

[illegible]

du 6 septembre 1986

Titre délivré - 2 AVR. 1987



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

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

La société dite: E.R.SQUIBB & SONS, INC., Lawrenceville-
Princeton Road, PRINCETON, New Jersey 08543-4000, Etats-Unis
d'Amérique, représentée par Monsieur Jacques de Muyser,
agissant en qualité de mandataire

dépôse(nt) ce vingt-six septembre 1900 quatre-vingt six (4)
à 15 heures, au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes, à Luxembourg:

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
"2-Oxo-1-[[(sulfonyl substitué) amino] -carbonyl] azétidines."

2. la description en langue française de l'invention en trois exemplaires:

3. // planches de dessin, en trois exemplaires:

4. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg, le 24 septembre 1985 :

5. la délégation de pouvoir, datée de _____ le _____

6. le document d'avant cause (autorisation):

déclare(nt) en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'(es) inventeur(s) est (sont):

1. Hermann BREUER, Sauerzapfstrasse 5, 8411 SCHOENHOFEN, République Fédérale d'Allemagne
2. Uwe D. TRENNER, Am Goldberg, Sonnenstrasse 6, D-8411 ETTERTZHAUSEN, République Fédérale d'Allemagne
3. William E. KOSTER, 10 Maillard Drive, PENNINGTON, New Jersey, Etats-Unis d'Amérique
4. Robert ZAHLER, Meadow Lane Apartments, Meadow Road, Apt. 5D, PRINCETON, New Jersey, Etats-Unis d'Amérique

revendique(nt) pour la susdite demande de brevet la priorité d'une (des) demande(s) de
brevet déposée(s) en (8) aux Etats-Unis d'Amérique
le (9) 26 septembre 1985

sous le N° (10) **780.479**

au nom de (11) **S inventeurs**

élit/élisent domicile pour lui (elle) et, si désigné, pour son mandataire, à Luxembourg
35 boulevard Royal

solicite(nt) la délivrance d'un brevet d'invention pour l'objet décrit et représenté dans les annexes susmentionnées, avec ajoutement de cette délivrance à 6 mois. 13

Le déposant / mandataire: _____

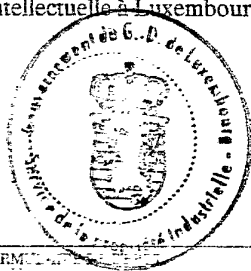
II. Procès-verbal de Dépôt

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Économie et des Classes Moyennes - Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du: **26 septembre 1986**

Pr. le Ministre de l'Économie et des Classes Moyennes

p. d.

Le chef du service de la propriété intellectuelle.



2545

[illegible]

REVENDEICATION DE LA PRIORITE

86/B 52.575

de la demande de brevet / ~~XXXXXXXXXXXX~~
~~XXXXXXXXXXXX~~

~~XXX~~ AUX ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Du 26 septembre 1985

Mémoire Descriptif

déposé à l'appui d'une demande de

BREVET D'INVENTION

au

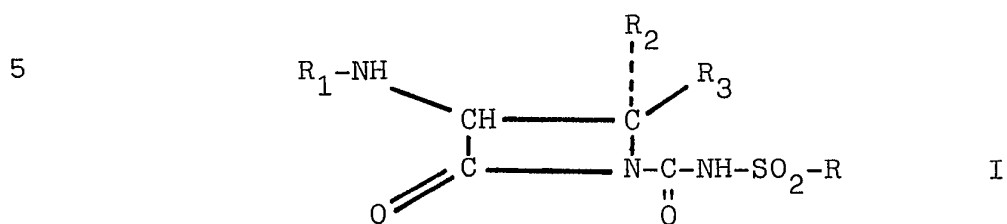
Luxembourg

au nom de: E.R. SQUIBB & SONS, INC.

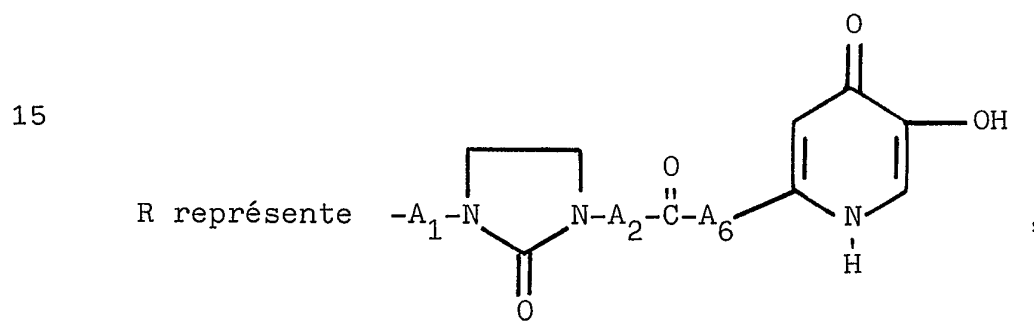
pour: 2-oxo-1-[(sulfonyl substitué)amino]-carbonyl]-
azétidines.

2-oxo-1-[(sulfonyl substitué)amino]-carbonyl]-
azétidines.

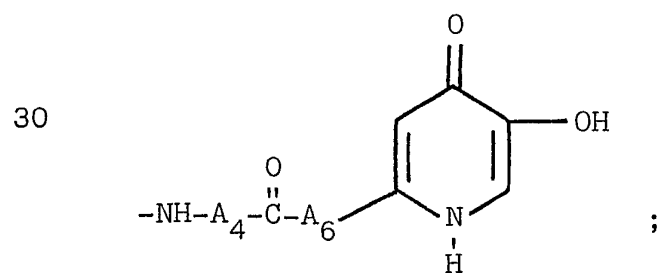
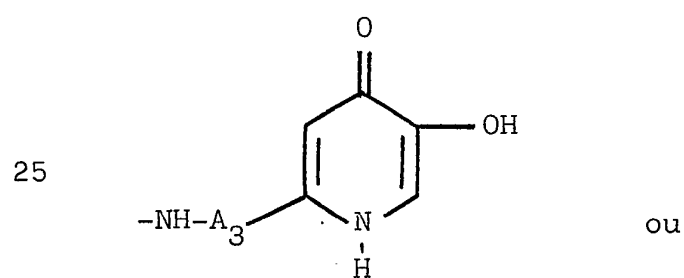
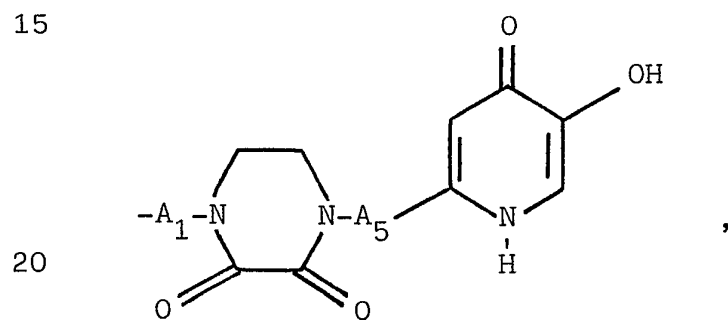
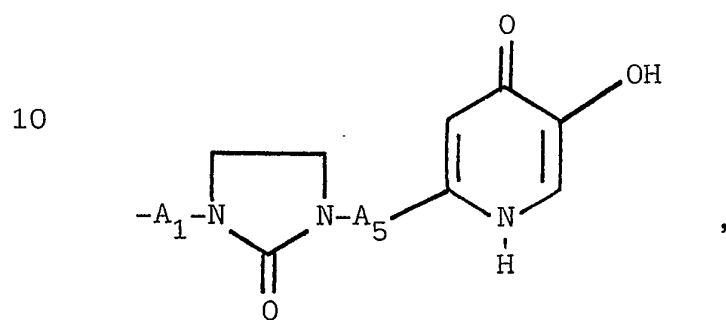
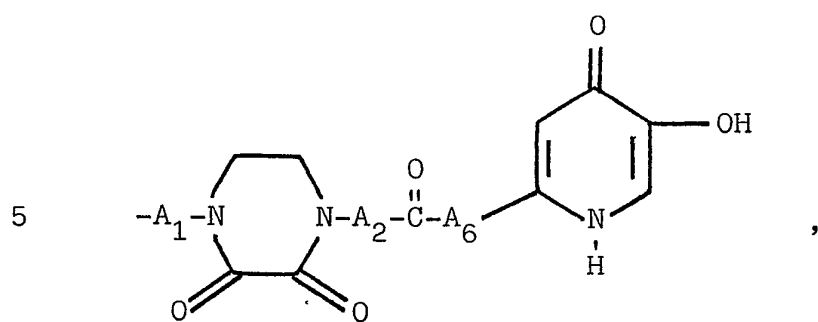
Les composés répondant à la formule :



et leurs sels pharmaceutiquement acceptables exercent
10 une activité antibactérienne. Dans la formule I et
tout au long de la présente spécification, les sym-
boles ont les significations définies ci-après :



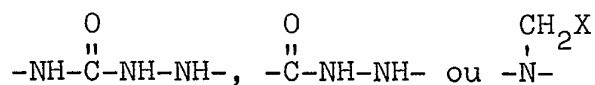
20



35 R_1 représente un groupe acyle dérivant d'un
acide carboxylique ;

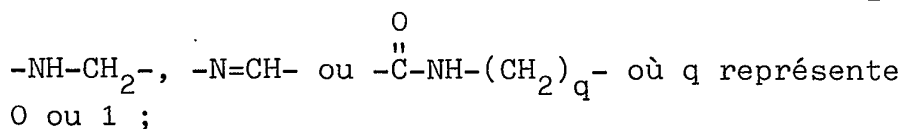
R_2 et R_3 sont identiques ou différents et
 représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe
 alkyle, un groupe alcényle, un groupe alcynyle, un
 groupe cycloalkyle, un groupe phényle, un groupe
 5 phényle substitué ou un hétérocycle tétragonal, penta-
 gonale, hexagonale ou heptagonale (désigné ci-après par
 R_x) ou un des radicaux R_2 et R_3 représente un atome
 d'hydrogène et l'autre, un groupe azido, un groupe
 halométhyle, un groupe dihalométhyle, un groupe tri-
 10 halométhyle, un groupe alcoxycarbonyle, un groupe
 2-phényléthényle, un groupe 2-phényléthynyle, un
 groupe carboxy, un groupe $-\text{CH}_2\text{X}_1$ [où X_1 représente
 un groupe azido, un groupe amino ($-\text{NH}_2$), un groupe
 hydroxy, un groupe carboxy, un groupe alcoxycarbonyle,
 15 un groupe alcanoylamino, un groupe phénylcarbonylamino,
 un groupe (phényl substitué)carbonylamino, un groupe
 alkylsulfonyloxy, un groupe phénylsulfonyloxy, un
 groupe (phényl substitué)sulfonyloxy, un groupe phényle,
 un groupe phényle substitué, un groupe cyano, un groupe
 20 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{A}-\text{C}-\text{NX}_6\text{X}_7 \end{array}$, un groupe $-\text{S}-\text{X}_2$ ou un groupe $-\text{O}-\text{X}_2$ (où
 A , X_2 , X_6 et X_7 ont les significations définies ci-
 après)], un groupe $-\text{S}-\text{X}_2$ ou un groupe $-\text{O}-\text{X}_2$ [où
 X_2 représente un groupe alkyle, un groupe alkyle
 25 substitué, un groupe phényle, un groupe phényle subs-
 titué, un groupe phénylalkyle, un groupe (phényl
 substitué)alkyle, un groupe alcanoyle, un groupe
 phénylalcanyole, un groupe (phényl substitué)alcanyole,
 un groupe phénylcarbonyle, un groupe (phényl substitué)-
 30 carbonyle ou un groupe hétéroarylcarbonyle], un
 $\begin{array}{c} \text{X}_3 \\ | \\ -\text{O}-\text{C}-\text{X}_4 \\ | \\ \text{X}_5 \end{array}$ ou un groupe $\begin{array}{c} \text{X}_3 \\ | \\ -\text{S}-\text{C}-\text{X}_4 \\ | \\ \text{X}_5 \end{array}$ [où un des radi-
 caux X_3 et X_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre
 35 représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle,

- ou encore X_3 et X_4 , pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont reliés, forment un groupe cycloalkyle ; et X_5 représente un groupe formyle, un groupe alcanoyle, un groupe phénylcarbonyle, un
- 5 groupe (phényl substitué)carbonyle, un groupe phényl-alkylcarbonyle, un groupe (phényl substitué)alkyl-carbonyle, un groupe carboxy, un groupe alcoxycarbo-
- nyle, un groupe aminocarbonyle ($\text{NH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$), un groupe
- 10 (amino substitué)carbonyle ou un groupe cyano ($-\text{C}\equiv\text{N}$)]
- ou un groupe $-\text{A}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NX}_6\text{X}_7$ [où A représente un groupe $-\text{CH}=\text{CH}-$, un groupe $-(\text{CH}_2)_m-$, un groupe $-(\text{CH}_2)_m\text{O}-$;
- un groupe $-(\text{CH}_2)_m\text{NH}-$, ou un groupe $-\text{CH}_2\text{S}-\text{CH}_2-$,
- 15 m représente 0, 1 ou 2, tandis que X_6 et X_7 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe phé-
- nyle ou un groupe phényle substitué, ou X_6 représente un atome d'hydrogène et X_7 , un groupe amino, un groupe
- 20 amino substitué, un groupe alcanoylamino ou un groupe alcoxy, ou X_6 et X_7 pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, forment un hétéro-
- cycle tétragonal, pentagonal, hexagonal ou heptagonal] ;
- A_1 représente une liaison simple,
- 25 $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$, $-\text{NH}-$ ou $-\text{NH}-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-$;
- A_2 représente une liaison simple, $-\text{NH}-$,
- $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$, ou $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{NH}-$;
- 30 A_3 représente $-(\text{CH}_2)_p-$ où p représente 0
- ou 1, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$
- $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-$ ou $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{CH}_2-$;
- 35 A_4 représente $-\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_y-\text{NH}-$,



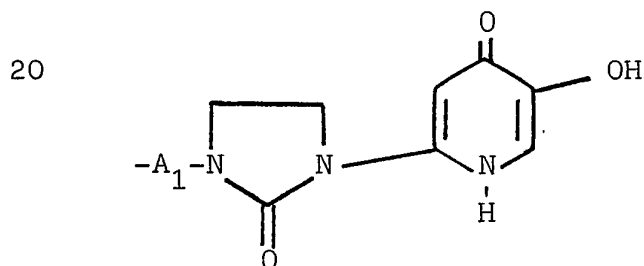
où X représente un atome d'hydrogène, un groupe carboxy ou un groupe carbamoyle et p représente 0 ou 1, tandis que y représente 2, 3 ou 4 ;

A₅ représente une liaison simple, -CH₂-,



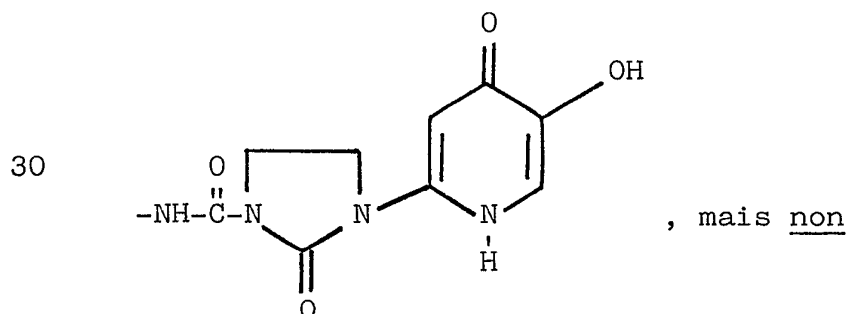
A₆ représente une liaison simple, -CH=CH- ou -(CH₂)_t où t représente 1, 2, 3 ou 4.

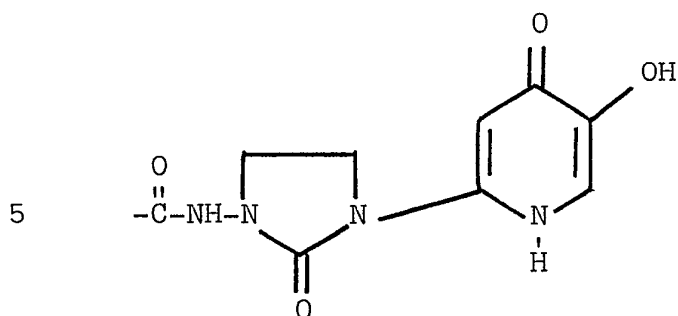
Les symboles ci-dessus (par exemple, A₁, A₂, A₃, A₄, A₅ et A₆) sont utilisés pour représenter des groupes d'atomes multiples. Ces groupes sont introduits dans les formules structurales représentées dans la présente spécification dans l'ordre dans lequel ils sont présentés (c'est-à-dire de gauche à droite). Par exemple, si R représente



25

-NH- $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}$ -, le groupe R devrait être





On donnera ci-après les définitions des différents termes utilisés pour décrire les β -lactames de la présente invention. Ces définitions s'appliquent aux termes tels qu'ils sont utilisés dans la présente spécification (à moins qu'ils ne soient limités d'une autre manière dans des cas spécifiques), soit individuellement, soit comme partie d'un groupe plus important.

15 Les expressions "groupe alkyle" et "groupe alcoxy" désignent à la fois des groupes à chaîne droite et à chaîne ramifiée. Parmi ces groupes, ceux comportant 1 à 10 atomes de carbone sont préférés.

20 Les expressions "groupe cycloalkyle" et "groupe cycloalcényle" désignent des groupes cycloalkyle et des groupes cycloalcényle comportant 3, 4, 5, 6 ou 7 atomes de carbone.

L'expression "groupe alkyle substitué" désigne des groupes alkyle substitués par un ou plusieurs (de préférence, 1, 2 ou 3) groupes azido, groupes amino ($-\text{NH}_2$), atomes d'halogènes, groupes hydroxy, groupes carboxy, groupes cyano, groupes alcoxycarbonyle, groupes aminocarbonyle, groupes alcanoyloxy, groupes alcoxy, groupes phényloxy, groupes (phényl substitué)oxy, groupes mercapto, groupes alkylthio, groupes phénylthio, groupes (phényl substitué)thio, groupes alkylsulfinyle ou groupes alkylsulfonyle.

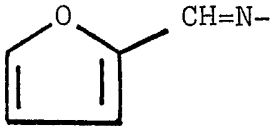
35 Les expressions "groupe alcanoyle", "groupe alcényle" et "groupe alcynyle" désignent à la fois

des groupes à chaîne droite et à chaîne ramifiée. Parmi ces groupes, ceux comportant 2 à 10 atomes de carbone sont préférés.

Les expressions "halogène" et "halo" désignent le fluor, le chlore, le brome et l'iode.

L'expression "groupe phényle substitué" désigne un groupe phényle substitué par 1, 2 ou 3 groupes amino ($-\text{NH}_2$), atomes d'halogènes, groupes hydroxy, trifluorométhyle, alkyle (contenant 1 à 4 atomes de carbone), alcoxy (contenant 1 à 4 atomes de carbone), alcanoyloxy, aminocarbonyle ou carboxy.

