (m) et 6,56 (m) : =CH-CH- isomérisation E

6,73 (m) : -S-CH-C(C=N)-N

6,80 à 7,50 : Trityles, COO-CHAr₂,

25 7,9 à 8,56 (5 H), 8,56 (d) et 8,87 (d) dédoublé (1 H), 10,27 (d) et 10,83 (d) : Hydrogènes du cycle quinoléine et -NH-

Stade I : Sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyle) [[carboxy (3-cyano 4,5-dihydroxy phényle) méthoxy] imino] acétyle] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yle] 2-propényle] quinoléinium isomère (R) et isomère (S)

On agite à température ambiante pendant une heure et demi un mélange contenant 0,241 g du produit préparé au stade précédent et 5 cm³ d'acide trifluoroacétique contenant 10 % d'ani-
35 sole. Après ajout d'éther, grattage, filtration, lavage et séchage pendant une nuit sous vide à température ambiante, on isole 0,128 g du sel interne recherché.

HPLC (colonne MicroBondapac C₁₈ de 25 cm)

solvant : Eau/acétonitrile (85/15) pH = 2,7

Temps de rétention : isomère S : 9,28 minutes

isomère R : 7,7 minutes

Microanalyse FM = $C_{33}H_{25}N_7O_9S_2 + 1,4 C_2HF_3O_2 + 0,4 HI$

	C	H	N	S	F	I
5						
% calculés :	45,8	2,87	10,43	6,83	8,5	5,4
% trouvés :	44,1	2,7	8,5	7,0	8,4	4,1

Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

3,53 (d) et 3,74 (d) : $-S-\underline{CH}_2-C(C=CH-)=C-$

10 5,14 (d dédoublé) ppm : $CO-NH-CH(C=O)-\underline{CH}-(N-)-S-$

5,40 (s) : $Ar-\underline{CH}(CO-O-)-O-$

5,76 (m) : $CO-NH-\underline{CH}(C=O)-CH(N-)-S-$

à 5,89 (m) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$,

6,34 (m) ppm : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$ isomérisation E

15 6,76 (s) et 6,79 (s) : $-S-\underline{CH}=C(C=N-)-N=C(NH_2)-$

6,98 ppm (d J=16) : $-CH=CH-\underline{CH}_2-N^+$ isomérisation E

7,11 à 7,15 (m) (2 H) : $Ar-\underline{H}$

7,30 (m) et 10,38 (m) : $\underline{H}$ mobiles

8,06 (t) (1 H), 8,26 (m) (2 H), 8,53 (m) (2 H), 9,33 (d) et

20 9,58 (d) : $Ar-\underline{H}$

9,60 (d) et 9,65 (d) : $-CO-NH-\underline{CH}(C=O)-CH(N-)-S-$

EXEMPLE 3 : le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-

[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (3-fluoro 4,5-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo

25 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quino-
léinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S).

Stade A : Acide [3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] hydroxy acétique.

0,662 g de bromure de lithium et 3,6 g de potasse sont dissous
30 dans 13 cm³ d'eau à 0°C ; on ajoute à ce mélange une solution
contenant 5,5 g de 3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy
benzaldéhyde (synthétisé à la préparation 3), 2,85 cm³ de
bromoforme et 13 cm³ de dioxanne, laisse sous agitation pen-
dant 24 Heures à 0°C, puis rajoute 2,85 cm³ de bromoforme et
35 laisse pendant une nuit. Après dilution dans l'eau, lavage à
l'éther, on décante, refroidit à 0°C, acidifie jusqu'à pH =
2,5-3 et extrait à l'éther. La phase organique est lavée à
l'eau séchée et le solvant chassé pour recueillir 5,3 g du

produit recherché sous forme d'une huile.

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

3600 cm^{-1} : région -OH (acide + OH associé)

1715 cm^{-1} complexe : C=O de la fonction acide

5 1616, 1595 et 1510 cm^{-1} : noyau aromatique

Stade B : [3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] hydroxy acétate de diphenylméthyle.

On dissout à température ambiante et sous azote, 5,3 g de l'acide préparé au stade A dans 66 cm^3 de dichlorométhane, puis ajoute à 15°C, 46 cm^3 d'une solution de diphenyldiazométhane à 6,5 g/ dm^3 dans l'éther et laisse sous agitation pendant une nuit à température ambiante. On ajoute ensuite de l'eau, décante et acidifie par l'acide acétique, relave avec une solution saturée de bicarbonate de soude, sèche et évapore les solvants. Après chromatographie sur silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle-hexane (50-50), on recueille 4,0 g du produit recherché. $R_f = 0,17$

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

3520 cm^{-1} : -OH non phénolique

20 17352 cm^{-1} : C=O de la fonction ester

1615, 1595 et 1509 cm^{-1} : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl_3 250 MHz en ppm)

3,33 (s) et 3,37 (s) : $-\text{OCH}_3$

3,46 (m), 3,57 (m), 3,78 (m) et 3,98 (m) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$

25 5,19 à 5,30 : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ et $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O}-\text{O})-\text{O}-$

6,87 (s) : $\text{CO}-\text{O}-\text{CHAr}_2$

6,87 (m) (1 H), 6,97 (m) (2 H), 7,07 (m) (1 H), 7,21 (m) (3 H) et 7,32 (m) (5 H) : $\text{Ar}-\text{H}$

Stade C : [3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] phtalimidoxy acétate de diphenylméthyle.

On ajoute 0,77 g de N-hydroxy phtalimide et 2,42 g de triphényl phosphine à une solution de 2,6 g de l'ester préparé au stade B dans 28 cm^3 de tétrahydrofurane, refroidit à -10°C puis verse 1,4 cm^3 d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et laisse sous agitation à 0°C pendant une heure et demi.

Après concentration des solvants et chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-acétone (95-5), on recueille 2,56 g du produit recherché sous forme d'une huile.

Rf = 0,6 [éluant dichlorométhane-acétone (85-15)]

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

1794, 1752 et 1738 (max) cm^{-1} : C=O

Analyse RMN du proton (CDCl_3 250 MHz en ppm)

- 5 3,34 (s) et 3,33 (s) : $-\text{OCH}_3$
 3,48 (m) (2 H), 3,56 (m) (2 H), 3,77 (m) (2 H) et
 3,96 (m) (2 H) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$
 5,22 (m) (4 H) : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$
 5,92 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O}-\text{O})-\text{O}-$
- 10 6,92 (s) : $\text{CO}-\text{O}-\text{CHAr}_2$
 7,00 à 7,35 (m) : $\text{Ar}-\text{H}$
 7,75 (m) (4 H) : $\text{Ar}-\text{H}$ du phthalimide
Stade D : Aminoxy [3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényle] acétate de diphenylméthyle.
- 15 On dissout sous azote 2,4 g du produit préparé au stade précédent dans 25 cm^3 d'éthanol, refroidit à -5°C puis ajoute 0,38 cm^3 d'hydrate d'hydrazine, maintient à -5°C pendant deux heures. Après filtration, évaporation du solvant et chromatographie sur silice en éluant par le mélange acétate d'éthyle-
- 20 hexane (7-3), on recueille 1,67 g du produit recherché sous forme d'une huile. Rf = 0,3
 Analyse Infra-rouge (CHCl_3)
 3340 cm^{-1} : $\text{O}-\text{NH}_2$
 1747 cm^{-1} : C=O de la fonction ester
- 25 1616, 1596, 1581, 1508 et 1497 cm^{-1} : noyau aromatique + NH_2
 Analyse RMN du proton (CDCl_3 300 MHz en ppm)
 3,34 et 3,36 : $-\text{OCH}_3$
 3,48, 3,56, 3,77 et 3,97 : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$
 5,17 (s) : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O}-\text{O})-\text{O}-$
- 30 5,20 et 5,21 : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$
 5,79 (s) : $\text{O}-\text{NH}_2$
 6,82 (dd) : $\text{Ar}-\text{H}$ en ortho de F
 6,91 (s) : $\text{CO}-\text{O}-\text{CHAr}_2$
 7,02 : $\text{Ar}-\text{H}$ en para de F
- 35 7,05 à 7,40 : $\text{Ar}-\text{H}$
Stade E : Acide [[1-[3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényle] 2-oxo 2-(diphenylméthoxy) éthyle] oxy] imino] [2-[(triphenylméthyle) amino] thiazol-4-yl] acétique.