L'expression "hétérocyclique tétragonal, pentagonal, hexagonal ou heptagonal" (désigné par " R_x ") désigne des groupes aromatiques et non aromatiques substitués et non substitués contenant un ou plusieurs atomes (de préférence, 1, 2 ou 3) d'azote, d'oxygène ou de soufre. Parmi les substituants, il y a le groupe oxo ($=\text{O}$), les atomes d'halogènes, les groupes hydroxy, nitro, amino, cyano, trifluorométhyle, alkyle de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy de 1 à 4 atomes de carbone, alkylsulfonyle, phényle, phényle substitué, 2-furfurylidène-amino

() , benzylidène-amino et alkyle

substitués (le groupe alkyle comportant 1 à 4 atomes de carbone). Un type d'"hétérocycle tétragonal, pentagonal, hexagonal ou heptagonal" est le groupe "hétéroaryle". L'expression "hétéroaryle" désigne les hétérocycles tétragonaux, pentagonaux, hexagonaux ou heptagonaux qui sont aromatiques. Parmi les groupes hétéroaryle, il y a les groupes tétrazolyle, triazinyle, oxazolyle, pyrimidinyle, thiadiazolyle, thiazolyle, imidazolyle, 1,2,4-triazolyle, 1,2,3-

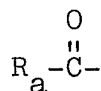
triazolyle, thiényle, pyrrolyle, furannyle et pyri-
 dinye substitués et non substitués. Parmi les
 hétérocycles non aromatiques (c'est-à-dire des
 groupes hétérocycliques complètement ou partielle-
 5 ment saturés), il y a, par exemple, les groupes
 hexahydroazépinyle, dihydrothiazolyle, tétrahydro-
 pyrimidinyle, pyrrolidinyle, oxazolidinyle, imidazo-
 lidinyle, pipérazinyle, pipéridinyle, thiétanyle,
 oxétanyle et azétidinyle substitués et non substitués.
 10 Parmi les hétérocycles tétragonaux, pentagonaux,
 hexagonaux ou heptagonaux substitués, il y a, par
 exemple, les groupes 1-alkyl-3-azétidinyle, 2-oxo-1-
 imidazolidinyle, 3-alkylsulfonyl-2-oxo-1-imidazolidi-
 nyle, 3-benzylidène-amino-2-oxo-1-imidazolidinyle,
 15 3-alkyl-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-phényl (ou phényl
 substitué)-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-benzyl-2-oxo-
 1-imidazolidinyle, 3-(2-aminoéthyl)-2-oxo-1-imidazo-
 lidinyle, 3-amino-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-[(alcoxy-
 carbonyl)amino]-2-oxo-1-imidazolidinyle, 3-[2-[(al-
 20 coxycarbonyl)amino]éthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyle,
 2-oxo-1-pyrrolidinyle, 2-oxo-3-oxazolidinyle, 4-
 hydroxy-6-méthyl-2-pyrimidinyle, 2-oxo-1-hexahydro-
 azépinyle, 2-oxo-3-pyrrolidinyle, 2-oxo-3-tétrahydro-
 furannyle, 2,3-dioxo-1-pipérazinyle, 2,5-dioxo-1-
 25 pipérazinyle, 4-alkyl-2,3-dioxo-1-pipérazinyle et
 4-phényl-2,3-dioxo-1-pipérazinyle.

L'expression "groupe amino substitué" dési-
 gne un groupe répondant à la formule $-NX_8X_9$ où X_8
 représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle,
 30 un groupe phényle, un groupe phényle substitué, un
 groupe phénylalkyle ou un groupe (phényl substitué)-
 alkyle, tandis que X_9 représente un groupe alkyle,
 un groupe phényle, un groupe phényle substitué, un
 groupe phénylalkyle, un groupe (phényl substitué)-
 35 alkyle, un groupe hydroxy, un groupe cyano, un groupe

alcoxy, un groupe phénylalcoxy ou un groupe amino (-NH₂).

L'expression "groupe acyle" désigne tous les radicaux organiques dérivant d'un acide organique (c'est-à-dire un acide carboxylique) par élimination du groupe hydroxy. Certains groupes acyle sont évidemment préférés, mais cette préférence ne doit pas être considérée comme une limitation du cadre de la présente invention. Parmi les groupes acyle, il y a, par exemple, les groupes acyle qui ont été utilisés dans le passé pour acyler des antibiotiques de B-lactames comprenant l'acide 6-amino-pénicillanique et ses dérivés, ainsi que l'acide 7-aminocéphalosporanique et ses dérivés (voir, par exemple, Cephalosporins and Penicillins, édité par Flynn, Academic Press (1972), DE-OS-2.716.677 publié le 10 octobre 1978, le brevet belge 867.994, publié le 11 décembre 1978, le brevet des Etats-Unis d'Amérique 4.152.432 accordé le 1er mai 1979, le brevet des Etats-Unis d'Amérique 3.971.778 accordé le 27 juillet 1976, le brevet des Etats-Unis d'Amérique 4.172.199 accordé le 23 octobre 1979 et le brevet britannique 1.348.894 publié le 27 mars 1974). Les parties de ces références décrivant différents groupes acyle sont mentionnées ici à titre de référence. La liste ci-après de groupes acyle est donnée afin d'exemplifier davantage l'expression "groupe acyle" ; cette liste ne doit pas être considérée comme une liste limitant cette expression. Parmi les groupes acyle, il y a, par exemple :

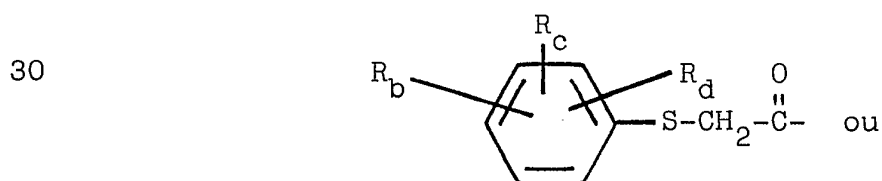
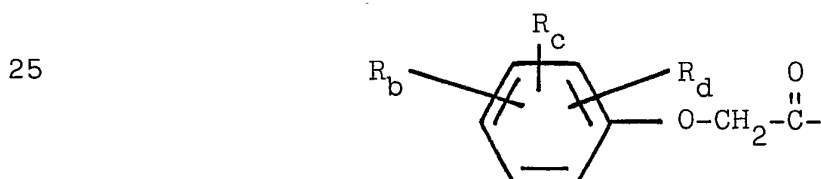
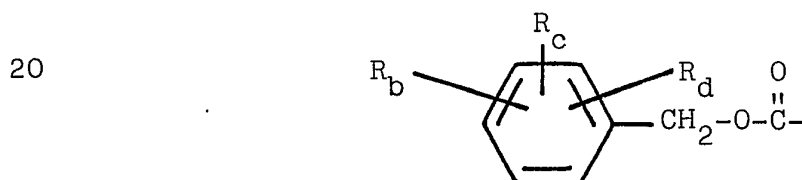
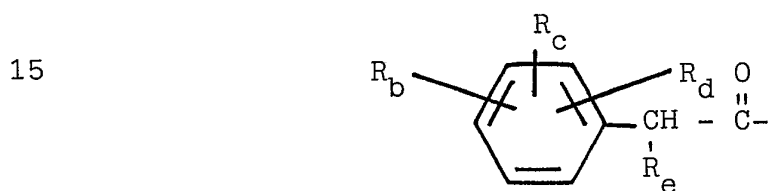
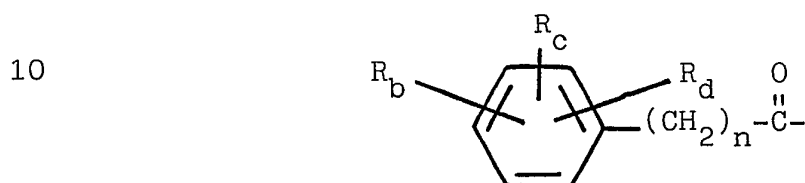
(a) les groupes aliphatiques répondant à la formule :

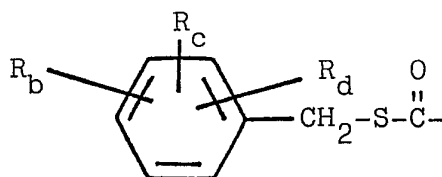


où R_a représente un groupe alkyle, un groupe cyclo-

alkyle, un groupe alcoxy, un
groupe alcényle, un groupe cycloalcényle, un groupe
cyclohexadiényle, ou un groupe alkyle ou un groupe
alcényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halo-
gènes, ainsi que par un ou plusieurs groupes cyano,
5 nitro, amino, mercapto, alkylthio ou cyanométhylthio.

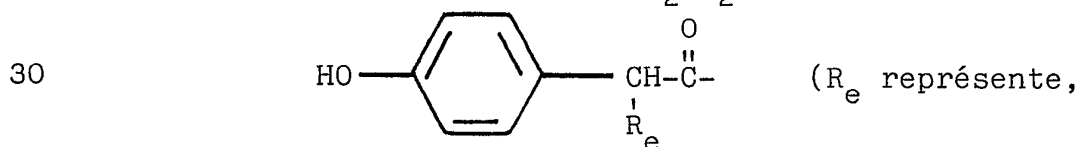
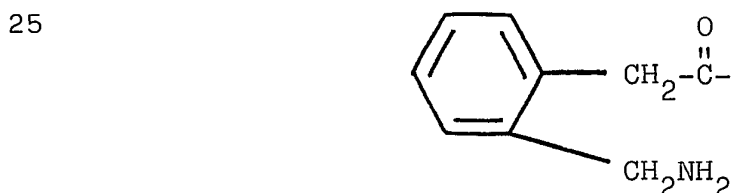
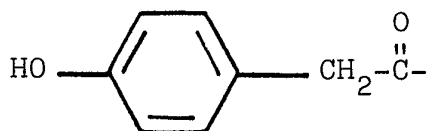
(b) Les groupes aromatiques carbocycliques
répondant aux formules :





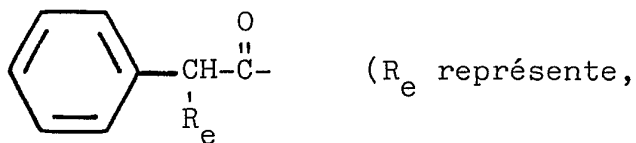
- 5 où n représente 0, 1, 2 ou 3 ; R_b , R_c et R_d représentent chacun indépendamment l'un de l'autre un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxy, un groupe nitro, un groupe amino, un groupe cyano, un groupe trifluorométhyle, un groupe alkyle
- 10 contenant 1 à 4 atomes de carbone, un groupe alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe aminométhyle ; et R_e représente un groupe amino, un groupe hydroxy, un sel carboxy, un groupe carboxy protégé, un groupe formyloxy, un sel sulfo, un sel sulfoamino,
- 15 un groupe azido, un atome d'halogène, un groupe hydrazino, un groupe alkylhydrazino, un groupe phénylhydrazino ou un groupe $\square$ (alkylthio)thioxométhyl $\square$ -thio.

20 Parmi les groupes acyle aromatiques carbocycliques préférés, il y a ceux répondant aux formules :



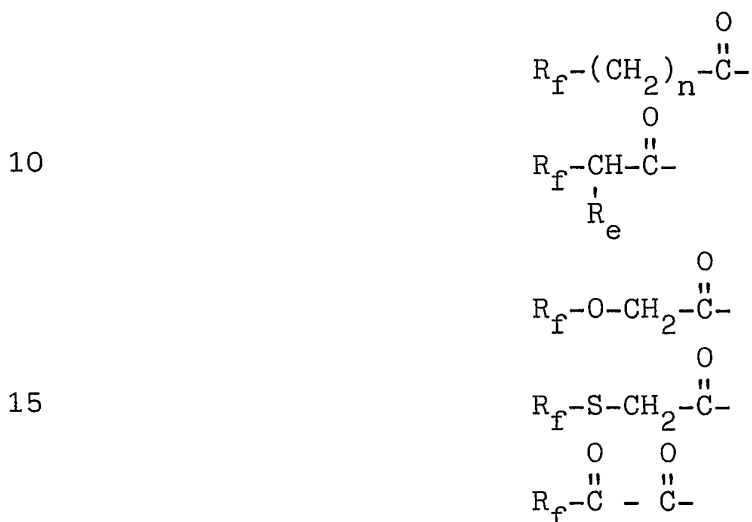
(R_e représente,

de préférence, un sel carboxy ou un sel sulfo) et

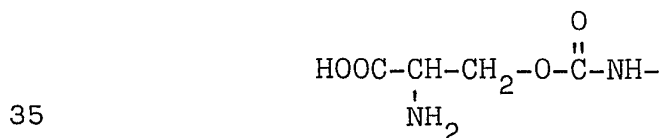


de préférence, un sel carboxy ou un sel sulfo).

- 5 (c) Des groupes hétéroaromatiques répondant aux formules :

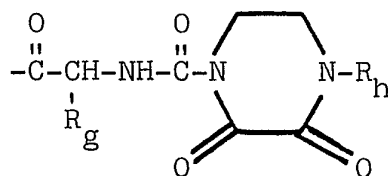


- où n représente 0, 1, 2 ou 3 ; R_e a la signification définie ci-dessus et R_f représente un noyau hétéro-
- 20 cyclique pentagonal, hexagonal ou heptagonal substitué ou non substitué contenant 1, 2, 3 ou 4 (de préférence, 1 ou 2) atomes d'azote, d'oxygène et de soufre. Parmi les noyaux hétérocycliques, il y a, par exemple, les noyaux thiényl, furyl, pyrrolyl,
- 25 pyridinyl, pyrazolyl, pyrazinyl, thiazolyl, pyrimidinyl, thiadiazolyl et tétrazolyl. Parmi les substituants, il y a, par exemple, les atomes d'halogènes, le groupe hydroxy, le groupe nitro, le groupe amino, le groupe amino protégé, le groupe
- 30 cyano, le groupe trifluorométhyle, les groupes alkyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, les groupes alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone ou

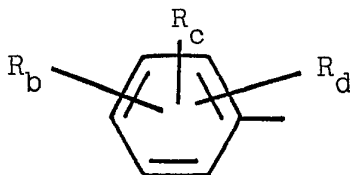


Parmi les groupes acyle hétéroaromatiques préférés, il y a les groupes répondant aux formules ci-dessus dans lesquelles R_f représente un groupe 2-amino-4-thiazolyle, un groupe 2-amino-5-halo-4-thiazolyle, un groupe 4-aminopyrimidin-2-yle, un groupe 5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yle, un groupe 2-thiényne, un groupe 2-furannyle ou un groupe 6-aminopyridin-2-yle.

(d) Des groupes $\left[\left(2,3\text{-dioxo-1-pipérazinyl } 4\text{-substitué} \right) \text{carbonyl} \right] \text{amino} \left[\text{arylacétyle} \right]$ répondant à la formule :



dans laquelle R_g est un groupe aromatique (y compris les groupes aromatiques carbocycliques tels que ceux répondant à la formule :



et les groupes hétéroaromatiques rentrant dans la définition de R_f) ; et R_h représente un groupe alkyle, un groupe alkyle substitué (dans lequel le groupe alkyle est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes, ainsi que par un ou plusieurs groupes cyano, nitro, amino ou mercapto), un groupe aryl-méthylène-amino (c'est-à-dire $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}_g$ où R_g a la signification définie ci-dessus),

un groupe arylcarbonylamino (c'est-à-dire $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{R}_g$ où R_g a la signification définie ci-dessus) ou un groupe alkylcarbonylamino.

Les groupes $\text{--}\text{C}(=\text{O})\text{--}\text{N}(\text{R}_h)\text{--}\text{C}(=\text{O})\text{--}\text{Ar}$ (2,3-dioxo-1-pipérazinyl 4-substitué)carbonyl amino arylacétyle préférés englobent ceux dans lesquels R_h représente un groupe éthyle, un groupe phénylméthylène-amino ou un groupe 2-furylméthylène-amino.

(e) Les groupes (oximino substitué)arylacétyle répondant à la formule :



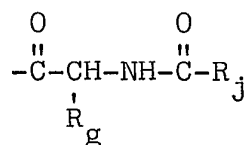
dans laquelle R_g a la signification définie ci-dessus et R_i représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe cycloalkyle, $\text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_{1,2 \text{ ou } 3} - \text{C}(\text{COOH})$,

un groupe 2-pyrazolylméthyle, un groupe (2-oxo-3-pyrrolidinyl)méthyle, un groupe alkylaminocarbonyle,

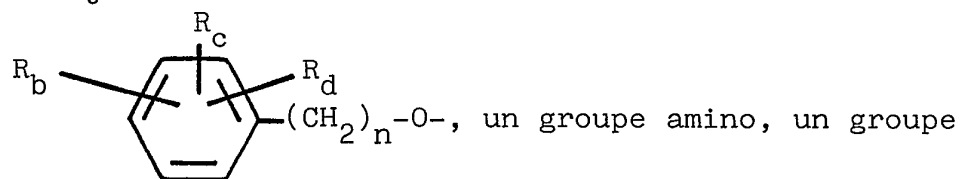
un groupe arylaminocarbonyle (c'est-à-dire $\text{--}\text{C}(=\text{O})\text{--NH--R}_g$ où R_g a la signification définie ci-dessus) ou un groupe alkyle substitué (où le groupe alkyle est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes, ainsi que par un ou plusieurs groupes cyano, nitro, amino, mercapto, alkylthio, aromatiques (comme défini par R_g), carboxy (y compris leurs sels), amido, alcoxycarbonyle, phénylméthoxycarbonyle, diphénylméthoxycarbonyle, hydroxyalcoxyphosphinyle, dihydroxyphosphinyle, hydroxy(phénylméthoxy)phosphinyle, dialcoxyphosphinyle ou tétrazolyle).

Les groupes (oximino substitué)arylacétyle préférés englobent ceux dans lesquels R_g est un groupe 2-amino-4-thiazolyle. Sont également préférés, les groupes dans lesquels R_i est un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe carboxyméthyle, un groupe 1-carboxy-1-méthyléthyle, un groupe 2,2,2-trifluoréthyle ou un groupe 1-carboxycyclopropyle.

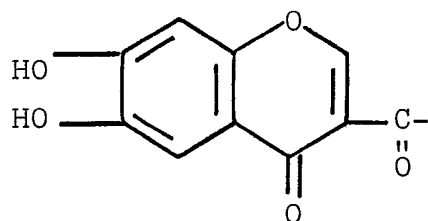
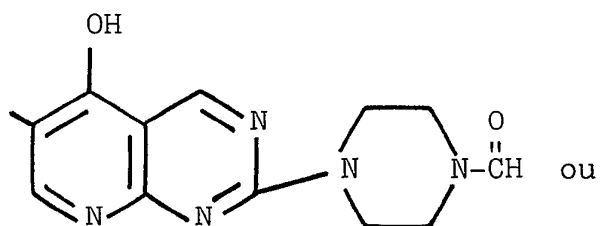
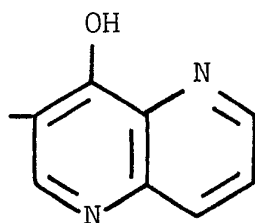
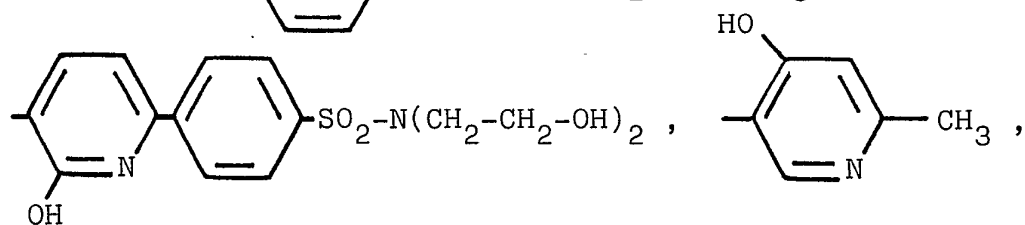
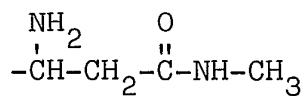
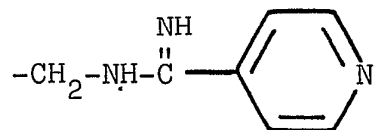
(f) Les groupes (acylamino)arylacétyle répondant à la formule :



dans laquelle R_g a la signification définie ci-dessus et R_j représente

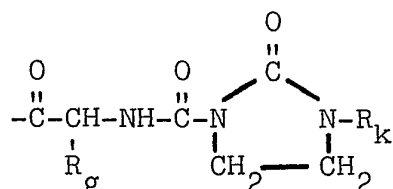


alkylamino, un groupe (cyanoalkyl)amino, un groupe amido, un groupe alkylamido, un groupe (cyanoalkyl)-amido,



Parmi les groupes (acylamino)arylacétyle préférés répondant à la formule ci-dessus, il y a ceux dans lesquels R_j est un groupe amino ou un groupe amido. Sont également préférés, les groupes dans lesquels R_g est un groupe phényle ou un groupe 2-thiényle.

(g) Les groupes $\text{[[[2-oxo-1-imidazolidinyl 3-substitué] carbonyl] amino] arylacétyle}$ répondant à la formule :



dans laquelle R_g a la signification définie ci-dessus et R_k représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyl-sulfonyle, un groupe arylméthylène-amino (c'est-à-dire $-\text{N}=\text{CH}-\text{R}_g$ où R_g a la signification définie ci-dessus),

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{R}_m \end{array}$ (où R_m représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle ou un groupe alkyle substitué par un halogène), un groupe aromatique (comme défini pour R_g ci-dessus), un groupe alkyle ou un groupe alkyle substitué (où le groupe alkyle est substitué par un ou plusieurs atomes d'halogènes, ainsi que par un ou plusieurs groupes cyano, nitro, amino ou mercapto).

Les groupes $\text{[[[2-oxo-1-imidazolidinyl 3-substitué] carbonyl] amino] arylacétyle}$ préférés répondant à la formule ci-dessus englobent ceux dans lesquels R_g est un groupe phényle ou un groupe 2-thiényle. Sont également préférés, les groupes dans lesquels R_k est un atome d'hydrogène, un groupe méthylsulfonyle, un groupe phénylméthylène-amino ou un groupe 2-furylméthylène-amino.

Les composés de la présente invention forment des sels basiques avec différentes bases

inorganiques et organiques qui rentrent également dans le cadre de la présente invention. Parmi ces sels, il y a les sels d'ammonium, les sels de métaux alcalins, les sels de métaux alcalino-terreux, les sels formés avec des bases organiques, par exemple, la dicyclohexylamine, la benzathine, la N-méthyl-D-glucamine, l'hydrabamine et analogues. Les sels pharmaceutiquement acceptables sont préférés, encore que d'autres sels sont également utiles, par exemple, lors de l'isolation ou de la purification du produit.

Certains composés de la présente invention peuvent être cristallisés ou recristallisés dans des solvants contenant de l'eau. Dans ce cas, il peut se former de l'eau d'hydratation. La présente invention envisage des produits d'hydratation stoechiométriques, de même que des composés contenant des quantités variables d'eau que l'on peut former par des procédés tels que la lyophilisation.

Les β -lactames de formule I contiennent au moins un centre chiral--l'atome de carbone en position 3 du noyau β -lactame auquel le substituant acylamino (" R_1 -NH-") est fixé. La présente invention concerne les β -lactames qui ont été décrits ci-dessus et dans lesquels la stéréochimie sur le centre chiral en position 3 du noyau β -lactame est la même que la configuration existant sur l'atome de carbone en position 6 de pénicillines obtenues naturellement (par exemple, la pénicilline G) et que la configuration sur l'atome de carbone en position 7 de céphamycines obtenues naturellement (par exemple, la céphamycine C). Le cadre de la présente invention englobe également des mélanges racémiques contenant les β -lactames décrits ci-dessus.

Les β -lactames de formule I et leurs sels pharmaceutiquement acceptables exercent une activité

contre les organismes gram-positifs et gram-négatifs. Les composés de la présente invention peuvent être utilisés comme agents en vue de combattre des infections bactériennes (y compris les infections des

5 voies urinaires et les infections des voies respiratoires) chez les mammifères tels que les animaux domestiques (par exemple, les chiens, les chats, les vaches, les chevaux et analogues), ainsi que chez l'être humain.

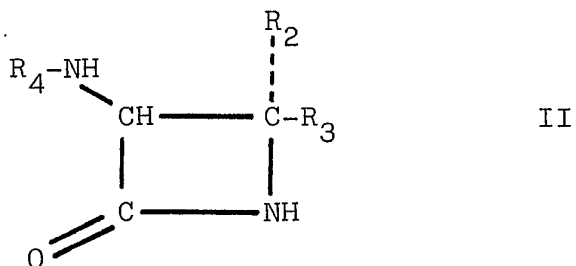
10 Pour combattre les infections bactériennes chez les mammifères, on peut administrer un composé de la présente invention à un mammifère qui en nécessite, en une quantité d'environ 1,4 mg/kg/jour à environ 350 mg/kg/jour, de préférence, d'environ

15 14 mg/kg/jour à environ 100 mg/kg/jour. Tous les modes d'administration qui ont été adoptés dans le passé pour distribuer des pénicillines et des céphalosporines sur le siège de l'infection, sont également envisagés pour être utilisés avec les β -lactames de la présente invention. Parmi ces modes d'adminis-

20 tration, il y a l'administration par voie orale, l'administration par voie intraveineuse, l'administration intramusculaire, de même que les suppositoires.

Les β -lactames de formule I peuvent être

25 préparés à partir d'une 2-azétidinone protégée sur le groupe amino en position 3 et répondant à la formule:



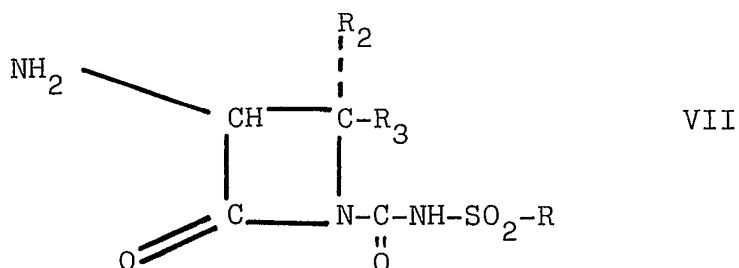
Dans la formule II et tout au long de la spécification, le symbole " R_4 " désigne un groupe

35 protecteur du groupe amino. Ces groupes sont bien

En variante, le déplacement du groupe qui s'éloigne, peut être effectué par réaction d'un composé de formule IV avec une forme protégée d'un composé de formule V. Après la réaction de déplacement, les groupes protecteurs peuvent être éliminés en adoptant des techniques bien connues pour obtenir un composé de formule VI.

Les formes protégées d'un composé de formule V, ainsi que de tous les réactifs décrits ici, qui contiennent une fraction 3-hydroxy-4-pyridone, englobent les composés dans lesquels le groupe hydroxy est protégé, les composés dans lesquels le groupe hydroxy et l'atome d'azote du noyau sont protégés, ainsi que les composés dans lesquels les deux atomes d'oxygène de la pyridone sont protégés. Parmi les groupes protecteurs, il y a, par exemple, le groupe silyle (par exemple, le groupe triméthylsilyle), le groupe benzyle et le groupe acyle (par exemple, le groupe acétyle). Si l'on utilise un groupe silyle, la déprotection ultérieure peut être effectuée en adoptant une hydrolyse ou un clivage à l'intervention d'un fluorure. Si l'on utilise un groupe benzyle, la déprotection ultérieure peut être effectuée par hydrogénolyse. Si l'on utilise un groupe acyle, la déprotection ultérieure peut être effectuée par hydrolyse.

La déprotection d'un composé de formule VI en adoptant des techniques classiques donne le produit intermédiaire clef correspondant répondant à la formule :



5

10

15

20

ou un de ses sels. Bien entendu, la réaction de déprotection particulière adoptée dépendra du groupe protecteur ("R₄") présent. Si, par exemple, R₄ est un groupe protecteur t-butoxycarbonyle, la déprotection peut être effectuée par traitement d'un composé de formule VI avec un acide (par exemple, l'acide formique ou l'acide trifluoracétique). Si, par exemple, R₄ est un groupe protecteur benzyloxycarbonyle, la déprotection peut être effectuée par hydrogénation catalytique d'un composé de formule VI. En variante, le groupe protecteur R₄ peut être éliminé simultanément avec les autres groupes protecteurs de pyridone immédiatement après la réaction de déplacement décrite ci-dessus.

25

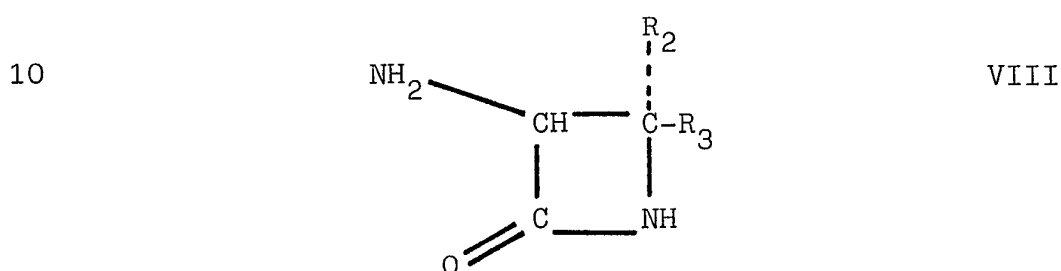
30

35

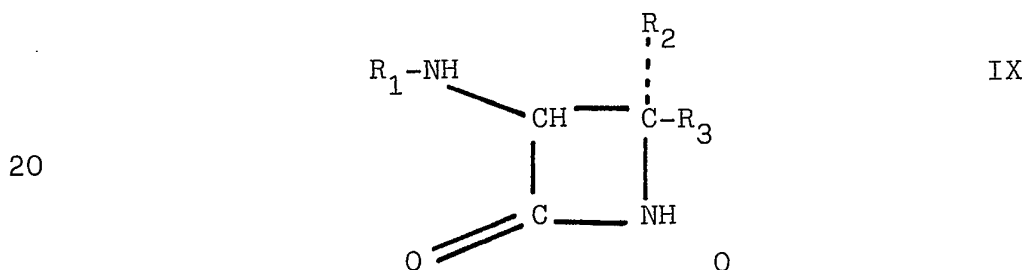
Des techniques d'acylation bien connues peuvent être adoptées pour convertir un produit intermédiaire de formule VII en un produit correspondant de formule I. Parmi ces techniques, il y a, par exemple, la réaction d'un composé de formule VII avec un acide carboxylique (R₁-OH), ou un anhydride d'acide carboxylique ou un halogénure d'acide carboxylique correspondant. La réaction avec un acide carboxylique se déroule le plus aisément en présence d'un carbodiimide tel que le dicyclohexylcarbodiimide, ainsi que d'une substance capable de former un ester actif in situ, par exemple, le N-hydroxybenzotriazole. Lorsque le groupe acyle (R₁) contient une fonctionnalité réactive (par exemple, des groupes amino ou carboxy), il peut être nécessaire de protéger tout d'abord

ces groupes fonctionnels, puis d'effectuer la réaction d'acylation et enfin, de déprotéger le produit obtenu.

Un autre procédé en vue de préparer les composés de formule I consiste à acyler tout d'abord (les techniques d'acylation ont été décrites ci-dessus) une 3-amino-2-azétidinone répondant à la formule :

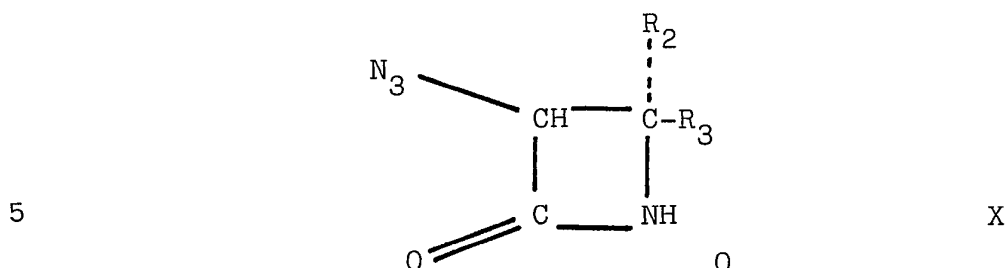


15 pour obtenir un produit intermédiaire répondant à la formule :



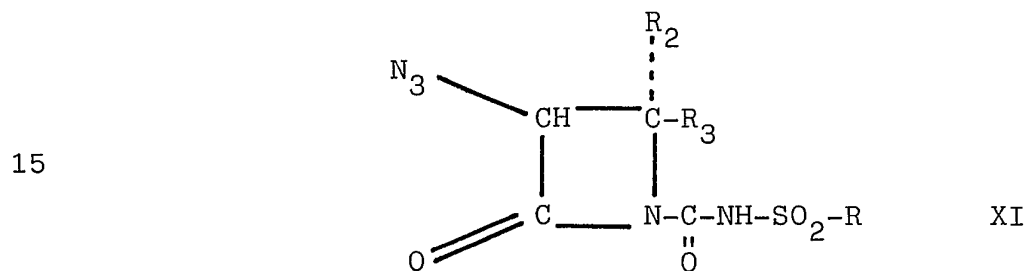
Un groupe activateur $\text{---}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}\text{---}\text{NH}\text{---}\text{SO}_2\text{---}\text{R}$ peut être introduit en position 1 d'un composé de formule IX (en adoptant les procédés décrits ci-dessus) pour obtenir le produit correspondant de formule I. Lorsque la chaîne latérale acyle "R₁" contient une fonctionnalité réactive (par exemple, des groupes amino), il peut être nécessaire de protéger tout d'abord ces groupes fonctionnels, puis d'effectuer l'addition du groupe activateur en position 1 et enfin, de déprotéger le produit obtenu.

Une autre synthèse encore en vue de préparer des composés de formule I consiste à utiliser une 3-azido-2-azétidinone répondant à la formule :



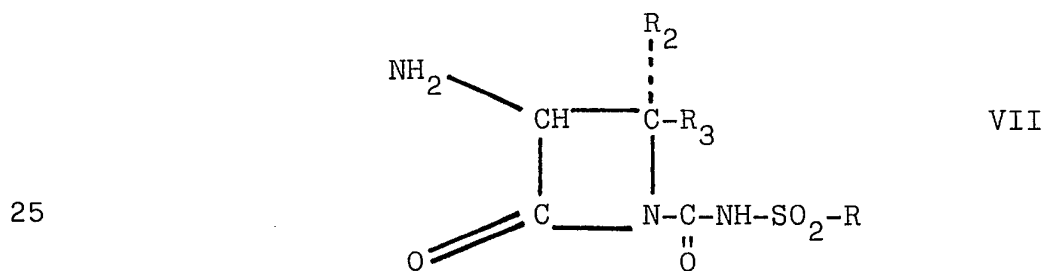
Un groupe activateur $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ peut être introduit en position 1 d'un composé de formule X (en adoptant les procédés décrits ci-dessus) pour obtenir le composé correspondant répondant à la formule :

10



La réduction d'un produit intermédiaire de formule XI donne le produit intermédiaire correspondant répondant à la formule :

20

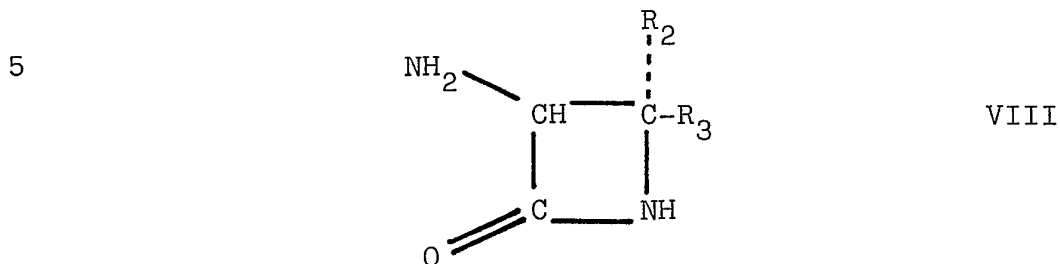


La réduction peut être effectuée par hydrogénéation catalytique (par exemple, avec du charbon palladié ou de l'oxyde de platine) ou avec des agents réducteurs tels que le zinc ou la triphénylphosphine. Comme on l'a décrit ci-dessus, à partir de ces produits intermédiaires clefs (composés de formule VII), en adoptant des techniques classiques d'acylation, il est possible de préparer les produits de formule I.

30

35

En variante, une 3-azido-2-azétidinone de formule X peut être réduite en 3-amino-2-azétidinone correspondante répondant à la formule :



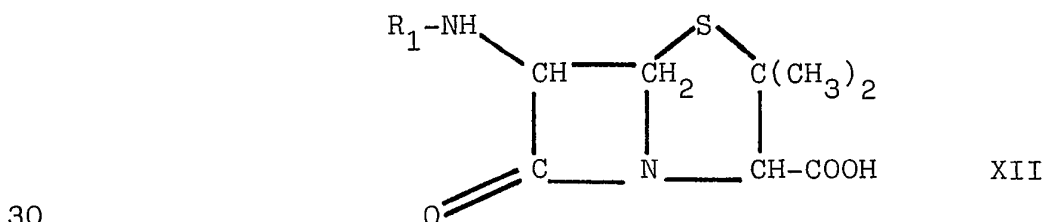
10 La réduction peut être effectuée par hydrogénéation catalytique (par exemple, avec du charbon palladié ou de l'oxyde de platine) ou avec des agents réducteurs tels que le zinc ou la triphénylphosphine. On peut faire réagir une 3-amino-2-azétidinone de

15 formule VIII comme décrit ci-dessus (c'est-à-dire qu'on la soumet tout d'abord à une acylation, puis à un traitement comme décrit ci-dessus pour introduire

20 un groupe activateur $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ en position 1) pour obtenir les produits de formule I.

Selon une autre synthèse en vue de préparer les composés de formule I dans laquelle R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène, on utilise un acide 6-acylaminopénicillanique répondant à la

25 formule :

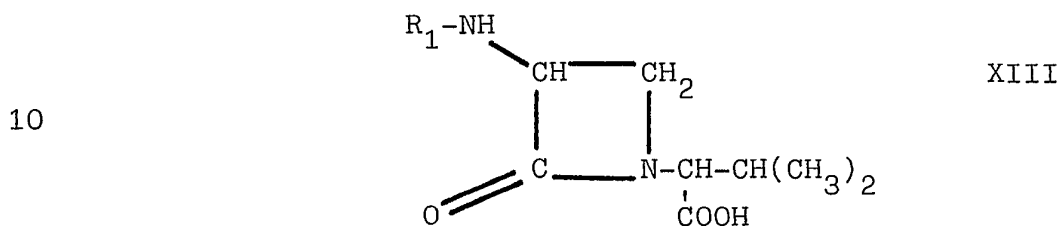


ou un de ses sels, comme matière de départ. En adaptant les procédés décrits dans la littérature, on peut obtenir la 3-acylamino-2-azétidinone à partir de l'acide 6-acylaminopénicillanique correspondant

35 de formule XII : voir, par exemple, Chem. Soc. Special

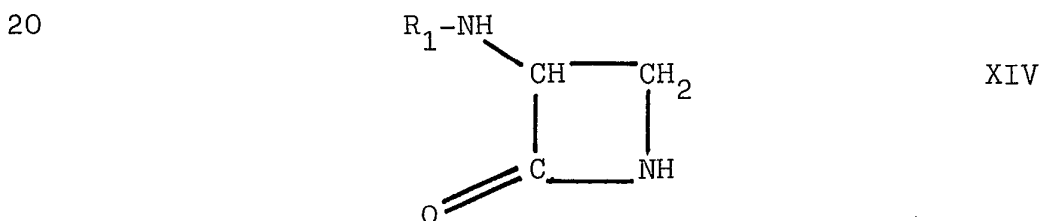
Publication N° 28, page 288 (1977), The Chemistry of Penicillins, Princeton University Press, page 257 et Synthesis, 494 (1977).

Comme décrit dans la littérature, l'acide 6-acylaminopénicillanique ou un de ses sels peut être désulfuré pour donner un composé répondant à la formule :



par réduction en utilisant du nickel de Raney. La réaction peut être effectuée dans l'eau dans des conditions de reflux.

Le remplacement du groupe carboxy d'un composé de formule XIII par un groupe acétate avec hydrolyse ultérieure donne la 3-acylamino-2-azétidinone correspondante répondant à la formule :



25 En traitant un composé de formule XIII avec de l'acétate cuprique et du tétracétate de plomb dans un solvant organique (par exemple, l'acétonitrile), on remplace le groupe carboxy par un groupe acétate. L'hydrolyse du composé obtenu peut être effectuée en utilisant du carbonate de potassium en présence de borohydrure de sodium.

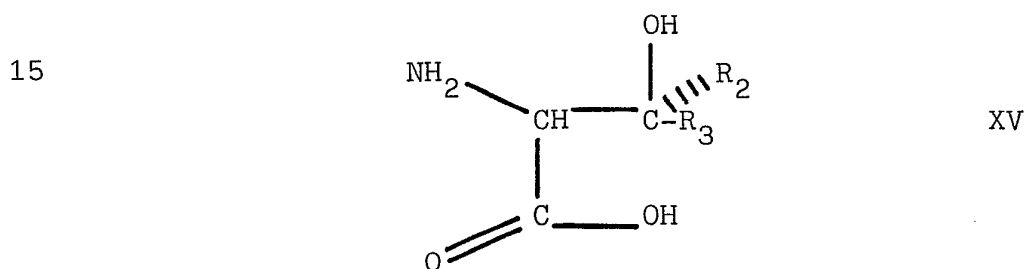
30 Un groupe activateur $\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--NH--SO}_2\text{--R}$ peut être introduit en position 1 d'un composé de formule XIV (en donnant des produits de formule I dans laquelle R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène)

35

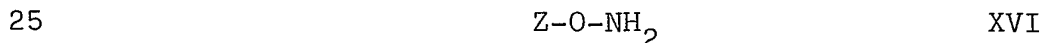
en adoptant les procédés décrits ci-dessus.