On agite pendant 4 heures et demi sous azote et à température ambiante 0,640 g du produit préparé au stade précédent et 0,474 g d'acide oxo [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétique (décrit dans la demande de brevet belge N° 864828) en présence de 20 cm³ de méthanol, puis élimine le solvant, et chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-méthanol (95-5) pour recueillir au total 0,612 g du produit attendu. Rf = 0,35 [éluant : dichlorométhane-méthanol (9-1)].

10 Analyse Infra-rouge (CHCl₃)

3400cm⁻¹ : =C-NH

1755 (épaul), 1736 (Max) cm⁻¹ : C=O

1695, 1527, 1509 et 1496 cm⁻¹ : aromatique, hétérocycle,

1635 cm⁻¹ : C=O

15 Analyse RMN du proton (CDCl₃ en ppm)

3,09 (s) et 3,22 (s) : -OCH₃

3,30 (m), 3,55 (m), 3,60 (m), 3,92 (m), : O-CH₂-CH₂-O

5,15 (s), 5,10 (d) et 5,20 (d) : -O-CH₂-O

5,81 (s) : Ar-CH(C=O)-O-

20 6,56 (s) : CO-O-CHAr₂,

6,74 (s) : -S-CH=C(C=N)-N

7,10 à 7,33 (m) : Ar-H

Stade F : 7béta-[[[[1-[3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyl] oxy] imino]

25 [2-[(triphénylméthyl) amino] thiazol-4-yl] acétyl] amino] 3-[(Z)-3-chloro 1-propényl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle.

On agite 0,289 g de chlorhydrate de 7béta-amino 3-[(Z)-3-chloro 1-propényl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-èn-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle (décrit dans la demande de brevet européen N° 0333 154), 0,641 g du produit préparé au stade précédent dans 6 cm³ de dichlorométhane, refroidit à 5°C puis on ajoute 0,160 g d'EDC, agite pendant une demi heure puis traite à l'hydrogénophosphate de potassium dans du dichlorométhane, décante, lave et sèche et évapore les solvants. Après chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-acétate d'éthyle (8-2), on recueille 0,678 g de produit attendu. Rf = 0,4 [éluant :

dichlorométhane-acétate d'éthyle (8-2)]

Stade G : 7béta-[[[[1-[3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényle] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyle] oxy] imino] [2-[(triphénylméthyle) amino] thiazol-4-yle] acétyl] amino] 3-5 [(Z)-3-iodo 1-propényle] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-2-carboxylate de 4-méthoxy benzyle.

On agite pendant une heure à température ambiante 0,678 g du produit obtenu au stade précédent dans 7 cm³ d'acétone, 0,228 g d'iodure de sodium en présence d'un cristal d'iode.

10 Après élimination du solvant, on reprend le résidu dans le dichlorométhane, lave la phase organique, sèche, élimine le solvant et essore le résidu obtenu pour recueillir 0,501 g de produit iodé. Rf = 0,2 [éluant : dichlorométhane-méthanol (97-3)].

15 Stade H : Iodure de 1-[3-[7béta-[[[[1-[3-fluoro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényle] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyle] oxy] imino] [2-[(triphénylméthyle) amino] thiazol-4-yle] acétyl] amino] 2-[(4-méthoxy benzyloxy) carbonyle] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0][oct-2-en-3-yle] 2-propényle] quinoléinium

20 On dissout 0,500 g du produit obtenu au stade précédent dans 2 cm³ de dichlorométhane et ajoute 0,226 cm³ de quinoléine, concentre le solvant, agite pendant une heure à température ambiante, rajoute 2 cm³ de dichlorométhane, puis précipite par de l'éther et chromatographie sur silice en éluant par le
25 mélange dichlorométhane-méthanol (97-3). On recueille ainsi 0,220 g de produit attendu.

Rf = 0,20

Stade I : Sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7béta(Z)]] 1-[3-[7-[(2-amino 4-thiazolyle) [[carboxy (3-fluoro 4,5-dihydroxy
30 phényle) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yle] 2-propényle] quinoléinium isomère (R) et isomère (S)

On agite à température ambiante pendant une heure et demi un mélange contenant 0,220 g du produit préparé au stade précé-
35 dent et 5 cm³ d'acide trifluoroacétique contenant 10 % d'anisole. Après ajout de 15 cm³ d'éther, le précipité formé est lavé et séché, et conduit à 0,0994 g du sel interne recherché.

Microanalyse FM = C₃₂H₂₅FN₆O₉S₂ + 1,2 C₂HF₃O₂ + 0,5 HI

	C	H	N	S	F	I
% calculés :	44,8	2,89	9,12	6,95	9,48	6,88
% trouvés :	44,7	2,8	8,8	6,6	9,1	6,6

Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

- 5 3,5 et 3,8 : (masqué par l'eau du solvant)
 5,14 (d dédoublé) ppm : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
 5,34 (s dédoublé) : Ar-CH(CO-O-)-O-
 5,77 (dd dédoublé d dédoublé) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
 5,80 à 6,0 : -CH=CH-CH₂-N⁺,
 10 6,37 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺ isomérisation E
 6,7 à 6,8 : -S-CH=C(C=N-)-N=C(NH₂)- et Ar-H en ortho et para
 du F
 6,98 ppm (d dédoublé) : -CH=CH-CH₂-N⁺ isomérisation E
 8,07 (t), 8,29 (t) : H en positions 6 et 7 du quinoléinium
 15 8,24 (dd) : H en position 3 du quinoléinium
 8,53 : H en positions 5 et 8 du quinoléinium
 9,34 (d) : H en position 4 du quinoléinium
 9,58 (d) : H en position 2 du quinoléinium
 7,31-9,19 et 9,5 à 9,7 : H mobiles
 20 **EXEMPLE 4** : le sel interne de [(±)(cis)(Z)] 7-[3-[7-[(2-amino
 4-thiazolyl) [[carboxy (3-chloro 4,5-dihydroxy phényle)
 méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propényle thiène[2,3-b]pyri-
 dinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S)
 25 **Stade A** : Acide [3-chloro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy]
 phényle] hydroxy acétique.
 3,34 g de chlorure de lithium et 9,64 g de potasse sont dis-
 souts dans 36 cm³ d'eau à 0°C ; on ajoute à ce mélange une
 solution contenant 13,77 g de 3-chloro 4,5-bis[(2-méthoxy
 30 éthoxy) méthoxy benzaldéhyde (synthétisé à la préparation 3),
 3,74 cm³ de bromoforme et 34 cm³ de dioxane, laisse sous
 agitation pendant 24 Heures à 0°C, puis rajoute 3,74 cm³ de
 bromoforme et laisse pendant une nuit. Après dilution dans
 100 cm³ d'eau, lavage à l'éther, on décante, refroidit à 0°C,
 35 acidifie jusqu'à pH = 2,5-3 et extrait à l'éther. La phase
 organique est lavée à l'eau séchée et le solvant chassé pour
 recueillir 13,95 g du produit recherché sous forme d'une huile
 jaune.

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

1700 (max) et 1730 (épaul) cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$

1599, 1578, 1489 cm^{-1} : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl_3 250 MHz en ppm)

5 3,38 (m) (6 H) : $-\text{OCH}_3$

5,09 à 5,35 (m) : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ et $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$

7,05 à 7,78 ppm (m) (2 H) : $\text{Ar}-\text{H}$

Stade B : [3-chloro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] hydroxy acétate de diphenylméthyle.