Une autre variante encore des méthodes de
synthèse décrite ci-dessus pour préparer un composé
de formule I dans laquelle R_2 et R_3 représentent
5 chacun un atome d'hydrogène, consiste à désulfurer
tout d'abord l'acide 6-aminopénicillanique, acyler
le composé obtenu pour obtenir un composé de formule
XIII, puis procéder comme décrit ci-dessus pour obte-
nir tout d'abord une 3-acylamino-2-azétidinone de
10 formule XIV, puis un produit de formule I.

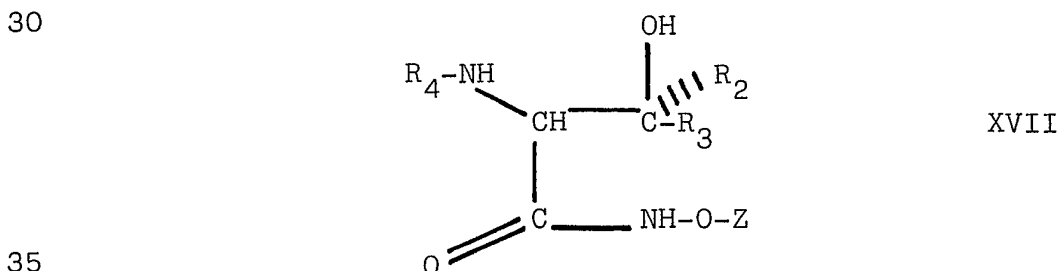
Les azétidinones de formule I peuvent
également être préparées à partir d'amino-acides
répondant à la formule :



20 Le groupe amino est tout d'abord protégé
(avec un groupe protecteur " R_4 ", par exemple, le
groupe t-butoxycarbonyle). Le groupe carboxy de
l'amino-acide protégé est ensuite mis à réagir avec
une amine répondant à la formule :

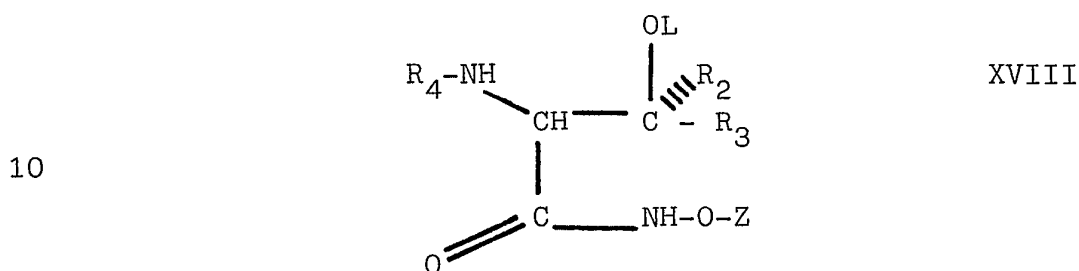


dans laquelle Z représente un groupe alkyle, un groupe
benzyle ou un groupe triphénylméthyle, en présence
d'un carbodiimide, pour obtenir un composé répondant
à la formule :

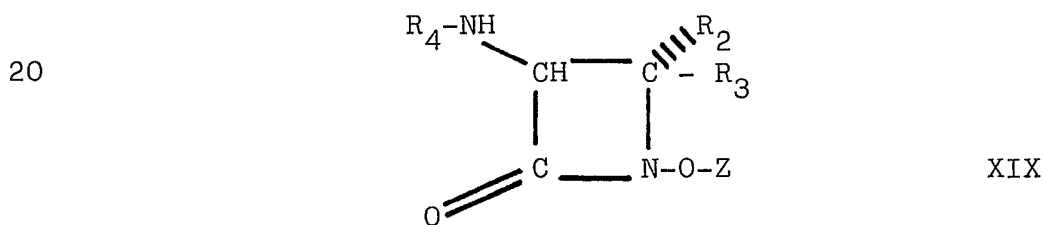


Le groupe hydroxy d'un composé de formule XVII est converti en un groupe qui s'éloigne ("OL") avec un réactif tel que le chlorure de méthane-sulfonyle ou un complexe de pyridine-SO₃.

5 Le composé complètement protégé répondant à la formule :



est cyclisé par traitement avec une base, par exemple, le carbonate de potassium. De préférence, la réaction est effectuée dans un solvant organique ou dans un mélange d'un solvant organique et d'eau dans des conditions de reflux et elle donne un composé répondant à la formule :



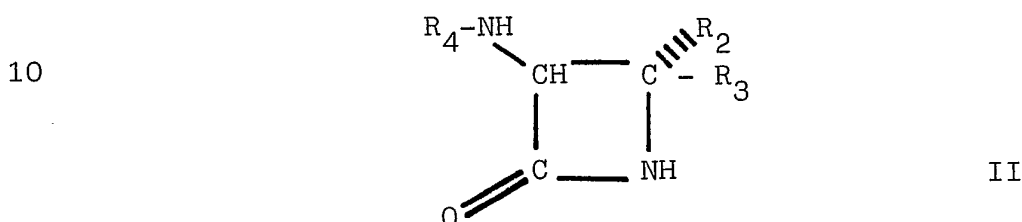
En variante, la cyclisation d'un composé de formule XVII peut être effectuée sans convertir tout d'abord le groupe hydroxy en un groupe qui s'éloigne. Le traitement d'un composé de formule XVII avec la triphénylphosphine et l'azodicarboxylate de diéthyle donne un composé de formule XIX.

30 Des exemples de procédés en vue de convertir un composé de formule XVIII en un composé de formule XIX sont décrits dans J. Amer. Chem. Soc., 102, 7026 (1980) et J. Org. Chem., 47, 5160 (1982).

35 Les deux méthodes décrites ci-dessus pour la cyclisation d'un composé de formule XVII donnent

lieu à l'inversion de la stéréochimie sur l'atome de carbone comportant les substituants R_2 et R_3 lorsque ceux-ci ne sont pas identiques.

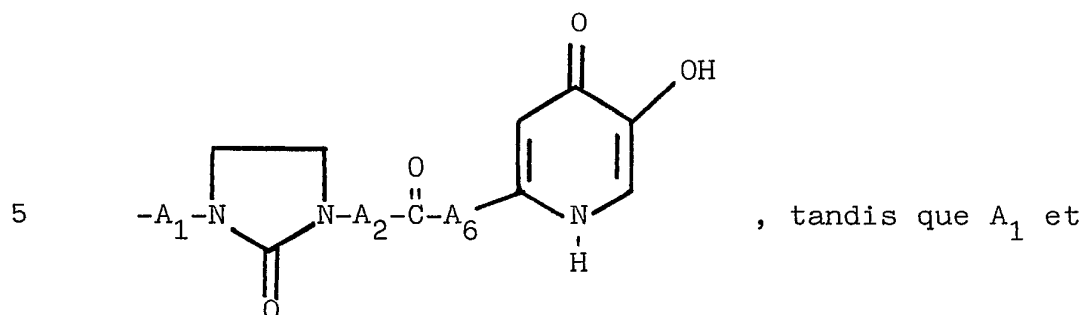
5 L'élimination du groupe protecteur de la position 1 d'une azétidinone de formule XIX peut être effectuée via la réduction au sodium lorsque Z est un groupe alkyle, pour donner un produit intermédiaire répondant à la formule :



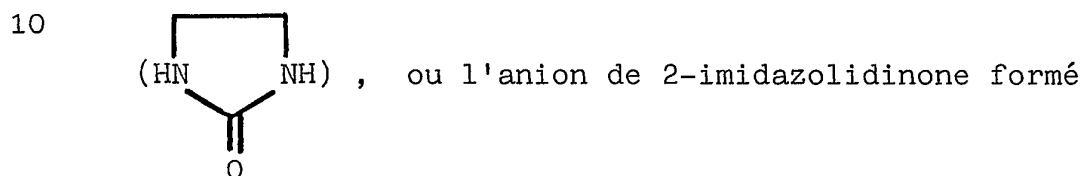
(au moins un des radicaux R_2 et R_3 est un atome d'hydrogène). Si Z est un groupe benzyle, l'hydrogénation catalytique (par exemple, avec du charbon palladié) donnera initialement le composé N-hydroxy correspondant qui, lors du traitement avec du tri-chlorure de titane, donne un produit intermédiaire de formule II. Si Z est un groupe triphénylméthyle, l'acide formique ou un mélange d'eau et d'acide acétique à 70% donnera initialement le composé N-hydroxy correspondant.

25 Un groupe activateur $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{SO}_2-\text{R}$ peut être introduit en position 1 d'un composé de formule II en adoptant les procédés décrits ci-dessus et le composé obtenu peut être déprotégé et acylé.

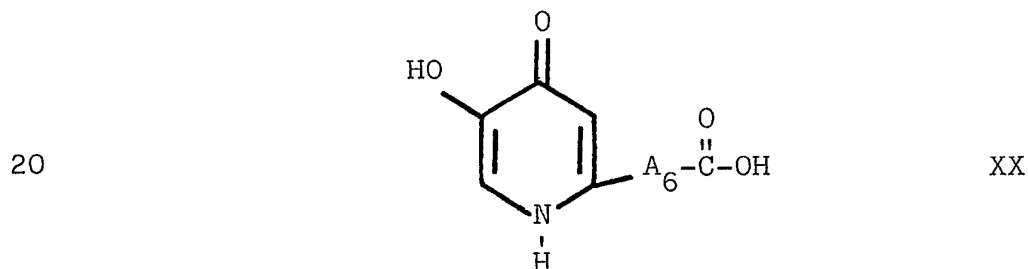
30 On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



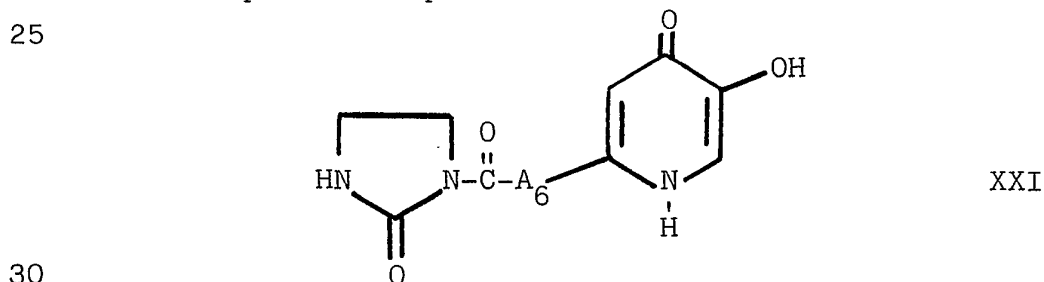
A_2 représentent chacun une simple liaison, en faisant réagir un dérivé silylé de 2-imidazolidinone



15 avec une base forte non nucléophile, avec un dérivé activé protégé de manière appropriée d'un acide répondant à la formule :



pour obtenir, lors de la déprotection, le composé correspondant répondant à la formule :



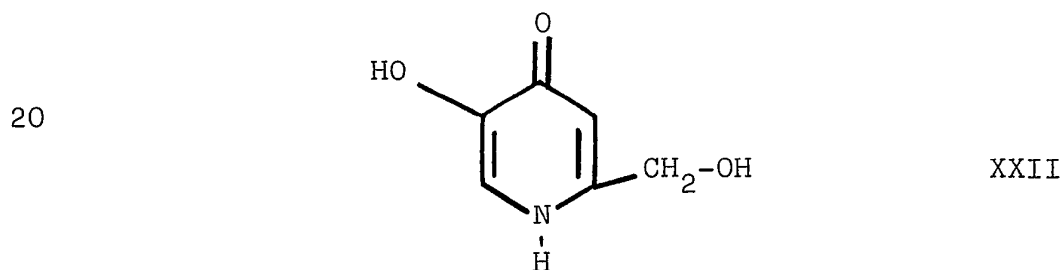
La réaction peut être effectuée dans un solvant organique inerte tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le dichlorométhane ou le tétrahydrofurane. L'acide de formule XX peut être activé avec le dicyclohexylcarbodiimide ou une combinaison de

35

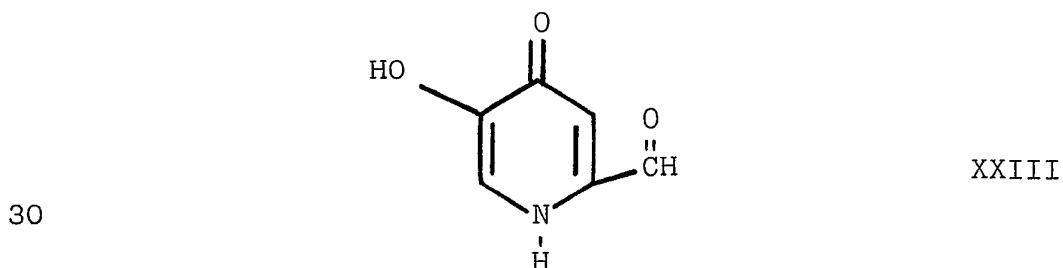
dicyclohexylcarbodiimide et d'hydroxybenzotriazole.
 Un dérivé activé et protégé de manière appropriée
 d'un composé de formule XX peut également être le
 chlorure d'acide correspondant (préparé avec des
 5 réactifs tels que le pentachlorure de phosphore, le
 chlorure de thionyle, le chlorure d'oxalyle
 ou la triphénylphosphine/tétrachlorure de car-
 bone) ou un anhydride mixte (préparé avec des réac-
 tifs tels que le chlorure de diphenylphosphoryle, le
 10 chlorure de pivaloyle ou le chloroformiate d'iso-
 butyle).

Le composé de formule XX dans laquelle A_6
 est une simple liaison, peut être préparé comme
 décrit dans la littérature ; voir Helv. Chem. Acta,
 15 43, 469 (1960) et J. Med. Chem., 17, 1 (1974).

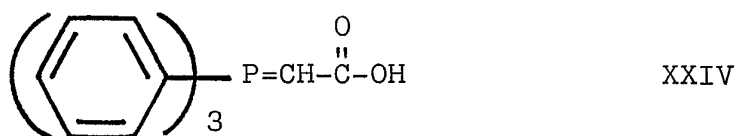
Le composé de formule XX dans laquelle A_6
 représente $-CH=CH-$ peut être formé en oxydant



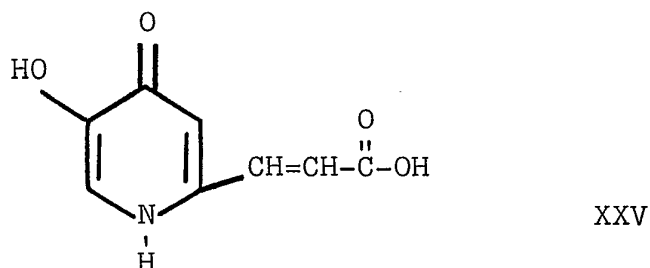
(avec une protection appropriée) en aldéhyde corres-
 25 pondant répondant à la formule :



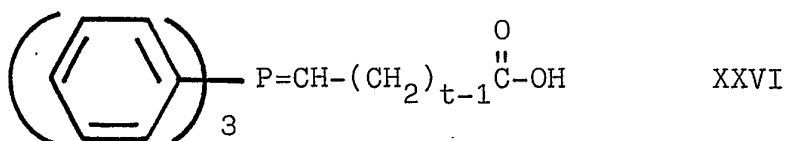
(avec protection appropriée), en faisant réagir l'al-
 déhyde avec un dérivé protégé sur le groupe carboxy



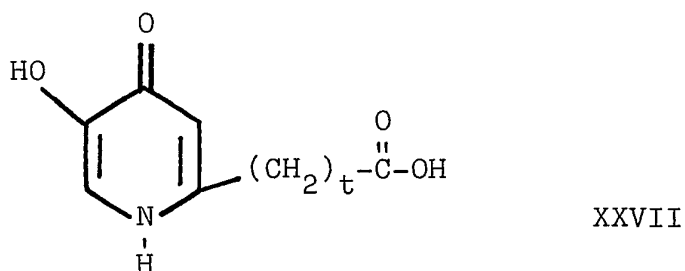
et en procédant à une déprotection pour obtenir



Les composés de formule XX dans laquelle A_6 représente $-(\text{CH}_2)_t-$ et t représente 2, 3 ou 4, peuvent être formés par conjugaison d'un composé de formule XXIII (avec protection appropriée) avec un réactif de Wittig répondant à la formule :

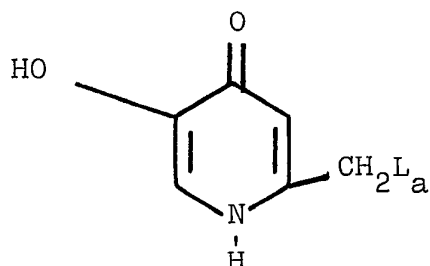


(avec protection appropriée sur le groupe carboxy), puis par hydrogénation ultérieure de la double liaison exocyclique obtenue et une déprotection pour obtenir



où t représente 2, 3 ou 4.

Les composés de formule XX dans laquelle A_6 représente $-(\text{CH}_2)_t-$ et t représente 1, peuvent être formés par réaction d'un composé protégé de manière appropriée répondant à la formule :



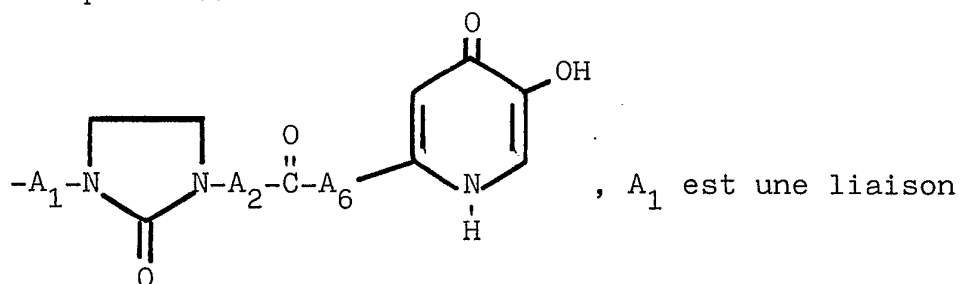
XXVIII

5

(où L_a est un groupe qui s'éloigne tel qu'un chlorure, un bromure, un groupe méthane-sulfonyloxy ou un groupe toluène-sulfonyloxy) avec un cyanure; puis
 10 par hydrolyse ultérieure et déprotection pour obtenir le composé de formule XXVII où t représente 1. On peut préparer un composé de formule XXVIII à partir d'un composé de formule XXII (avec protection appropriée) par des procédés bien connus dans la technique
 15 (par exemple, le chlorure de thionyle ou le chlorure de méthane-sulfonyl/triéthylamine).

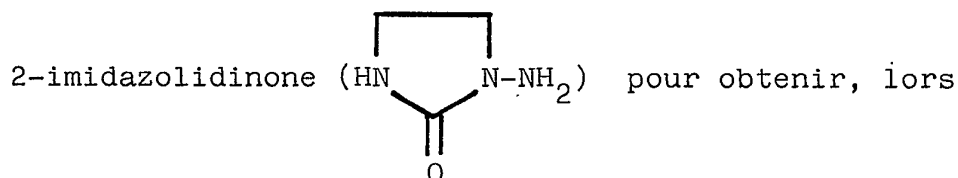
Le nucléophile de formule V dans laquelle R représente

20



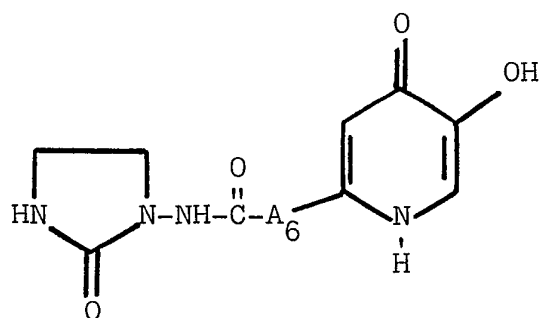
25 simple et A_2 représente $-NH-$, peut être préparé en faisant réagir un dérivé activé et éventuellement protégé d'un composé de formule XX avec la 1-amino-

30



de la déprotection :

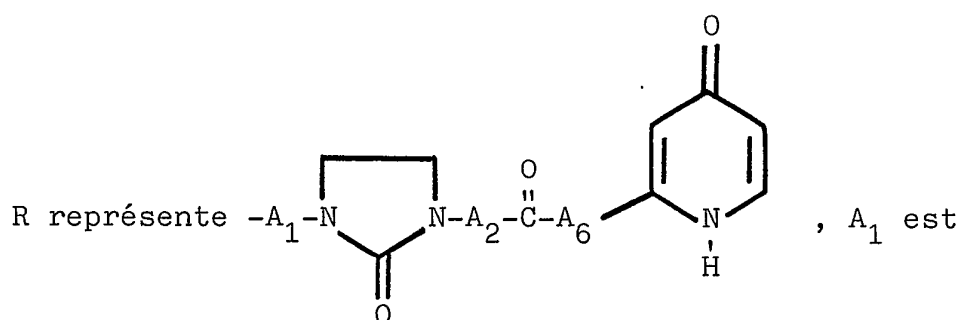
5



XXIX

Les nucléophiles de formule V dans laquelle

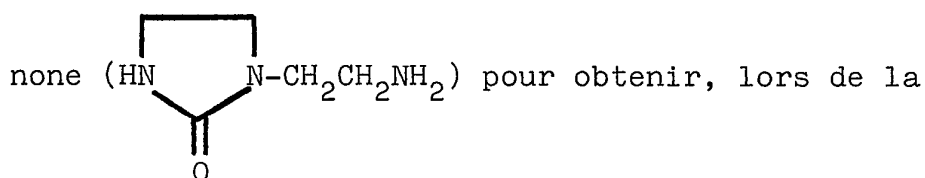
10

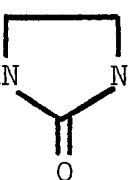


15

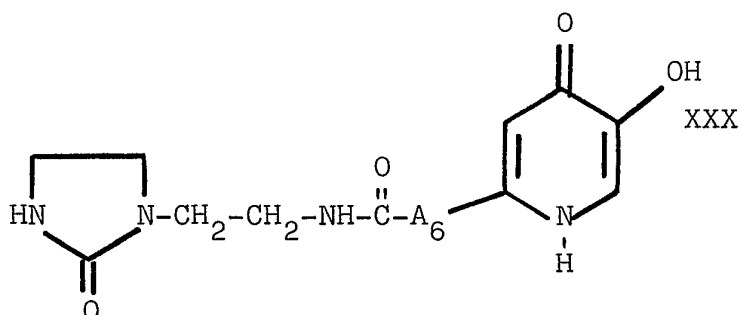
une liaison simple et A_2 représente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$,
peuvent être préparés en faisant réagir un dérivé
activé et éventuellement protégé d'un composé de
formule XX avec la 1-(2-aminoéthyl)-2-imidazolidi-

20



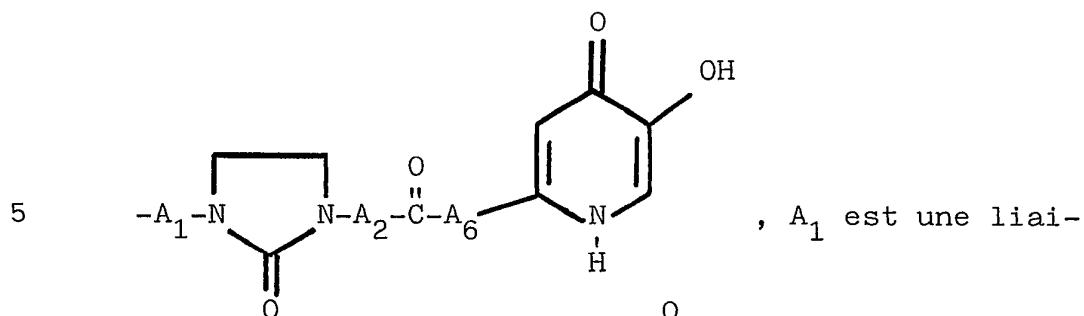
none (HN  N-CH₂CH₂NH₂) pour obtenir, lors de la
déprotection :

25

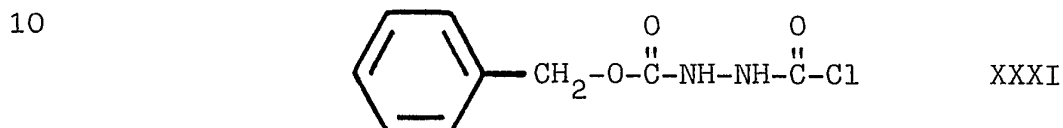


30

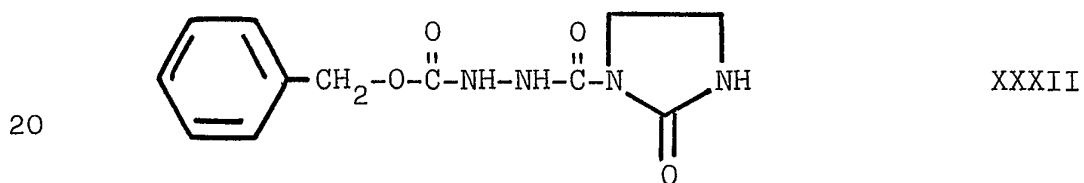
Les nucléophiles de formule V dans laquelle
R représente



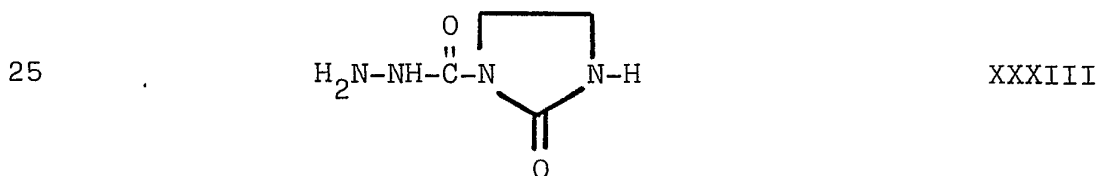
son simple et A₂ représente $-\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{NH}-$, peuvent être préparés en faisant réagir



avec une forme silylée de 2-imidazolidinone, l'anion de 2-imidazolidinone formé avec une base forte non nucléophile ou avec la 2-imidazolidinone en présence d'une base organique pour obtenir

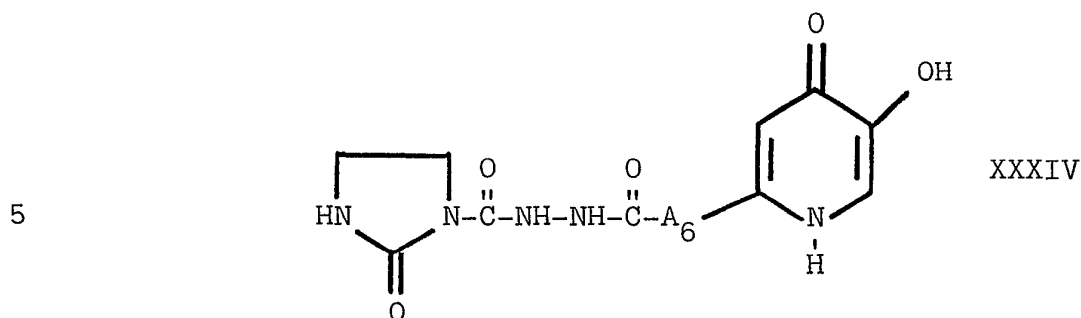


L'hydrogénation catalytique du composé de formule XXXII donne le composé répondant à la formule :

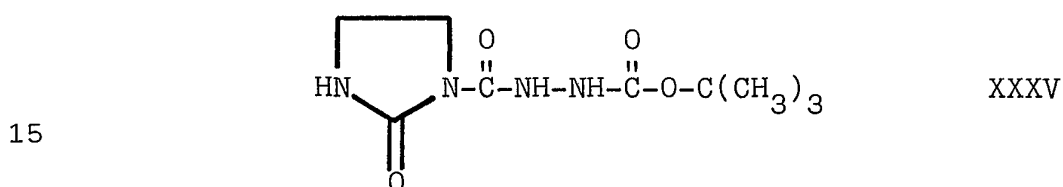


qui peut être couplé avec un dérivé activé et éventuellement protégé d'un composé de formule XX pour donner, lors de la déprotection :

30

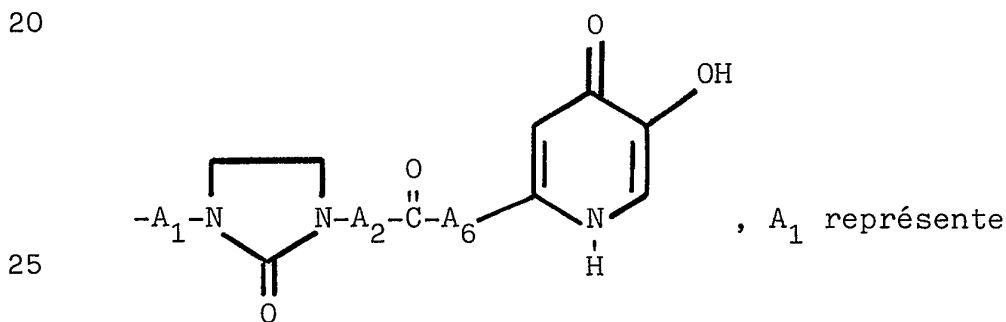


10 En variante, on peut préparer le composé de formule XXXIII en faisant tout d'abord réagir la 1-chlorocarbonyl-2-imidazolidinone avec l'hydrazine protégée par le groupe t-butoxycarbonyle pour obtenir

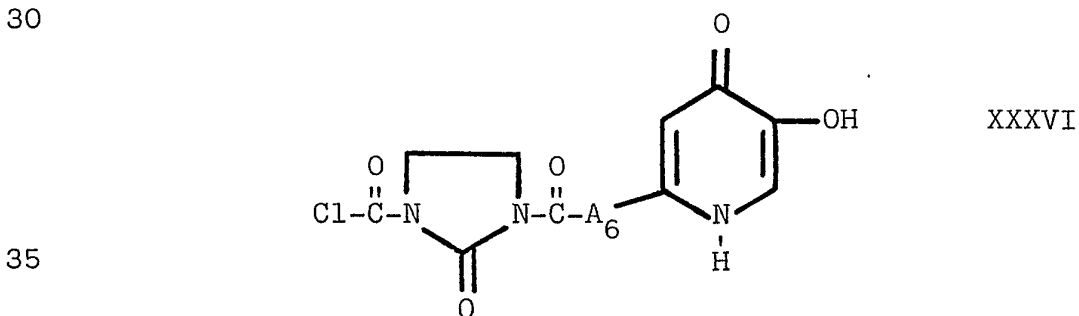


et en déprotégeant le composé de formule XXXV.

20 On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

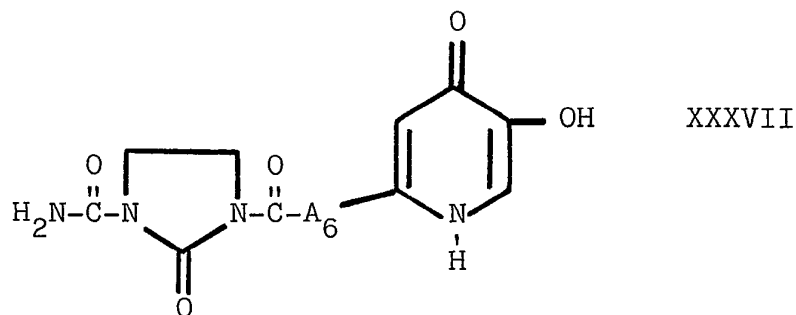


30 -NH-C(=O)- et A₂ représente une liaison simple, en faisant réagir un composé répondant à la formule :



(avec une protection appropriée) avec l'hexaméthyl-
disilazane pour obtenir, lors de l'hydrolyse et de
la déprotection, un composé répondant à la formule :

5



10

On peut préparer les composés de formule
XXXVI (avec protection appropriée) en faisant réagir
une forme silylée d'un composé de formule XXI (éven-
tuellement protégé) avec du phosgène.

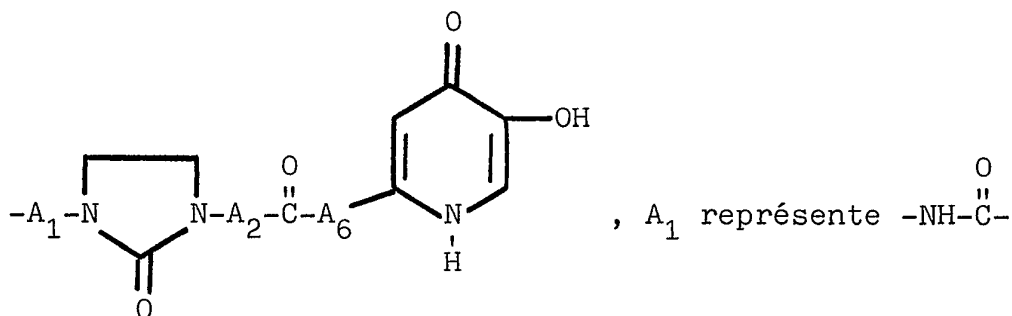
15

En variante, on peut préparer un composé
de formule XXXVII en faisant réagir une forme proté-
gée d'un composé de formule XXI avec de l'isocyanate
de chlorosulfonyle, cette réaction étant suivie de
l'hydrolyse du produit intermédiaire obtenu, ainsi
que du clivage des groupes protecteurs.

20

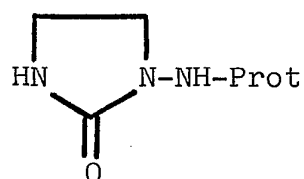
On peut préparer les nucléophiles de for-
mule V dans laquelle R représente

25



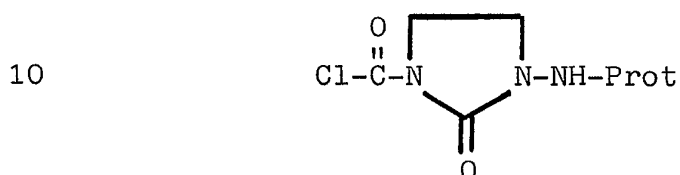
30

et A₂ représente -NH-, en faisant réagir une forme
silylée du composé



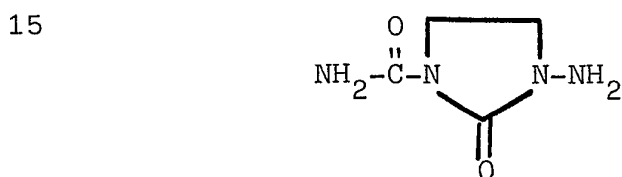
XXXVIII

5 où le symbole Prot peut être un groupe protecteur du groupe amino tel qu'un groupe t-butoxycarbonyl ou un groupe benzyloxycarbonyl, avec du phosgène pour obtenir



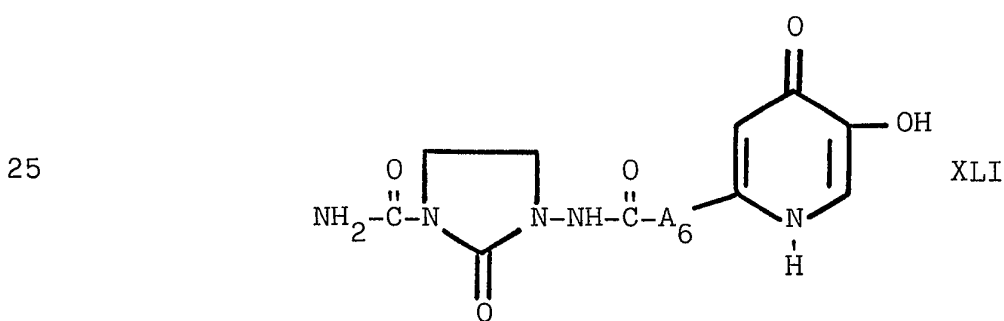
XXXIX

que l'on peut faire réagir avec de l'hexaméthylsilane pour obtenir, lors de la déprotection :



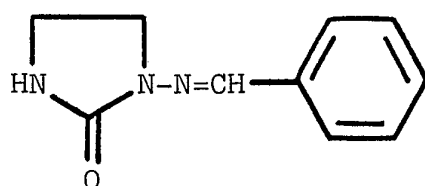
XL

20 La réaction du composé de formule XL avec une forme activée et éventuellement protégée d'un composé de formule XX donne, lors de la déprotection :



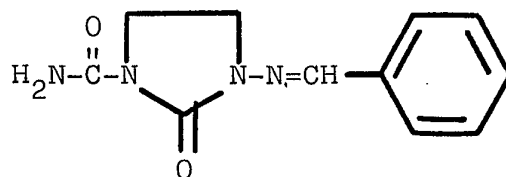
XLI

30 En variante, on peut préparer un composé de formule XL en faisant réagir le composé répondant à la formule :



XLII

5 avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle pour obtenir, lors de l'hydrolyse :



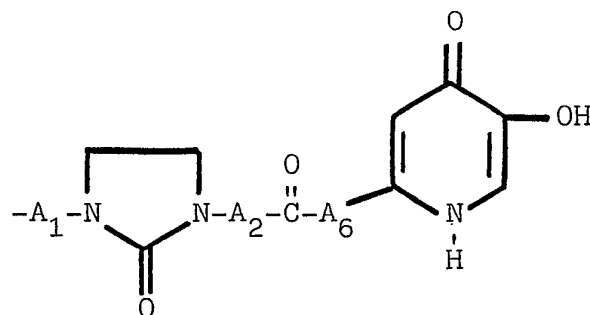
XLIII

10

Le traitement de ce composé avec un acide aqueux donne un sel du composé de formule XL.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

15

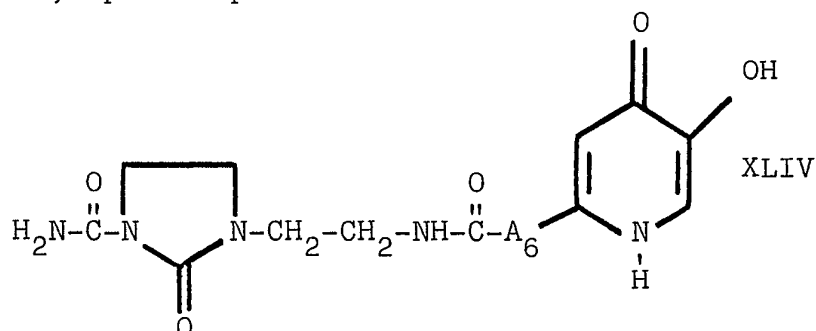


20

, A₁ représente

25 -NH-C(=O)- et A₂ représente $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-NH-}$, en déprotégeant tout d'abord la 1-(aminocarbonyl)-3-[2-[2-(t-butoxy)-carbonyl]amino]éthyl]-2-imidazolidinone et en couplant le composé obtenu avec une forme activée d'un composé de formule XX (éventuellement protégé) pour obtenir, après déprotection :

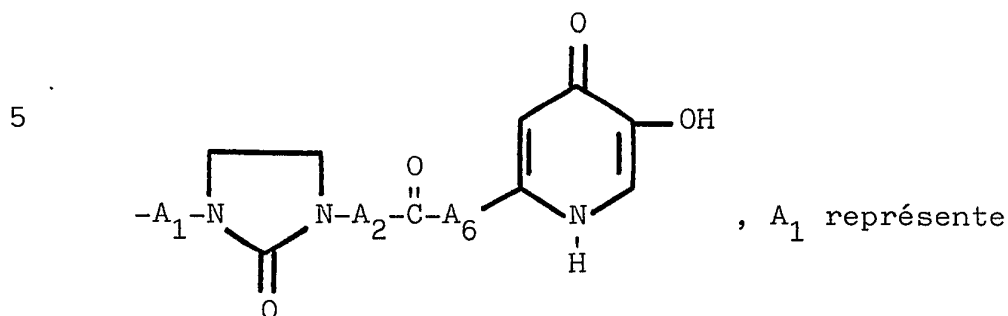
30



XLIV

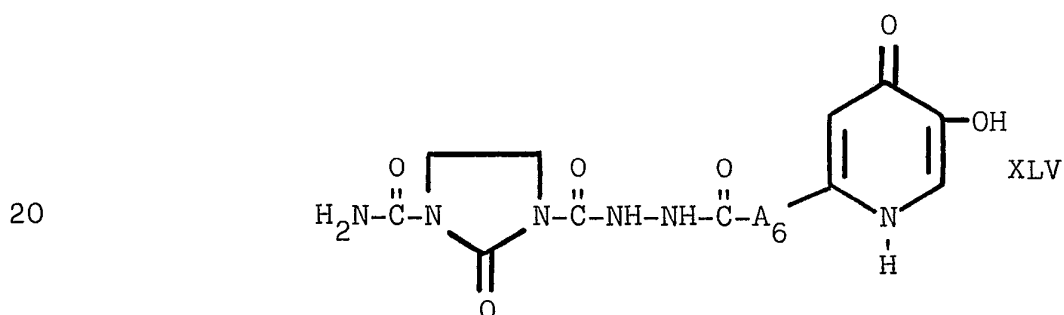
35

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



10 $-NH-\overset{O}{\parallel}C-$ et A_2 représente $-\overset{O}{\parallel}C-NH-NH-$ en faisant réagir une forme silylée d'un composé de formule XXXIV (éventuellement protégé) avec du phosgène, puis avec l'hexaméthylidisilazane pour obtenir, lors de l'hydro-