10 On dissout à température ambiante et sous azote, 13,95 g de l'acide préparé au stade A dans 150 cm^3 d'éther, puis ajoute à 15°C 150 cm^3 d'une solution 0,3 molaire de diphenyldiazométhane dans le dichlorométhane et laisse sous agitation pendant une nuit à température ambiante. On ajoute ensuite 30 cm^3 d'eau, 15 décante et acidifie par 30 cm^3 d'acide acétique, relave avec une solution saturée de bicarbonate de soude, sèche et évapore les solvants. Après chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-méthanol (99-1), on recueille 10 g du produit recherché.

20 Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

3535 cm^{-1} : $-\text{OH}$ non phénolique

1738 cm^{-1} : $\text{C}=\text{O}$ de la fonction ester

1600, 1580, 1489 cm^{-1} : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl_3 250 MHz en ppm)

25 3,59 (m) et 3,47 (m) (4 H), 3,75 (m) (2 H) et 4,04 (m) (2 H) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$

3,38, 3,33 et 3,25 (m) (6 H) : $-\text{OCH}_3$

5,02 à 5,30 (m) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$ et $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$

6,8 à 7,35 (m) : $\text{Ar}-\text{H}$

30 **Stade C : [3-chloro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] phtalimidoxy acétate de diphenylméthyle.**

On ajoute 1 g de N-hydroxy phtalimide et 1,54 g de triphényl phosphine à une solution de 1 g de l'ester préparé au stade B dans 35 cm^3 de tétrahydrofurane, refroidit à 10°C puis verse 35 1,58 g d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) et laisse sous agitation pendant une nuit.

Après concentration des solvants et chromatographie sur silice en éluant par le mélange dichlorométhane-méthanol (99-1), on

recueillie 3,09 g du produit recherché sous forme d'une huile incolore (RF = 0,3).

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

1738, 1755 (ep) et 1795 cm^{-1} : C=O

5 1600, 1578, 1488 cm^{-1} : noyau aromatique

Analyse RMN du proton (CDCl_3 250 MHz en ppm)

3,34 (s), et 3,36 (s) : $-\text{OCH}_3$

3,49 (m) (2 H), 3,57 (m) (2 H), 3,77 (m) (2 H) et

4,02 (m) (2 H) ppm : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$

10 5,22 (s) et 5,27 (s) ppm : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$

5,91 (s) et 5,92 (s) ppm : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$

6,92 (s) ppm : $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}-\text{Ar}_2$

7,75 ppm (m) (4 H) : $\text{Ar}-\text{H}$ du phtalimido

7,11(m) et 7,21 à 7,33 ppm : les autres H aromatiques

15 **Stade D : Aminoxy [3-chloro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] acétate de diphenylméthyle.**

On dissout sous azote 3 g du produit préparé au stade précédent dans 40 cm^3 d'éthanol, refroidit à 5°C puis ajoute $0,224\text{ cm}^3$ d'hydrate d'hydrazine, maintient à 5°C pendant une

20 demi-heure puis revient à Ta pendant 2 heures. Après filtration, évaporation du solvant on recueille le produit recherché sous forme d'une huile. Rf = 0,3 [éluant : acétone-cyclohexane (3-7)]

Analyse Infra-rouge (CHCl_3)

25 3330 cm^{-1} : $-\text{NH}_2$

1745 cm^{-1} : C=O

1600, 1578, 1488 cm^{-1} : noyau aromatique + NH_2

Analyse RMN du proton (CDCl_3 250 MHz en ppm)

3,34 (s) et 3,38 (s) : $-\text{OCH}_3$

30 3,48 (m), 3,58 (m), 3,76 (m) et 4,02 (m) : $\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}$

5,17 : $\text{Ar}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{O}$

5,19 (s) et 5,25 (s) : $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}$

5,80 : NH_2 mobile

6,91 (s) : $\text{CO}-\text{O}-\text{CH}-\text{Ar}_2$

35 7,10 (m) (4 H) et 7,21 à 7,33 (8 H) : $\text{Ar}-\text{H}$

Stade E : Iodure de 7-[3-[7bêta-[[[[[1-[3-chloro 4,5-bis[(2-méthoxy éthoxy) méthoxy] phényl] 2-oxo 2-(diphénylméthoxy) éthyl] oxy] imino] [2-[(triphenylméthyl) amino] thiazol-4-yl]

acétyl] amino] 2-[(4-méthoxy benzyloxy) carbonyl] 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0][oct-2-en-3-yl] 2-propényl] thiéno-[2,3-
b]pyridinium

On mélange pendant 5 minutes sous azote 0,441 g du produit
5 préparé au stade précédent, 24 cm³ de méthanol et 145 mg
d'acide para-toluènesulfonique et on ajoute une solution de
0,65 mg d'iodure de 1-[3-[7béta-[[oxo [2-[(triphénylméthyl)
amino] thiazol-4-yl] acétyl] amino] 2-[(4-méthoxy benzyloxy)
carbonyl] 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0][oct-2-en-3-yl] 2-
10 propényl] thiéno-[2,3-b]pyridinium (synthétisé à la prépara-
tion 10) puis laisse sous agitation une nuit.

Après évaporation du solvant, on reprend le résidu dans
l'éther, filtre le précipité, lave et sèche et récupère ainsi
0,730 g du produit recherché. Point de fusion (PF) =135°C
15 (gomme) ; Rf = 0,3 [éluant dichlorométhane-méthanol (9-1)]
Stade F : le sel interne de [(±)(cis)(Z)] 7-[3-[7-[[2-amino
4-thiazolyl) [[carboxy (3-chloro 4,5-dihydroxy phényl)
méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabi-
cyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propényl] thiéno[2,3-b]pyri-
20 dinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

On verse une solution à 0°C de 31 cm³ d'acide trifluoroacé-
tique dans 8,5 cm³ de dichlorométhane, dans un mélange à 0°C
contenant 0,69 mg du produit préparé au stade précédent,
17 cm³ de dichlorométhylène et 3 cm³ d'anisole, agite à cette
25 température pendant une heure, élimine les solvants, cristal-
lise, filtre, lave, sèche, chromatographie en éluant par le
mélange acétonitrile-eau (1-1) et isole ainsi 0,22 g du pro-
duit recherché.

Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

30 3,19 : C=C-CH₂-S-

5,01 (d) et 5,07(d) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

5,12 (s) et 5,17 (s) : Ar-CH(CO-O-)-O-

5,52 (l) : -CH=CH-CH₂-N⁺,

5,60 : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S- (cis/H en 6)

35 5,87 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺ isomérisation E

6,78 à 6,86 : -S-CH=C(C=N-)-N=C(NH₂)- et Ar-H en ortho et para
du Cl

7,21 et 7,41 : -NH₂

- 7,87 (d) : H en position 3 du thièno[2,3-b]pyridinium
 8,10 (l) : H en position 5 du thièno[2,3-b]pyridinium
 8,26 (d) : H en position 2 du thièno[2,3-b]pyridinium
 9,03 (l) : H en position 4 du thièno[2,3-b]pyridinium
 5 9,23 (l) : H en position 6 du thièno[2,3-b]pyridinium
 9,74 (d) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S

En opérant de manière analogue à celle de l'exemple 4 et en utilisant les produits synthétisés aux préparations 1 à 10, on a obtenu les composés suivants :

- 10 **EXEMPLE 5** : le sel interne de [[6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy 5-nitro phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] thièno[2,3-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