15 lyse et de la déprotection :

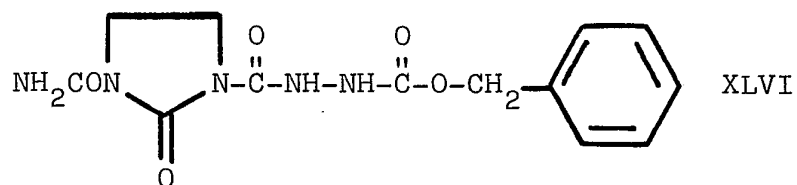


En variante, on peut préparer un composé de formule XLV en faisant réagir une forme protégée d'un composé de formule XXXIV avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle, puis en hydrolysant le produit intermédiaire obtenu et en clivant les groupes protecteurs. En variante, on peut faire réagir le composé XXXII avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle, pour procéder ensuite à l'hydrolyse du produit intermédiaire formé afin d'obtenir :

25

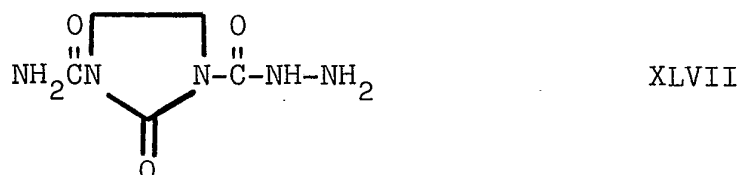
30

5



La déprotection du composé XLVI par hydrogénéolyse donne :

10

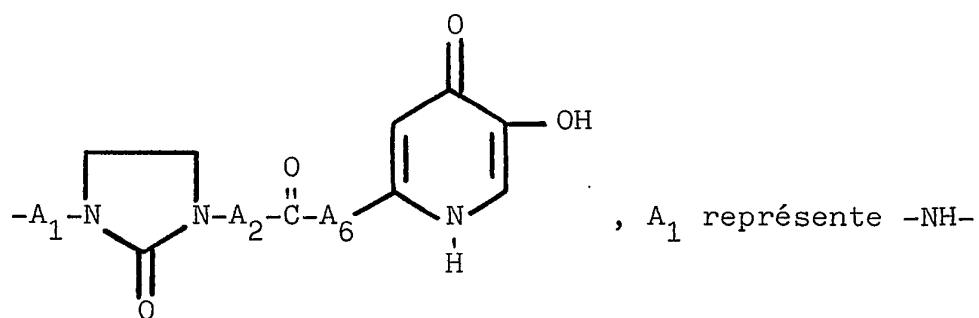


15

que l'on peut coupler avec un dérivé activé et éventuellement protégé d'un composé de formule XX pour obtenir, lors de la déprotection, un composé de formule XLV.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

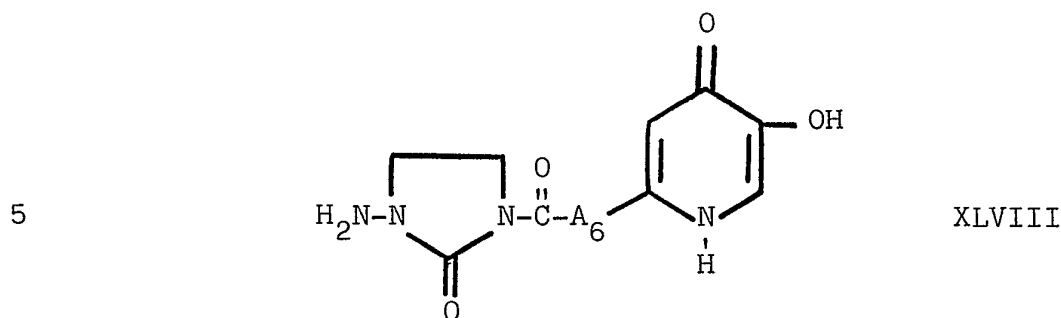
20



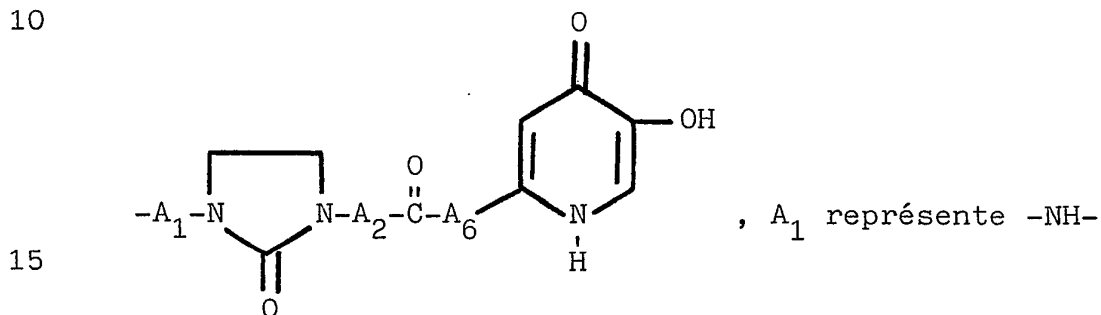
25

et A₂ représente une liaison simple, en couplant le composé de formule XXXVIII à une forme activée d'un composé de formule XX (éventuellement protégé) et en clivant le groupe protecteur pour obtenir :

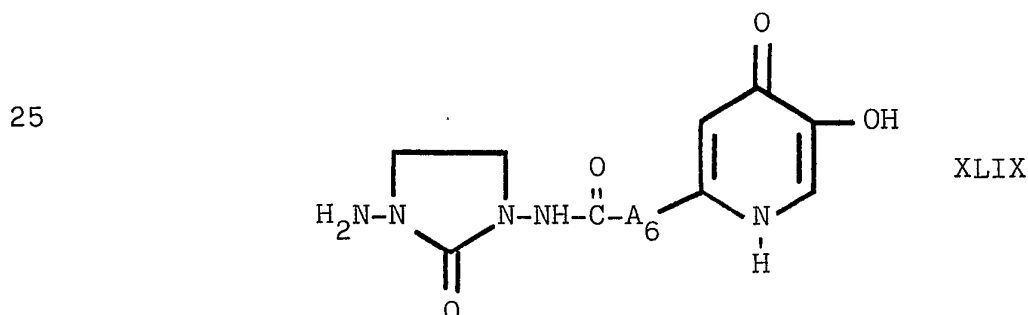
30



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

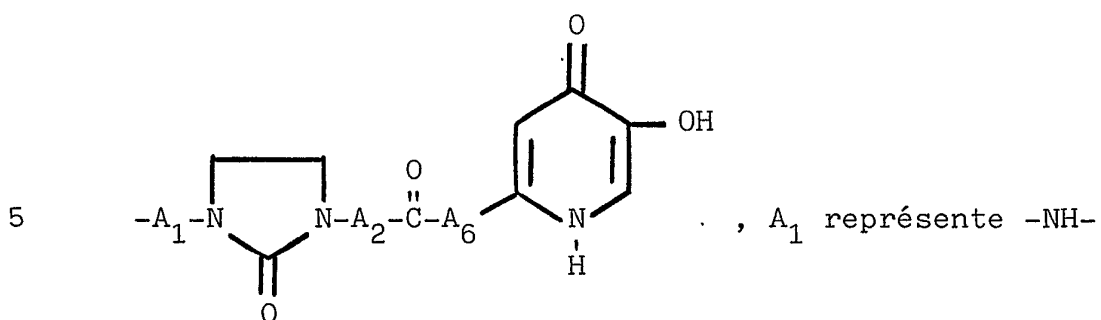


et A₂ représente -NH-, en couplant un dérivé mono-protégé (de préférence, avec un groupe t-butoxycarbonyle ou un groupe benzyloxycarbonyle) de la 1,3-diamino-2-imidazolidinone avec une forme activée d'un composé de formule XX (éventuellement protégé) et en déprotégeant le composé formé pour obtenir :

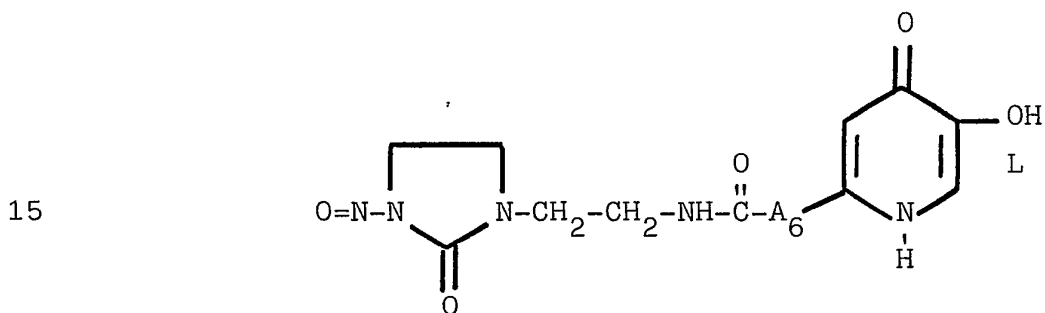


30 En variante, on peut former un composé de formule XLIX par nitrosation d'une forme protégée d'un composé de formule XXIX, puis par réduction du groupe nitroso et clivage des groupes protecteurs.

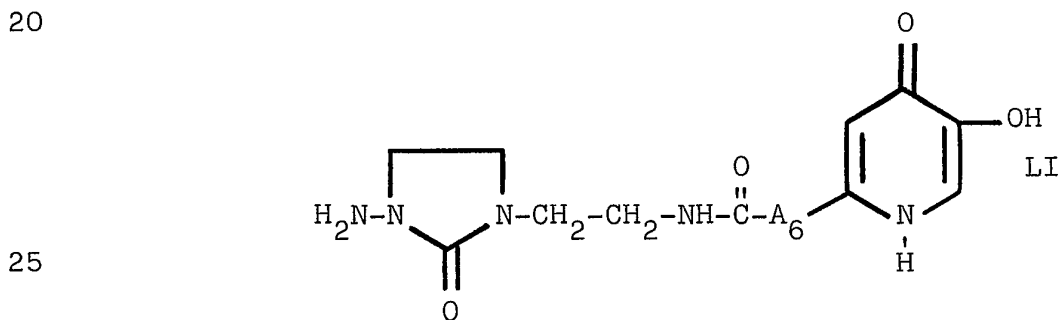
35 On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



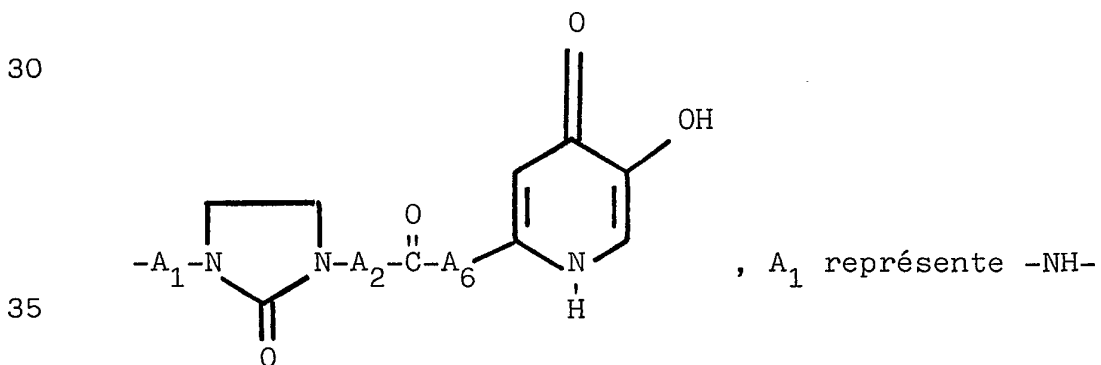
et A_2 représente $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ par nitrosation d'un composé de formule XXX (avec protection appropriée)
10 pour obtenir un composé répondant à la formule :



(avec protection appropriée), ainsi que par réduction et déprotection de ce composé pour obtenir :



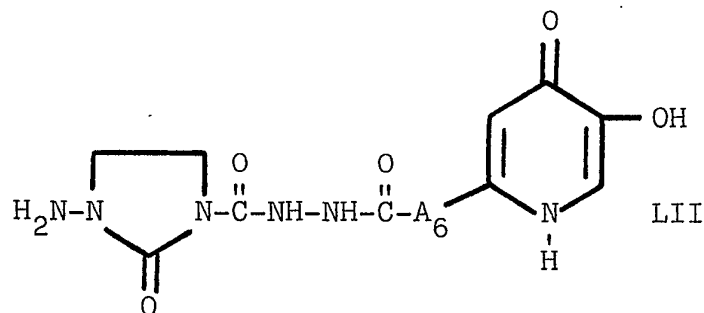
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



et A_2 représente $\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C}-\text{NH}-\text{NH}-$ par nitrosation, réduction et déprotection d'un dérivé protégé d'un composé de formule XXXIV. Le composé obtenu répond à la formule :

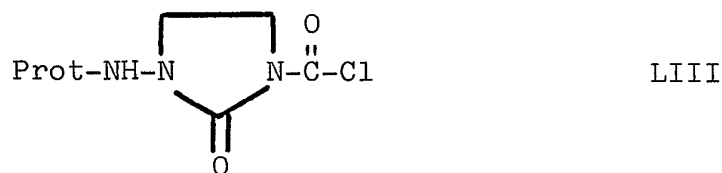
5

10



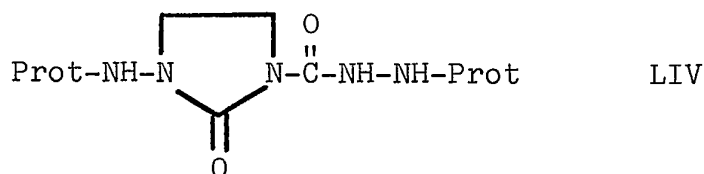
En variante, on peut préparer un composé de formule LIII en faisant réagir un composé de formule XXXVIII avec du phosgène pour obtenir :

15



20

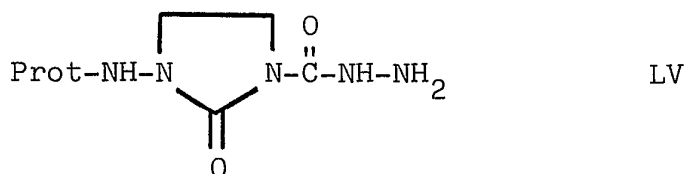
qui, lors de la réaction avec une hydrazine mono-protégée en présence d'une base, donne



25

(Les deux groupes protecteurs doivent être différents). L'élimination sélective du groupe protecteur d'hydrazide donne :

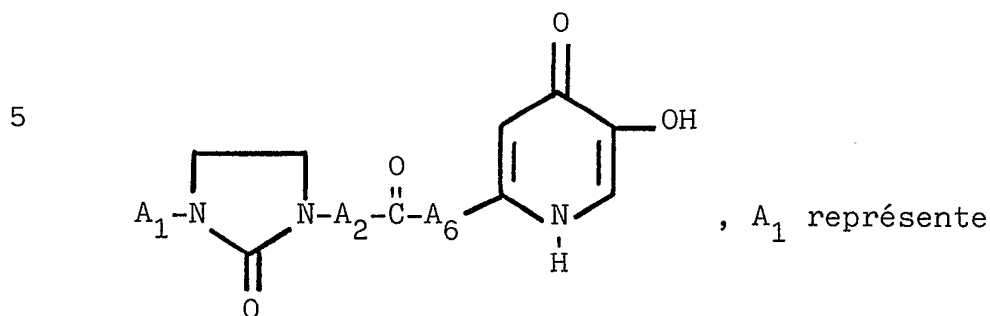
30



35

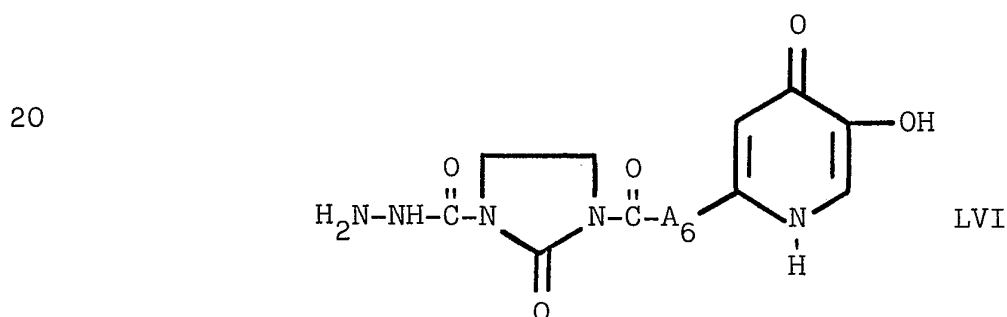
Le couplage d'un composé de formule LV avec une forme activée et éventuellement protégée d'un composé de formule XX (avec déprotection ultérieure) donne un composé de formule LII.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



10 -NH-NH-C(=O)- et A₂ représente une liaison simple, en faisant réagir un composé de formule XXXVI (de préférence, un de ses dérivés protégés) avec l'hydrazine (de préférence, sous forme monoprotégée) en

15 présence d'une base ou avec une forme silylée d'hydrazine ou d'hydrazine monoprotégée pour obtenir un dérivé protégé de formule :



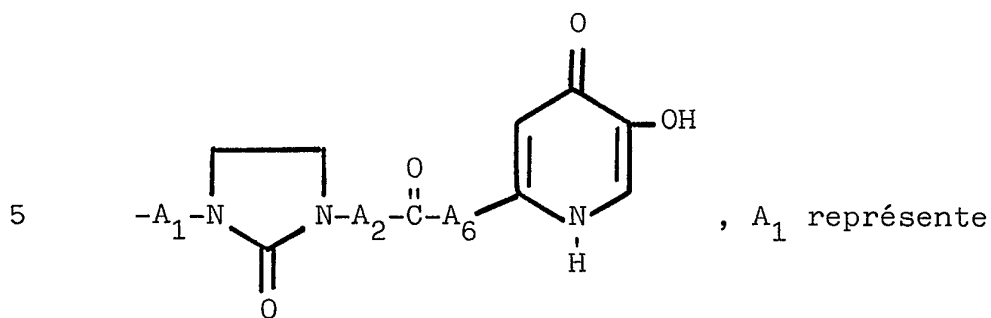
25 que l'on peut déprotéger en adoptant des techniques classiques.

En variante, on peut faire réagir un composé de formule XXXV (soit un de ses dérivés silylés ou un de ses anions, formé par réaction avec une base

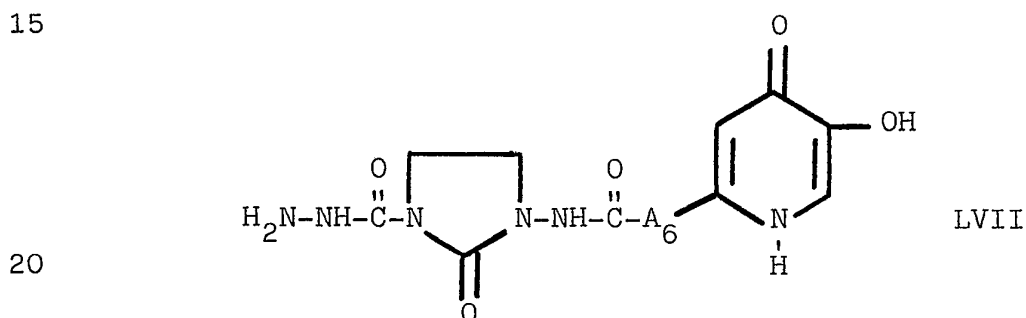
30 forte) avec une forme activée du composé de formule XX (avec protection appropriée), tout en procédant ensuite à une déprotection pour obtenir un composé de formule LVI.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

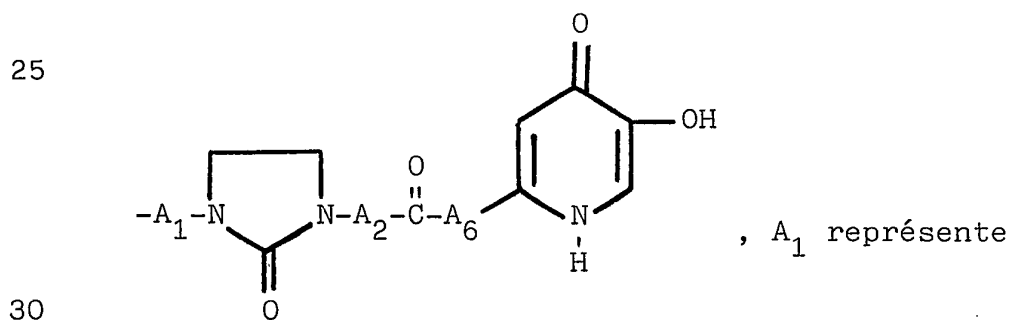
35



10
 -NH-NH-C(=O)- et A_2 représente -NH-, par l'élimination sélective du groupe protecteur de non-hydrazide d'un composé de formule LIV, tout en procédant ensuite à un couplage avec un composé activé et éventuellement protégé de formule XX, avec déprotection ultérieure, pour obtenir un composé répondant à la formule :



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

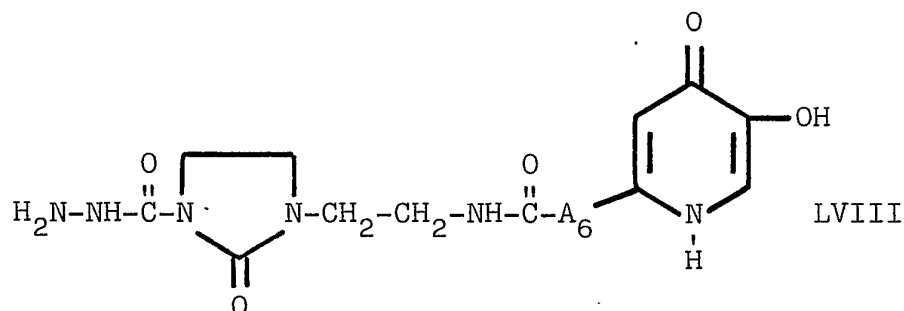


35
 -NH-NH-C(=O)- et A_2 représente -CH₂-CH₂-NH- en faisant réagir successivement un composé de formule XXX (ou un de ses dérivés protégés) avec du phosgène, puis avec de l'hydrazine (ou un de ses dérivés monoprotégés)

en présence d'un agent de silylation tel que le N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide, pour obtenir, lors de la déprotection :

5

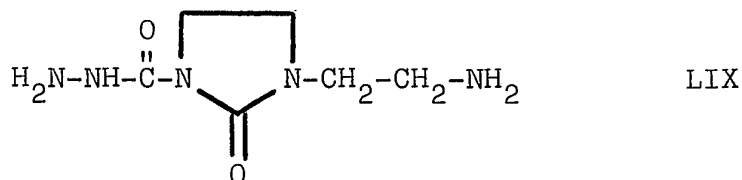
10



15

En variante, on peut faire réagir un dérivé protégé sur le groupe amino de la 1-(2-aminoéthyl)-2-imidazolidinone (éventuellement silylée) avec du phosgène, puis avec un dérivé monoprotégé d'hydrazine en présence d'une base ou d'un agent de silylation (par exemple, le N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide ou le bis-(triméthylsilyl)acétamide) pour obtenir un dérivé protégé du composé répondant à la formule :

20



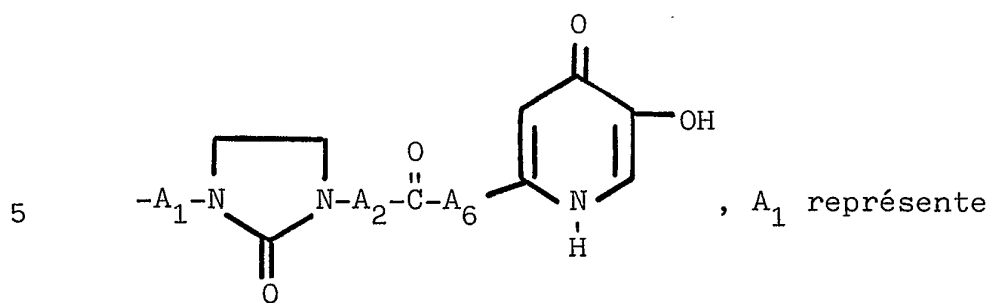
25

30

Les groupes utilisés pour protéger les groupes amino terminaux dans un composé de formule LIX doivent être choisis de telle sorte que le groupe protecteur se trouvant sur le groupe aminoéthyle puisse être éliminé sélectivement. Le composé mono-déprotégé obtenu peut être couplé avec une forme activée d'un acide de formule XX (ou un de ses dérivés protégés) pour obtenir (après déprotection) un composé de formule LVIII.

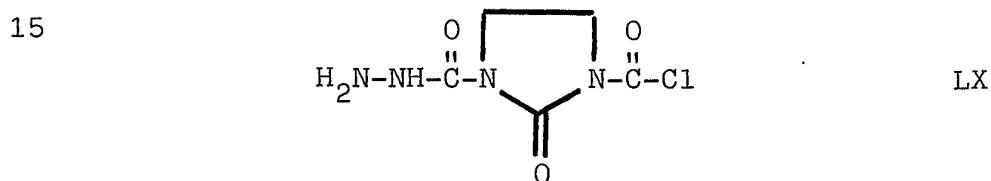
35

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



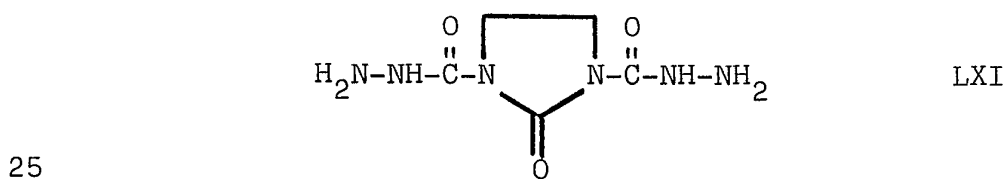
10

$-NH-NH-\overset{O}{\parallel}C-$ et A_2 représente $-\overset{O}{\parallel}C-NH-NH-$ en faisant réagir le composé de formule XXXII (éventuellement sous forme d'un de ses dérivés silylés) avec du phosgène pour obtenir un dérivé protégé du composé répondant à la formule :



20

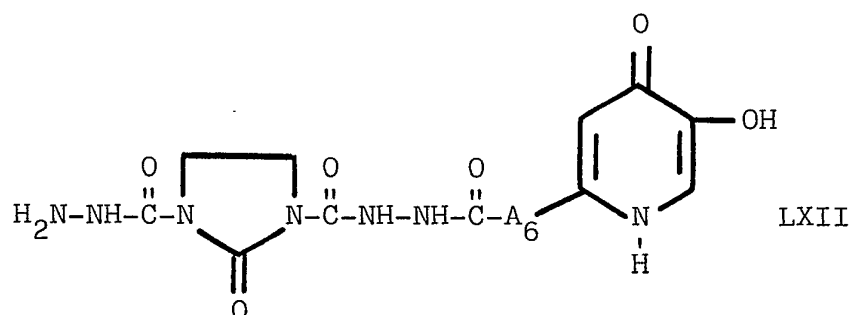
que l'on peut coupler avec un dérivé protégé d'hydrazine pour obtenir un dérivé protégé de



30

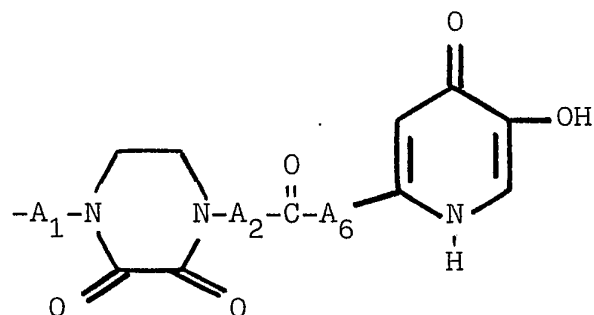
Les groupes utilisés pour protéger les groupes amino terminaux dans un composé de formule LXI doivent être choisis de telle sorte qu'un des groupes protecteurs puisse être éliminé sélectivement. Le composé mono-déprotégé obtenu peut être couplé avec une forme activée et éventuellement protégée d'un acide de formule XX pour donner (après déprotection) un composé répondant à la formule :

5



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

10

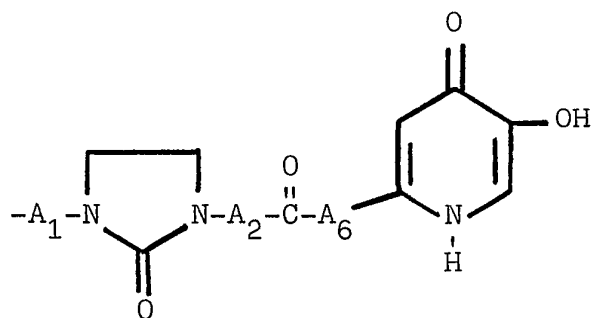


en adoptant la

15

méthodologie décrite ci-dessus pour la préparation des nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

20



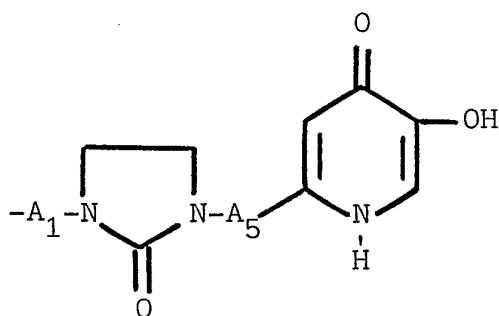
, mais en substituant

25

les réactifs appropriés de 2,3-pipérazine-dione aux réactifs de 2-imidazolidinone.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

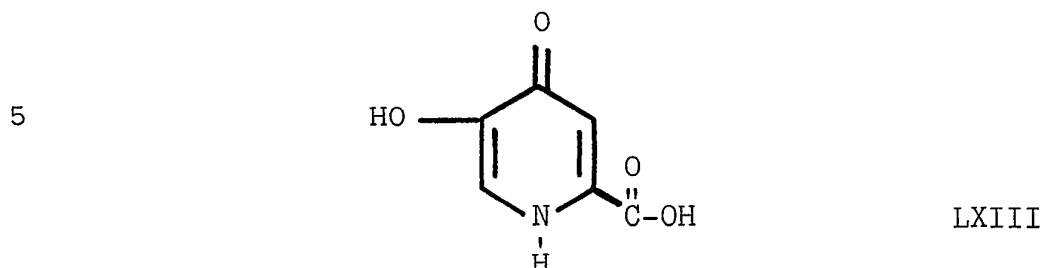
30



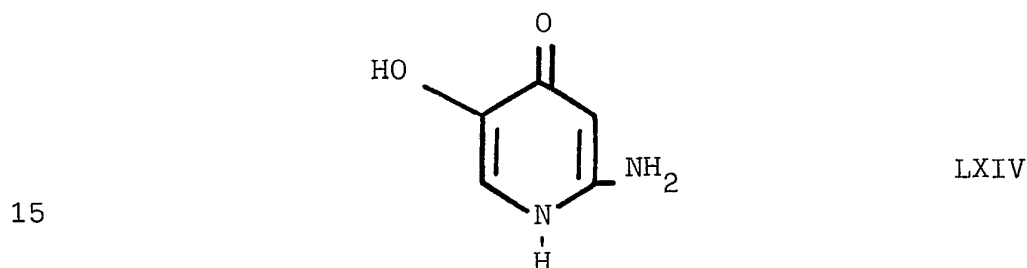
, A₁ est une liaison simple

35

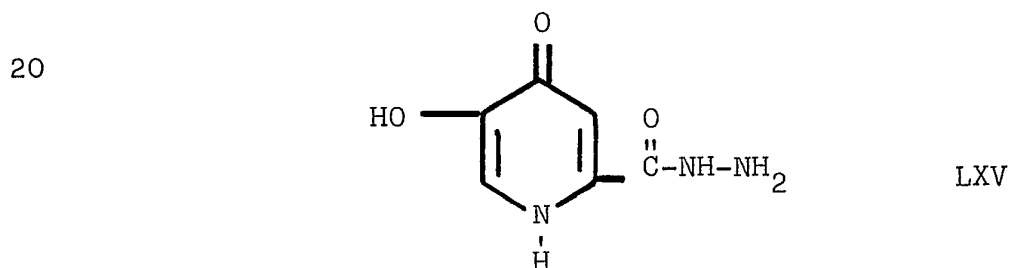
et A₅ est une liaison simple, en utilisant un dérivé protégé de manière appropriée du composé



10 On peut préparer un composé répondant à la formule :



en convertissant une forme protégée du composé répondant à la formule :

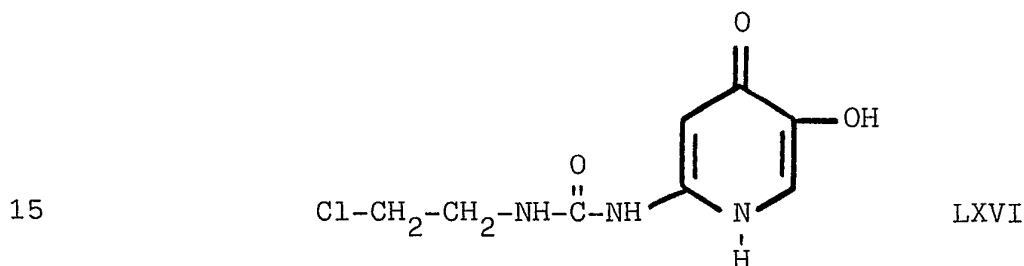


25 en une forme protégée du composé de formule LXIV par le procédé de K. Heyns et al., Chem. Ber., 87, 1440 (1954), tout en procédant ensuite à une déprotection pour obtenir le composé de formule LXIV tel quel.

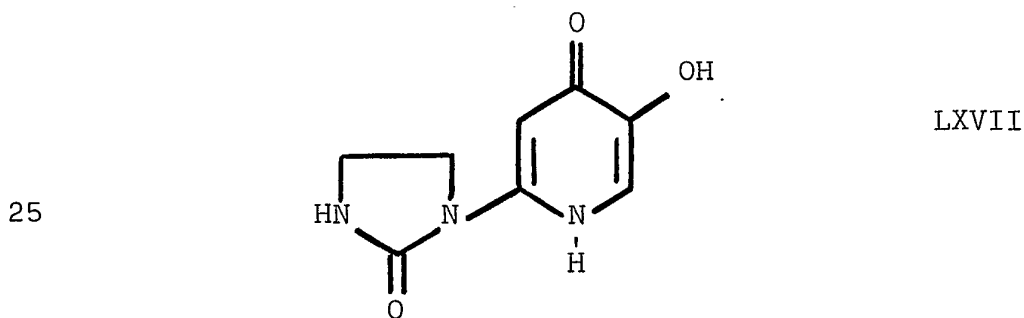
30 On peut préparer un composé de formule LXV à partir d'une forme protégée de manière appropriée d'un composé de formule LXIII par conversion en un ester (tel que l'ester éthylique ou l'ester méthylique), par réaction avec l'hydrazine et par déprotection. En variante, on peut faire réagir une forme activée
35 et protégée de manière appropriée d'un composé de

formule LXIII avec une hydrazine mono-protégée pour obtenir, lors de la déprotection, un composé de formule LXV.

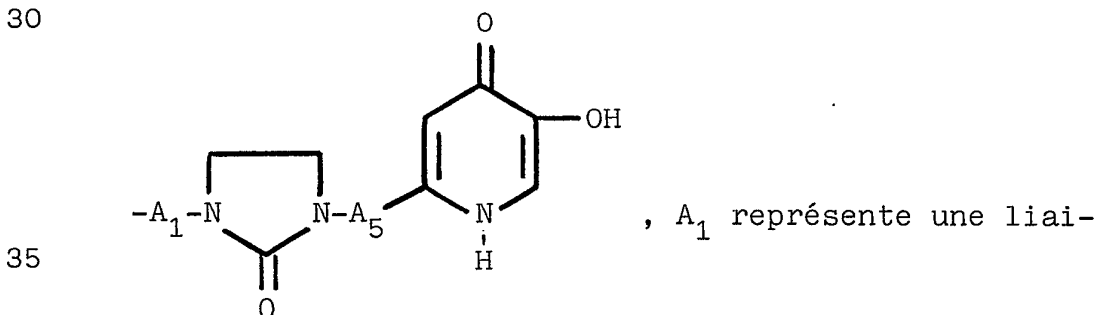
Lors de la réaction du composé de formule LXIV (ou d'un de ses dérivés protégés de manière appropriée) avec l'isocyanate de 2-(chloréthyle) éventuellement en présence d'une base (telle que la triéthylamine) ou d'un agent de silylation, lors de la déprotection, on obtient le composé répondant à la formule :



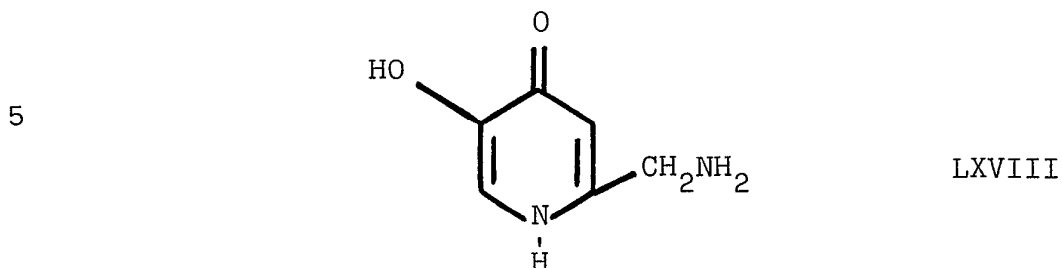
Par traitement du composé LXVI (ou d'un de ses dérivés protégés de manière appropriée) avec une base, lors de la déprotection, on obtient le composé répondant à la formule :



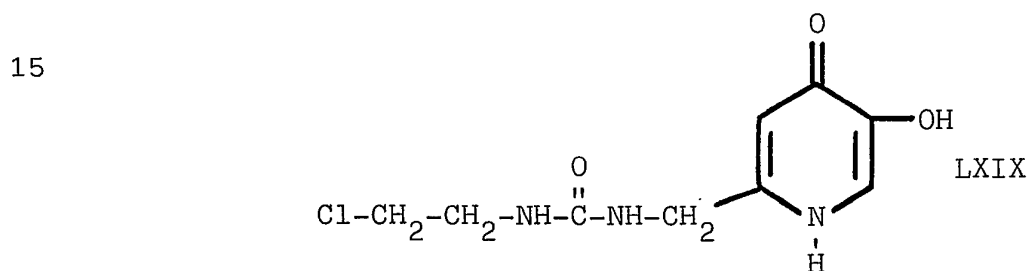
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



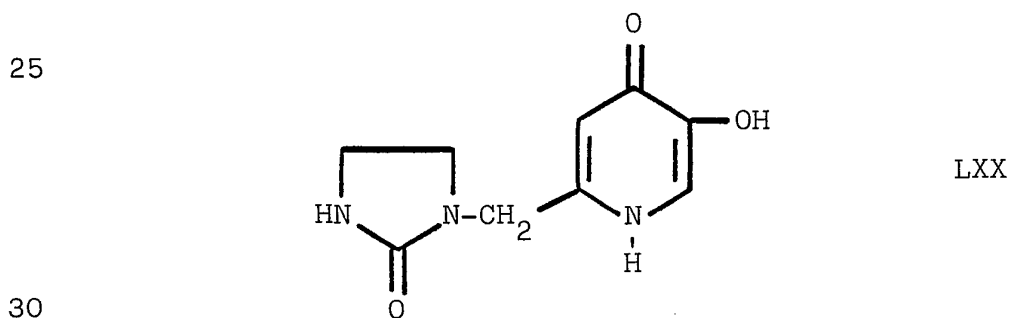
son simple et A_5 représente $-\text{CH}_2-$, en faisant réagir le composé répondant à la formule :