- 15 Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

- 3,49 à 3,9 (m) : C=C-CH₂-S-
 3,14 (d) et 5,18 (d) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
 5,47 (s), 5,50 (s), 5,60 (s), 5,63 (s) : Ar-CH(CO-O)-O-
 5,67 (d) : -CH=CH-CH₂-N⁺,
 20 5,77 (m) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
 6,29 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺
 6,80 (s), 6,83 (s),
 7,64 (s) et 7,66 (s) : -S-CH=C(C=N-)-N=C(NH₂)-
 7,42 (d) et 7,47 (d) : Ar-H en ortho du nitro
 25 7,1 à 7,2 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺ et Ar-H en para du nitro
 7,89 (d) : H en position 3 du thièno[2,3-b]pyridinium
 8,15 (dd) : H en position 5 du thièno[2,3-b]pyridinium
 8,29 (d) : H en position 2 du thièno[2,3-b]pyridinium
 9,09 (d) : H en position 4 du thièno[2,3-b]pyridinium
 30 9,23 (d) : H en position 6 du thièno[2,3-b]pyridinium
 9,54 (d déd.), 9,65 (d) et 9,69 (d) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S
 10,42 (m) : H mobiles

- EXEMPLE 6** : le sel interne de [(±)(cis)(Z)] 7-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy 5-iodo phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] thièno[2,3-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

Microanalyse FM = C₃₀H₂₃IN₆O₉S₃ + 1 C₂HF₃O₂ + 1 APTS

	C	H	N	S	I
% calculés :	41,78	2,85	7,5	11,43	11,3
% trouvés :	46,6	2,8	7,8	12,0	10,9

Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

- 5 3,70 : C=C-CH₂-S-
 5,11 (s) et 5,17(s) (1 H) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
 5,29 (s) et 5,32 (s) : Ar-CH(CO-O)-O-
 5,67 (d) : -CH=CH-CH₂-N⁺,
 5,75 (m) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
 10 6,29 : -CH=CH-CH₂-N⁺ isomérisation E
 6,77 (dédoubl.) (1 H) : -S-CH=C(C=N-)-N=C(NH₂)-
 6,90 (2 H) : Ar-H en ortho et para du I
 7,89 (d) : H en position 3 du thiéno[2,3-b]pyridinium
 8,15 (dd) : H en position 5 du thiéno[2,3-b]pyridinium
 15 8,29 (d) : H en position 2 du thiéno[2,3-b]pyridinium
 9,08 (d) : H en position 4 du thiéno[2,3-b]pyridinium
 9,13 (d) : H en position 6 du thiéno[2,3-b]pyridinium
 9,37 (sl) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S

EXEMPLE 7 : le sel interne de [(±)(cis)(Z)] 7-[3-[7-[(2-amino
 20 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4,5-trihydroxy phényl) méthoxy]
 imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2-
 ,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propényl] thiéno[2,3-b]pyridinium (R)
 ou (S) ou d'un mélange (R+S),

Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

- 25 5,15 (d) et 5,17(d) (1 H) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-
 [2/5<(R/S)<3/5]
 5,22 et 5,34 (2 H) : Ar-CH(CO-O)-O-
 5,67 (d) : -CH=CH-CH₂-N⁺,
 5,76 (m), 6,20 à 6,40 (m) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-,
 30 -CH=CH-CH₂-N⁺ et Ar-H du triphénol
 6,75, 6,77, 6,87 et 6,90 (1 H) : -S-CH=C(C=N-)-N=C(NH₂)-
 7,74 (d) : H en position 5 du thiéno[2,3-b]pyridinium
 7,89 (d) et 8,28 (d) : H en positions 4 et 3 du
 thiéno[2,3-b]pyridinium
 35 8,10 à 8,27, 9,09 et 9,23 : H en positions 2 et 6 du
 thiéno[2,3-b]pyridinium
 9,6 à 9,85 : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S

EXEMPLE 8 : le sel interne de [(±)(cis)(Z)] 7-[3-[7-[(2-amino

4-thiazolyl) [[carboxy (2-chloro 3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propényl] thiéno[2,3-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

5 Microanalyse FM = $C_{30}H_{23}IN_6O_9S_3 + 2 \text{ APTS}$

	C	H	N	S	Cl
--	---	---	---	---	----

% trouvés :	46,8	2,55	8,53	9,76	3,59
-------------	------	------	------	------	------

Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

3,5 à 3,9 (m) : C=C-CH₂-S-

10 5,17(m) (1 H) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

5,67 (dl) : -CH=CH-CH₂-N⁺,

5,70 à 5,90 (2 H) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S- + autre H

6,33 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺ isomérisation E

6,79 (m) et 6,96 (m) (4 H) : 4 H

15 7,89 (d) et 8,29 (d) : H en positions 2 et 3 du thiéno[2,3-b]pyridinium

8,14 (m) : H en position 5 du thiéno[2,3-b]pyridinium

9,08 (d) : H en position 4 du thiéno[2,3-b]pyridinium

9,26 (d) : H en position 6 du thiéno[2,3-b]pyridinium

20 EXEMPLE 9 : le sel interne de [[6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] thiéno[2,3-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

25 Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

5,20 : Ar-H en ortho du Cl

5,79 : Ar-CH(CO-O-)-O-

5,78 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺,

6,31 : -CH=CH-CH₂-N⁺

30 7,88 : H en position 3 du thiéno[2,3-b]pyridinium

8,15 (m) : H en position 5 du thiéno[2,3-b]pyridinium

8,98 (m) : H en position 2 du thiéno[2,3-b]pyridinium

9,08 (d) : H en position 4 du thiéno[2,3-b]pyridinium

9,13 (d) : H en position 6 du thiéno[2,3-b]pyridinium

35 EXEMPLE 10 : le sel interne de [[6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 7-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-cyano 4,5-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] thiéno-

[2,3-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
HPLC (colonne MicroBondapac 10u de 25 cm)
solvant : Eau/acétonitrile (85/15)

Temps de rétention : isomère S : 14 minutes

5 isomère R : 18 minutes

Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

3,19 : C=C-CH₂-S-

5,15 (d) et 5,20 (d) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

5,40 (s) : Ar-CH(CO-O-)-O-

10 5,67 (d) : -CH=CH-CH₂-N⁺,

5,81 (m) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

6,67 (s) : -S-CH=C(C=N-)-N=C(NH₂)-

7,10 à 7,20 (m) (3 H) : Ar-H et CH=

7,34 (m), 10,27 à 10,42 (m) : H mobiles

15 7,89 (d) : H en position 3 du thièno[2,3-b]pyridinium

8,15 (dd) : H en position 5 du thièno[2,3-b]pyridinium

8,28 (d) : H en position 2 du thièno[2,3-b]pyridinium

9,09 (d) : H en position 4 du thièno[2,3-b]pyridinium

9,23 (d) : H en position 6 du thièno[2,3-b]pyridinium

20 9,52 (d) et 9,62 (d) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S

EXEMPLE 11 : le sel interne de [[6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]

7-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3,4-dihydroxy 5-méthoxy phényle) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényle] thièno-

25 [2,3-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

les isomères (R) et (S) sont séparés par HPLC (colonne Microbondapac C18)

solvant : Eau/acétonitrile (85/15)

Isomère (S)

30 Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)

3,71 (s) : Ar-OCH₃

5,16 (d J=5) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

5,32 (s) : Ar-CH(CO-O-)-O-

5,68 (d) : -CH=CH-CH₂-N⁺,

35 5,79 (dd J=5 et 7,5) : CO-NH-CH(C=O)-CH(N-)-S-

6,28 (m) : -CH=CH-CH₂-N⁺,

6,55 (s) (2 H) : Ar-H en ortho et para du -OMe

6,78 (s) : -S-CH=C(C=N-)-N=C(NH₂)-

- 7,11 (d) : $-\underline{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{N}^+$,
 7,29 (m), 8,38 (m), 8,99 (m) : $\underline{\text{H}}$ mobiles
 7,88 (d) : $\underline{\text{H}}$ en position 3 du thièno[2,3-b]pyridinium
 8,15 (dd) : $\underline{\text{H}}$ en position 5 du thièno[2,3-b]pyridinium
 5 8,29 (d) : $\underline{\text{H}}$ en position 2 du thièno[2,3-b]pyridinium
 9,08 (d) : $\underline{\text{H}}$ en position 4 du thièno[2,3-b]pyridinium
 9,22 (d) : $\underline{\text{H}}$ en position 6 du thièno[2,3-b]pyridinium
 9,55 (d) : $\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}^-)-\text{S}$

Isomère (R)

- 10 Analyse RMN du proton (DMSO 300 MHz en ppm)
 3,50 (s) (masqué en partie) : $\text{C}=\text{C}-\text{CH}_2-\text{S}-$
 3,72 (s) : $\text{Ar}-\text{O}\underline{\text{CH}}_3$
 5,19 (d J=5) : $\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\underline{\text{CH}}-(\text{N}^-)-\text{S}-$
 5,32 (s) : $\text{Ar}-\underline{\text{CH}}(\text{CO}-\text{O}-)-\text{O}-$
 15 5,68 (d J=6) : $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$,
 5,76 (dd J=5 et 7,5) : $\text{CO}-\text{NH}-\underline{\text{CH}}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}^-)-\text{S}-$
 6,29 (m) : $-\text{CH}=\underline{\text{CH}}-\text{CH}_2-\text{N}^+$,
 6,55 (s) et 6,57 (s) (2 H) : $\text{Ar}-\underline{\text{H}}$ en ortho et para du -OMe
 6,74 (s) : $-\text{S}-\underline{\text{CH}}=\text{C}(\text{C}=\text{N}^-)-\text{N}=\text{C}(\text{NH}_2)-$
 20 7,15 (d) : $-\text{CH}=\text{CH}-\underline{\text{CH}}_2-\text{N}^+$,
 7,30 (m) (2 H), 8,39 (s) (1 H), 8,96 (s) (1 H) : $\underline{\text{H}}$ mobiles
 7,89 (d) : $\underline{\text{H}}$ en position 3 du thièno[2,3-b]pyridinium
 8,15 (dd) : $\underline{\text{H}}$ en position 5 du thièno[2,3-b]pyridinium
 8,29 (d) : $\underline{\text{H}}$ en position 2 du thièno[2,3-b]pyridinium
 25 9,08 (d) : $\underline{\text{H}}$ en position 4 du thièno[2,3-b]pyridinium
 9,23 (d) : $\underline{\text{H}}$ en position 6 du thièno[2,3-b]pyridinium
 9,62 (d) : $\text{CO}-\underline{\text{NH}}-\text{CH}(\text{C}=\text{O})-\text{CH}(\text{N}^-)-\text{S}$
EXEMPLE 12 : le sel interne de [[6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]
 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-
 30 dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-
 oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl]
 quinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
EXEMPLE 13 : le sel interne de [[6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]]
 2-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl] [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-
 35 dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-
 oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl]
 isoquinoléinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
 Rf = 0,6 (éluant : acétone-eau (8-2))

EXEMPLE 14 : le sel interne de [[6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propènyl] 4-
5 (méthylthio) pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
Rf = 0,6 (éluant : acétone-eau (8-2)).

EXEMPLE 15 : le sel interne de [(±)(cis)(Z)] 7-[3-[7-[[2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-bromo 4,5-dihydroxy phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia 1-aza-
10 bicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2(E)-propènyl] thièno[2,3-b]pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S)

EXEMPLE 16 : On a réalisé des préparations pour injections de formule :

- Produit de l'exemple 2	500 mg
15 - Excipient aqueux stérile q.s.p.	5 cm ³

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES PRODUITS DE L'INVENTION

Activité in vitro, méthode des dilutions en milieu solide.

20 On prépare une série de boîtes dans lesquelles on répartit une même quantité de milieu nutritif stérile, contenant des quantités croissantes du produit à étudier puis chaque boîte estensemencée avec plusieurs souches bactériennes.

Après incubation de 24 heures en étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est appréciée par l'absence de tout
25 développement bactérien ce qui permet de déterminer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) exprimées en microgrammes/cm³.

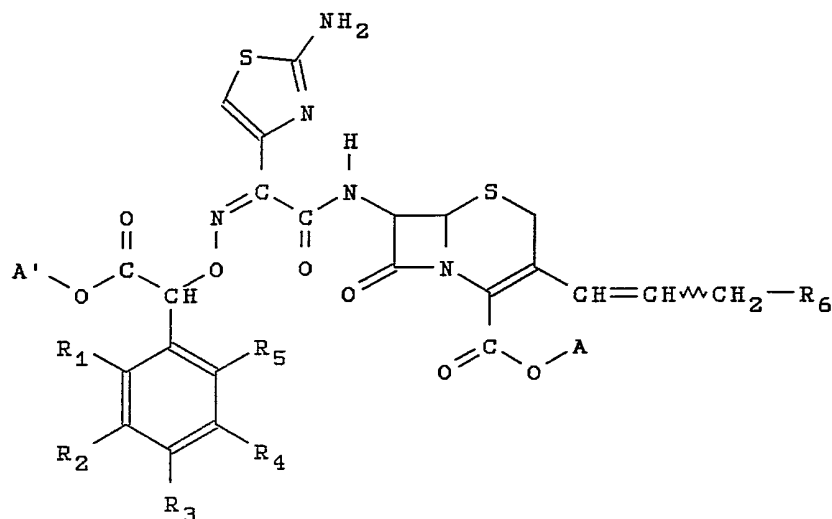
Les résultats sont exprimés en CMI₉₀ qui est la concentration minimum d'antibiotique permettant d'inhiber la croissance de 90 % des souches étudiées.
30

On a obtenu les résultats suivants :

Produit de l'exemple	Enterobacteries Cloacae 1321E	Staphylocoques aureus SG 5 11	Proteus A 235	Pseudomonas Aeruginosa 1771 m
9	0,04	0,08	0,04	0,3
3	0,08	0,15	0,04	0,6
1	0,08	0,15	0,04	0,6
2	0,15	0,30	0,02	0,3

REVENDICATIONS

1) Les produits de formule générale (I) :



(I)

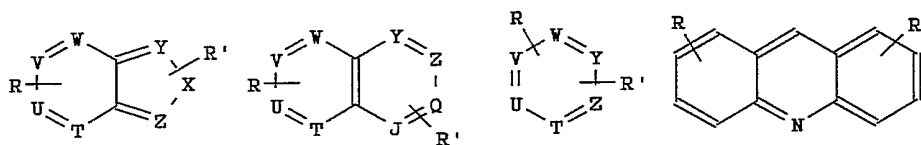
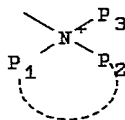
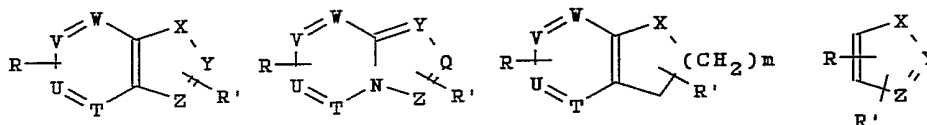
isomère syn, sous forme (R) ou (S) ou d'un mélange (R,S), sous
5 forme de sel interne ou de leurs sels avec les acides minéraux
organiques, formule dans laquelle :

R₁, R₂, R₃ et R₅ identiques ou différents représentent un
atome d'hydrogène, un atome d'halogène ou un des radicaux
choisis parmi le radical hydroxy, alkyloxy renfermant de un à
10 quatre atomes de carbone, mercapto, alkylthio renfermant de un
à quatre atomes de carbone, nitro, cyano, amino, alkylamino
renfermant de un à quatre atomes de carbone, dialkylamino ren-
fermant de deux à huit atomes de carbone, carbamoyle, (alkyl-
amino) carbonyle renfermant de deux à cinq atomes de carbone,
15 (dialkylamino) carbonyle renfermant de trois à neuf atomes de
carbone, carboxy, alcoxycarbonyle renfermant de deux à cinq
atomes de carbone, acyloxy renfermant de un à huit atomes de
carbone,