10 (ou un dérivé dans lequel la pyridone est protégée de manière appropriée, tandis que l'amine primaire est non protégée) avec l'isocyanate de 2-(chloréthyle) pour obtenir le composé répondant (lors de la déprotection) à la formule :

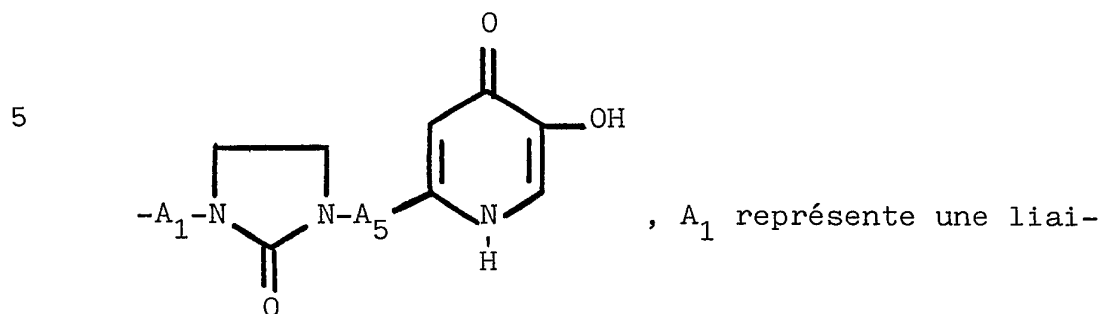


20 Par traitement du composé LXIX (ou d'un de ses dérivés protégés de manière appropriée) avec une base, on obtient le composé répondant à la formule :

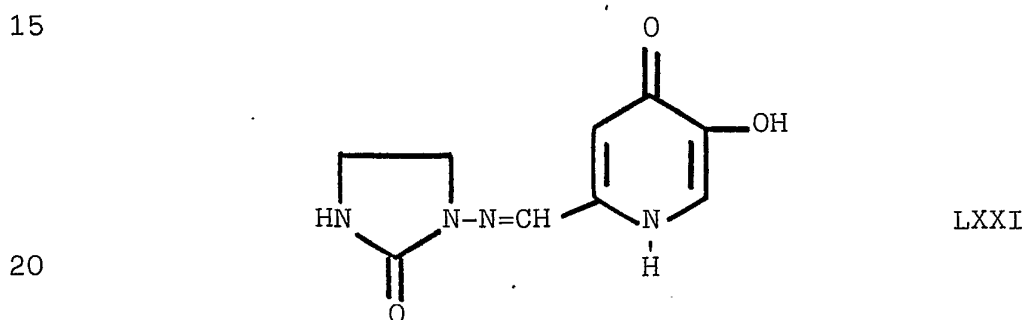


On peut préparer un composé de formule LXVIII à partir d'un composé de formule XXVIII (avec protection appropriée) par traitement avec un azide, par réduction de l'azide et par déprotection.

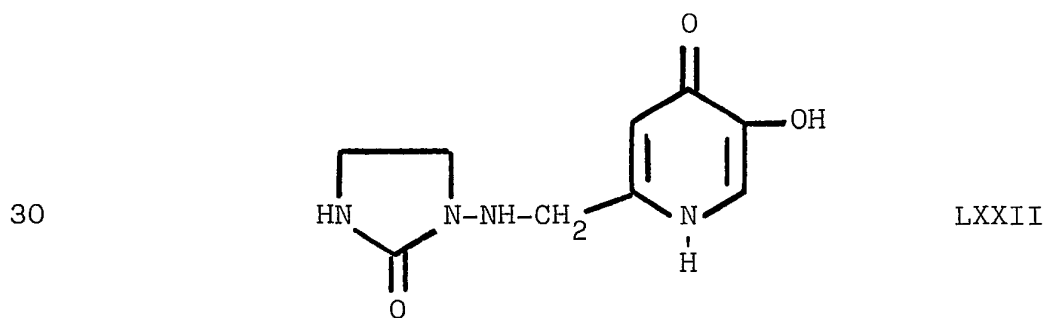
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



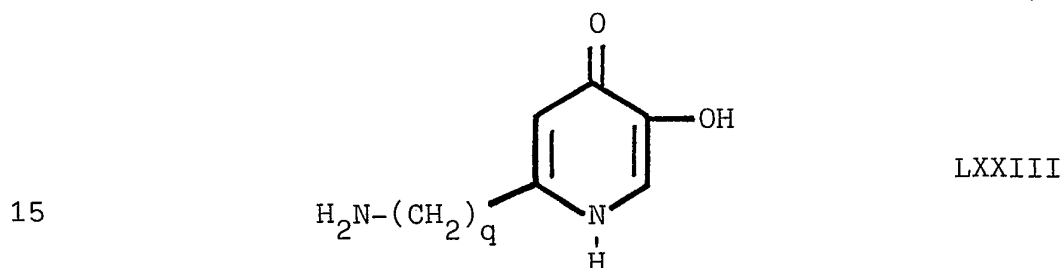
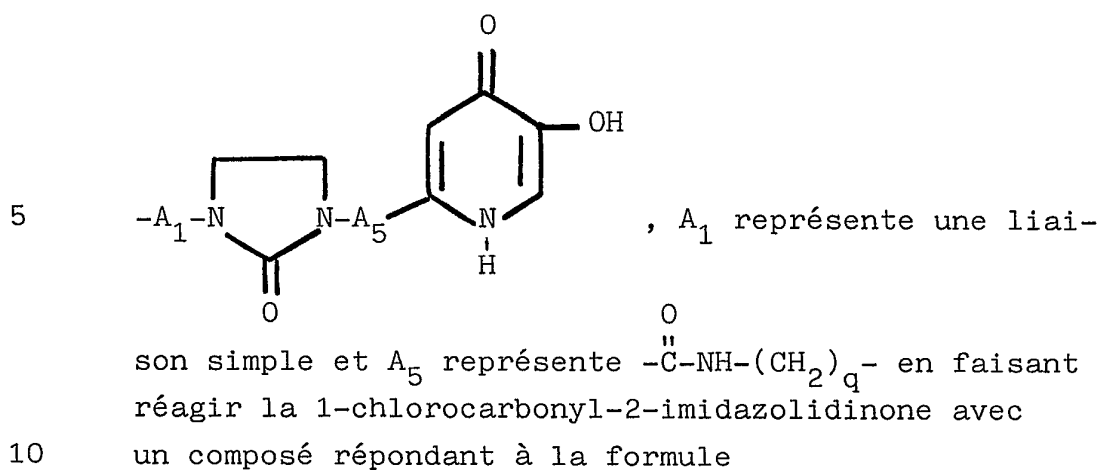
10 son simple et A₅ représente -N=CH- ou -NH-CH₂, en condensant la 1-amino-2-imidazolidinone avec l'aldéhyde répondant à la formule XXIII (éventuellement protégé) pour obtenir (après déprotection), le composé répondant à la formule



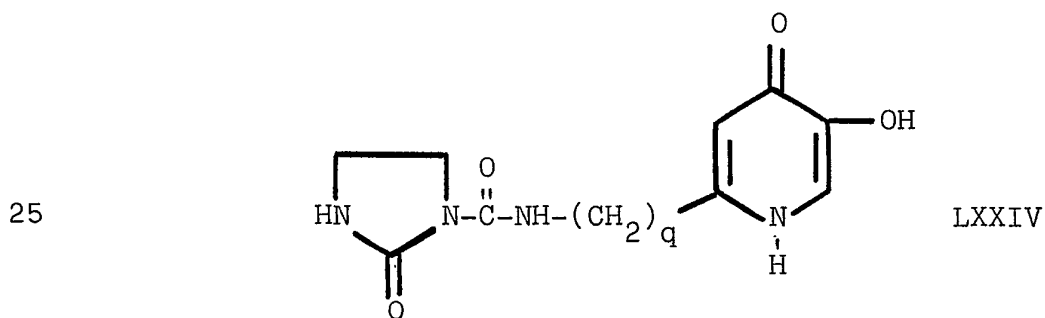
Par réduction du composé de formule LXXI (éventuellement protégé) par hydrogénation catalytique ou en utilisant du cyanoborohydrure de sodium, on obtient le composé répondant à la formule :



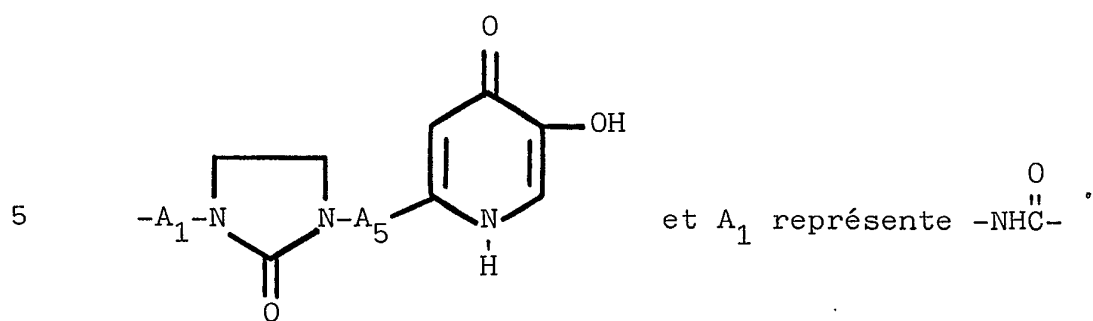
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



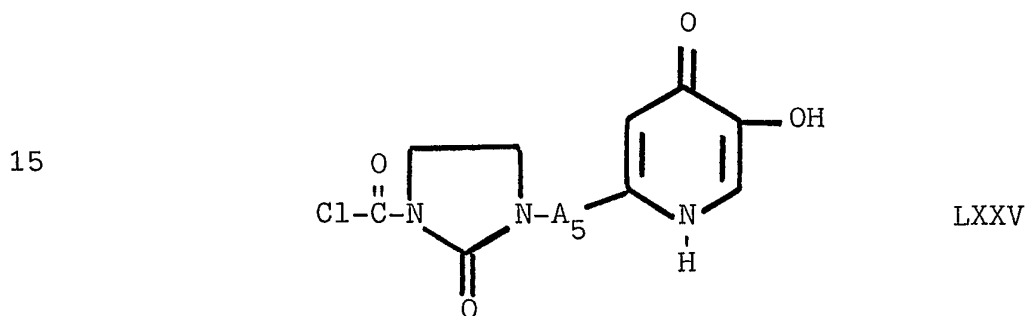
(ou un de ses dérivés protégés de manière appropriée)
 en présence d'une base ou avec un dérivé silylé d'un
 composé de formule LXXIII pour obtenir, après dépro-
 20 tection, le composé répondant à la formule :



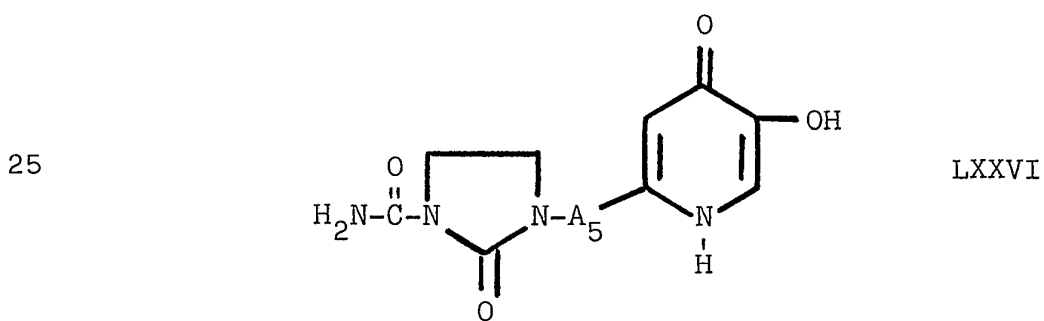
On peut préparer les nucléophiles de formule
 V dans laquelle R représente



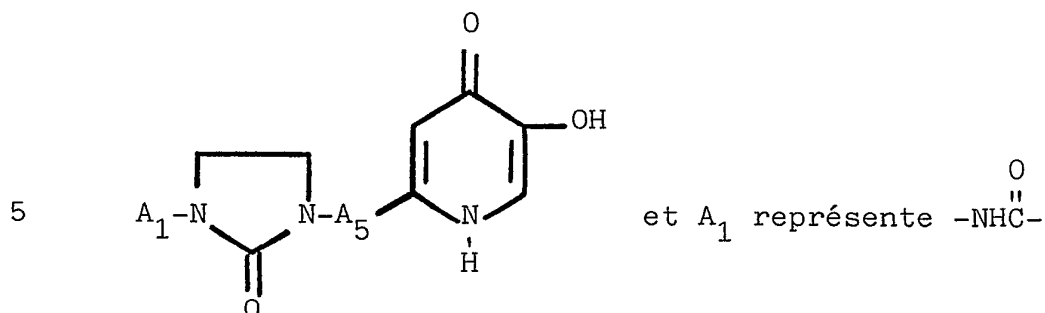
en faisant réagir un dérivé protégé de manière appropriée d'un composé de formule LXVII, LXX, LXXI, LXXII
 10 ou LXXIV avec du phosgène pour obtenir un dérivé protégé de



que l'on peut faire réagir avec de l'hexaméthylsilane
 20 zane pour obtenir, lors de la déprotection et de l'hydrolyse :

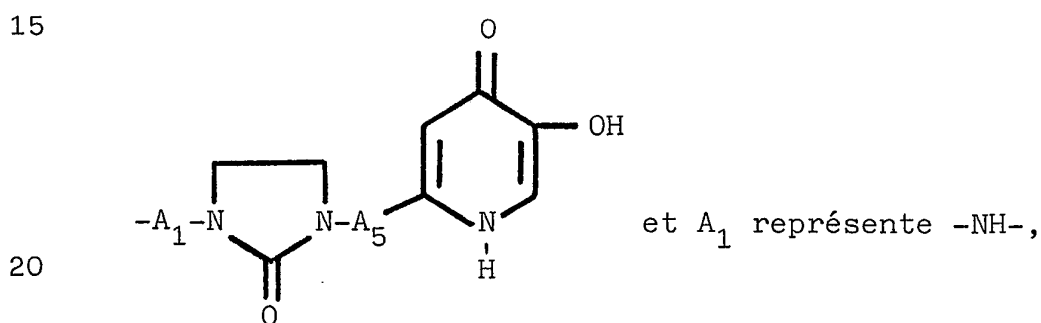


En variante, on peut préparer des nucléo-
 30 philes de formule V dans laquelle R représente

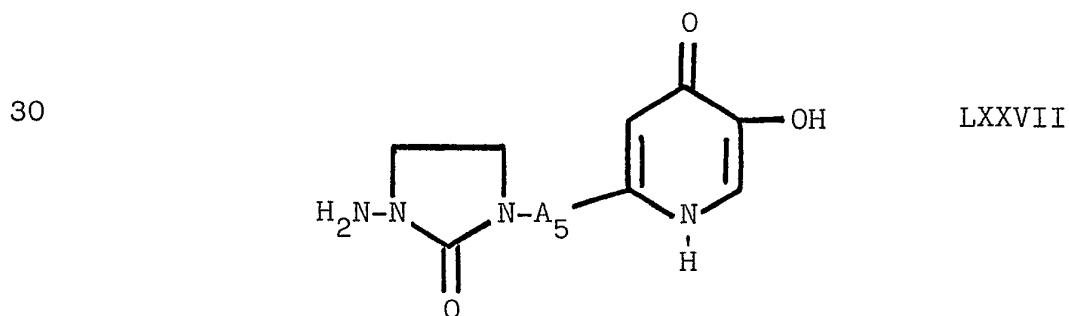


en faisant réagir un dérivé protégé de manière appropriée d'un composé de formule LXVII, LXX, LXXI, LXXII
 10 ou LXXIV avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle pour obtenir, lors de l'hydrolyse et de la déprotection, un composé de formule LXXVI.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

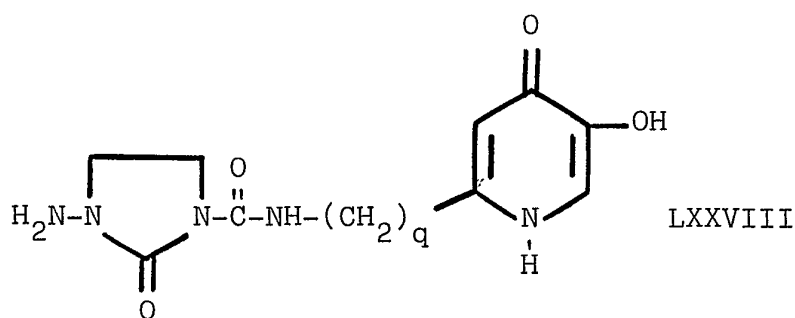


par nitrosation d'un dérivé protégé de manière appropriée d'un composé de formule LXVII, LXX, LXXI, LXXII
 ou LXXIV (par exemple, avec de l'acide nitreux), par
 25 réduction du composé obtenu (en utilisant, par exemple, du zinc dans des conditions acides) et par déprotection pour obtenir



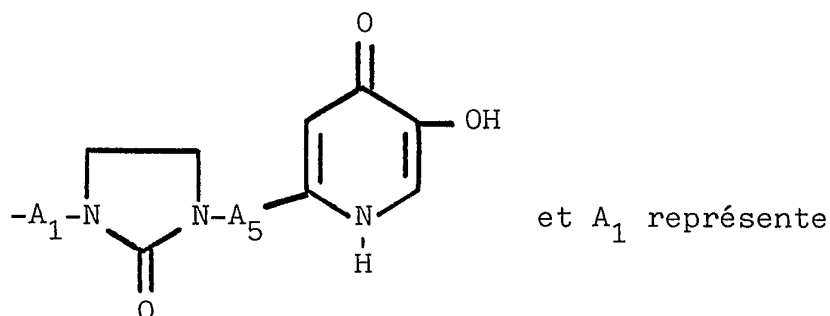
En variante, on peut préparer les composés de formule LXXVII dans laquelle A_5 représente

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q- \end{array}$ en faisant réagir un composé de formule XXXIX avec une forme éventuellement protégée d'un composé de formule LXIV ou LXVIII en présence d'une base ou d'un agent de silylation pour obtenir, lors de la déprotection :



En variante, on peut préparer les composés de formule LXXVII dans laquelle A_5 représente $-\text{N}=\text{CH}-$ ou $-\text{NH}-\text{CH}_2-$ en faisant réagir la 1,3-diamino-2-imidazolidinone mono-protégée avec un composé de formule XXIII (ou un de ses dérivés protégés) et par déprotection du produit pour obtenir le dérivé de formule LXXVII dans laquelle A_5 représente $-\text{N}=\text{CH}-$. La réduction de ce dérivé donne le composé de formule LXXVII dans laquelle A_5 représente $-\text{NH}-\text{CH}_2-$.

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

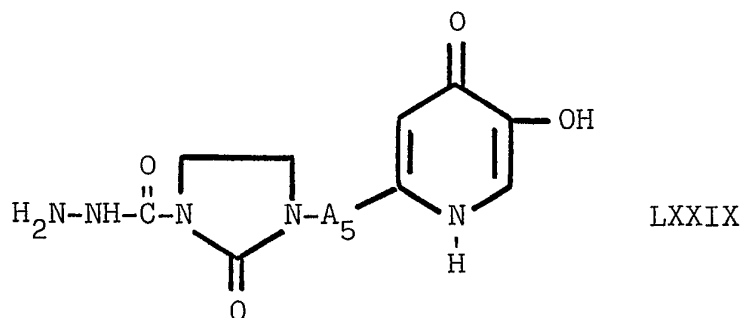


$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{NH}-\text{NH}-\text{C}- \end{array}$ en faisant réagir un composé de formule

LXXV (avec protection appropriée) avec une hydrazine mono-protégée en présence d'une base ou d'un agent de silylation. Après déprotection, les produits répondent à la formule :

5