R₄ représente un radical hydroxy ou un radical alcyloxy ren-
20 fermant de un à huit atomes de carbone,
étant entendu que lorsque R₃ représente un radical hydroxy, ou
un radical alcyloxy renfermant de un à huit atomes de carbone,
R₁, R₂ et R₅ ne représentent pas ensemble un atome
d'hydrogène,

A' et A' identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée, ou bien l'un ou chacun des groupes CO_2A ou $\text{CO}_2\text{A}'$ représentent 5 CO_2^- ,

le trait ondulé signifie que le groupement CH_2R_6 peut se trouver dans la position E ou Z et R_6 représente sous forme d'ammonium quaternaire, un des radicaux suivants :



10

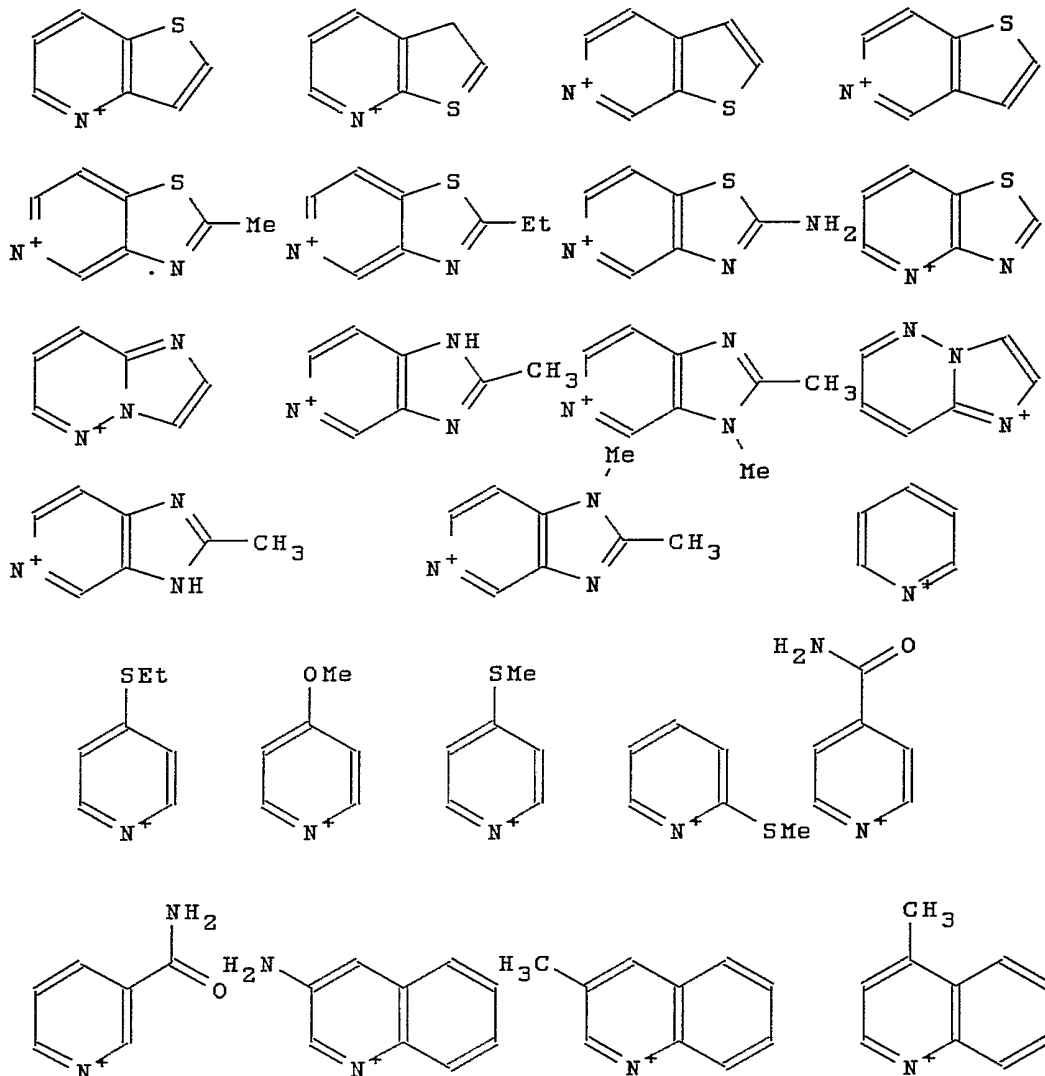
dans lesquels X représente CH_2 , NH, O ou S ;

Q, J, Y, T, U, V, W et Z identiques ou différents représentent indépendamment les uns des autres CH ou N, étant entendu que chacun de ces radicaux cycliques contient de un à cinq hétéro- 15 atomes cycliques, qu'au moins un de ces hétéroatomes est l'atome d'azote et que ces radicaux cycliques peuvent être substitués par un ou plusieurs radicaux R ou R' ;

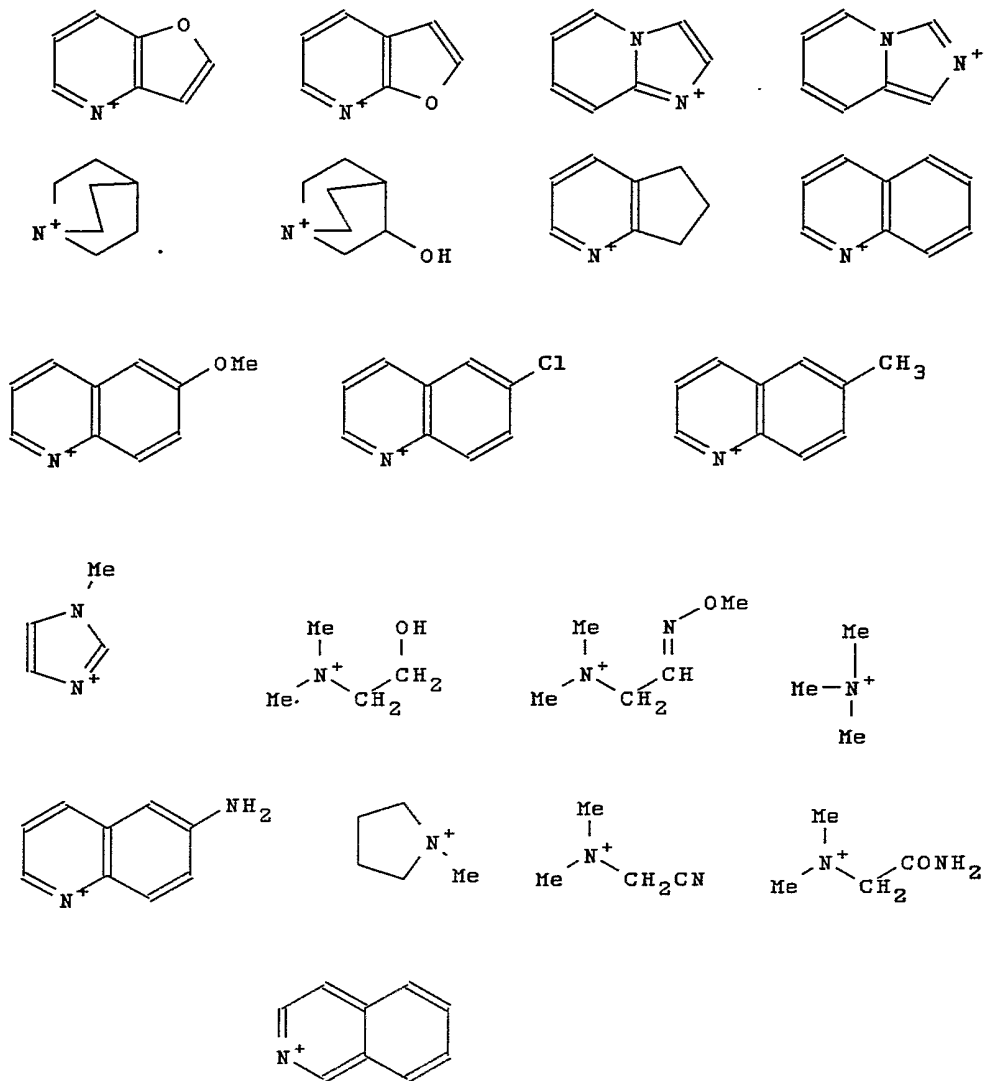
R et R', identiques ou différents représentent un atome d'halogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de 20 carbone, un radical alkyloxy renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, un atome d'halogène, un radical cyano, $\text{CO}_2\text{-Q}_1$, $\text{CO-NQ}_1(\text{Q}_2)$, $\text{NQ}_1(\text{Q}_2)$, $\text{SO}_2\text{-NQ}_1(\text{Q}_2)$, CS-NH_2 , NH-CO-Q_1 , CH=N-OH , CH=N-O-Q_1 , $\text{CH}_2\text{-CN}$, $\text{CH}_2\text{-S-Q}_1$ dans lesquels Q_1 et Q_2 identiques ou différents représentent un atome d'hydrogène ou un radical

alkyle renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, P_1 , P_2 et P_3 identiques ou différents représentent un radical alkyle renfermant au plus 4 atomes de carbone, éventuellement substitué par un des substituants indiqués ci-dessus pour R et R', le 5 symbole --- indiquant que P_1 et P_2 peuvent éventuellement former avec l'atome d'azote auquel ils sont liés, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons.

2) Les produits de formule générale (I) telle que définie à la revendication 1 dans laquelle R_6 représente un des radicaux 10 suivants :



ou encore l'un des radicaux suivants :



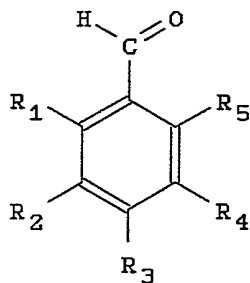
- 3) Les produits de formule (I) telle que définie à l'une des revendications 1 et 2 dans laquelle R₆ représente le radical quinoléinium, isoquinoléinium, 4-(méthylthio) pyridinium ou 5 le radical thiéno[2,3-b]pyridinium.
- 4) Les produits de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1, 2, ou 3 dans laquelle R₃ et R₄ représentent chacun un radical hydroxy.
- 5) Les produits de formule générale (I) telle que définie à l'une quelconque des revendications 1, 2, 3 ou 4 dans laquelle R₂ et R₅ représentent chacun un atome de chlore.
- 6) Les produits de formule générale (I) telle que définie à

l'une quelconque des revendications 1, 2, 3, 4 ou 5 dont les noms suivent :

- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2-chloro 3,4-dihydroxy
5 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-cyano 4,5-dihydroxy-
10 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-fluoro 4,5-dihydroxy
15 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy
20 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] quinoléinium (R)
ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta[Z(S*)]]] 1-[3-[7-
[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (3-cyano 4,5-dihydroxy
25 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] thiêno[2,3-
b]pyridinium,
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy
30 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] isoquinoléinium
(R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),
- le sel interne de [6R-[3(E), 6alpha, 7bêta(Z)]] 1-[3-[7-
[[(2-amino 4-thiazolyl) [[carboxy (2,5-dichloro 3,4-dihydroxy
35 phényl) méthoxy] imino] acétyl] amino] 2-carboxy 8-oxo 5-thia
1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-en-3-yl] 2-propényl] 4-(méthylthio)
pyridinium (R) ou (S) ou d'un mélange (R+S),

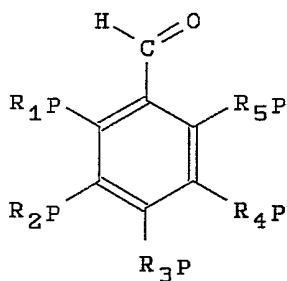
7) Procédé de préparation des produits de formule (I) telle

que définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'aldéhyde aromatique de formule (II)

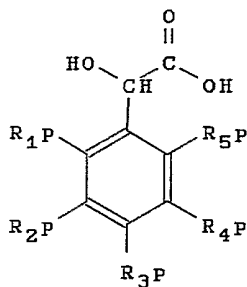


(II)

dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 sont tels que définis à la revendication 1, est si nécessaire protégé en ses fonctions réactives et transformé ainsi en aldéhyde aromatique de formule (II)_p

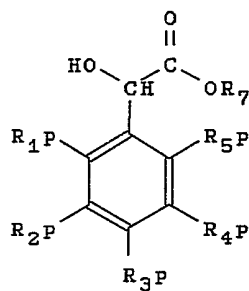
(II)_p

dans laquelle R_{1p} , R_{2p} , R_{3p} , R_{4p} et R_{5p} représentent respectivement les valeurs de R_1 , R_2 , R_3 , R_4 et R_5 telles que définies à la revendication 1 ou une fonction réactive protégée, ledit aldéhyde de formule (II)_p est homologué en alpha-hydroxy acide de formule (III) :



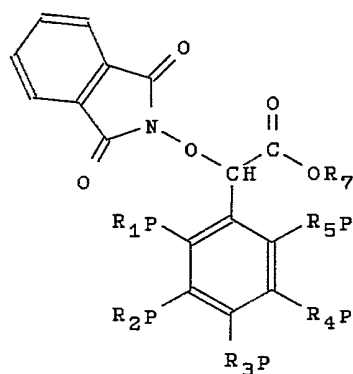
(III)

acide que l'on estérifie en alpha-hydroxy ester de formule (IV) :



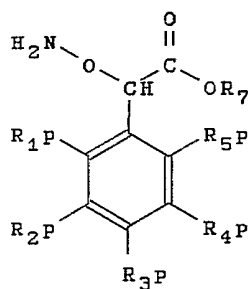
(IV)

dans laquelle R_7 représente le reste d'un ester aisément
5 clivable, ledit alpha-hydroxy ester est traité par de la N-
hydroxy phtalamide pour conduire au dérivé de formule (V) :



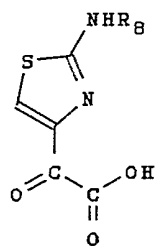
(V)

dérivé de formule (V) que l'on réduit en hydroxylamine O-
substitué de formule (VI) :



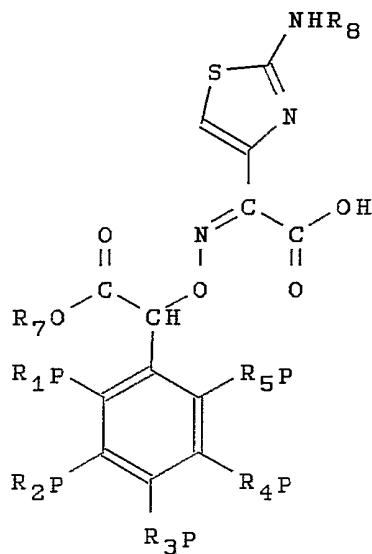
(VI)

10 produit de formule (VI) que l'on condense avec un dérivé de l'acide (2-amino thiazol-4-yl) glyoxylique de formule (VII) :



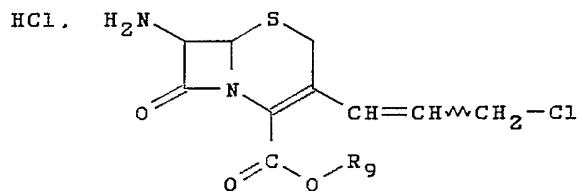
(VII)

dans laquelle R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe protecteur de la fonction amine, pour former le dérivé de 5 l'acide alpha-hydroximino acétique de formule (VIII) :



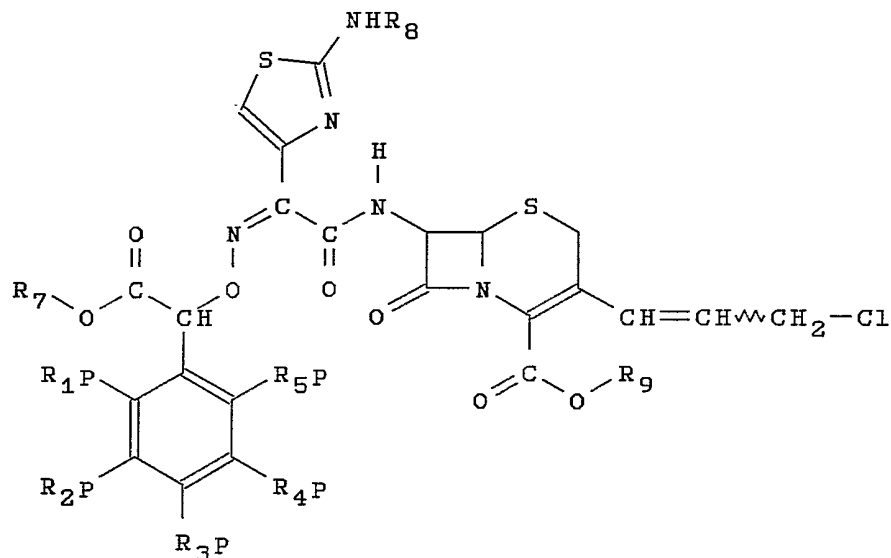
(VIII)

produit de formule (VIII) ou un dérivé fonctionnel de cet acide que l'on amidifie avec un ester du chlorhydrate de l'acide 7-amino 3-(3-chloro 1-propènyle) 8-oxo 5-thia 1-aza-bicyclo[4,2,0]oct-2-ène-2-carboxylique de formule (IX) :



(IX)

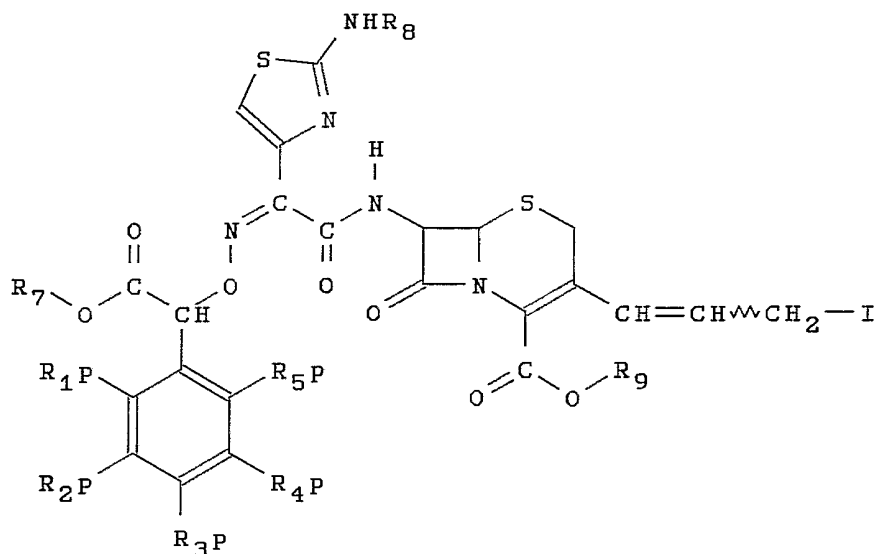
ou de ses sels, dans laquelle R_9 représente le reste d'un ester aisément clivable, pour conduire au dérivé de l'acide 7-(N-substitué amido) 3-(3-chloro 1-propényle) 8-oxo 5-thia 1-azabicyclo[4,2,0]oct-2-ène-2-carboxylique de formule (X) :



(X)

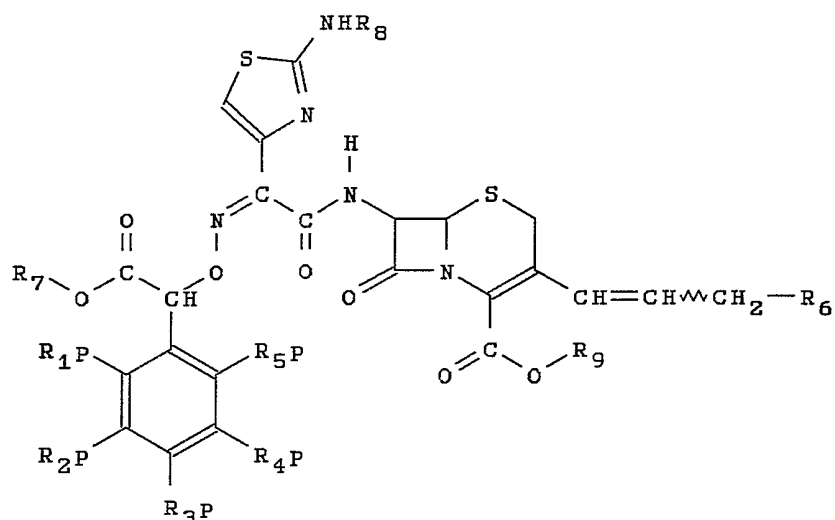
5

produit de formule (X) que l'on transforme en analogue 3-(3-iodo propényle) de formule (XI) :



(XI)

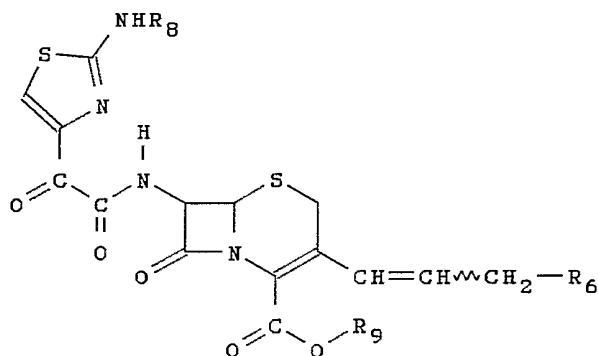
produit de formule (XI) que l'on traite avec une base de formule R_6 pour obtenir le produit de formule (XII) :



(XII)

produit de formule (XII) à partir duquel si désiré, l'on isole les isomères (E) ou (Z) ou transforme les isomères (Z) en isomère (E) et produit de formule (XII) que l'on soumet à une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque :

- 5 a) coupure par hydrolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie des groupements esters ou des groupements de protection du radical amino ou des radicaux hydroxyles,
- b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques,
- 10 c) salification par un acide du radical amino,
- d) séparation des produits sous forme de mélange R,S en R ou S.
- 8) Variante du procédé selon la revendication 7 caractérisé en ce que l'hydroxylamine O-substitué de formule (VI) est
- 15 condensé au produit de formule (XIII) :

I⁻

(XIII)

pour conduire au produit de formule (XII) telle que définie à la revendication 7.

8) A titre de médicaments, les produits répondant à la formule (I) telle que définie à la revendication 1, ainsi que
5 leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables.

9) A titre de médicaments, les produits tels que définis à l'une quelconque des revendications 2 à 6 ainsi que leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables.

10) Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un médicament selon l'une des revendications 8 ou 9.

11) A titre de produits industriels nouveaux, les produits de formules (III), (IV), (V), (VI), (VIII), (X), (XI) et (XII) telles que définies à la revendication 7.

INSTITUT NATIONAL
de la
PROPRIETE INDUSTRIELLERAPPORT DE RECHERCHE
établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la rechercheFR 9115416
FA 468165

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		Revendications concernées de la demande examinée
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	
Y	GB-A-2 134 522 (BRISTOL-MYERS) * Le document en entier * ---	1-11
Y	EP-A-0 315 518 (ROUSSEL-UCLAF) * Le document en entier * ---	1-11
Y	EP-A-0 266 060 (GLAXO) * Pages 19-22; revendications * -----	1-11
		DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
		C 07 D C 07 C
Date d'achèvement de la recherche 26-08-1992		Examineur LUYTEN H.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : pertinent à l'encontre d'au moins une revendication ou arrière-plan technologique général O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant		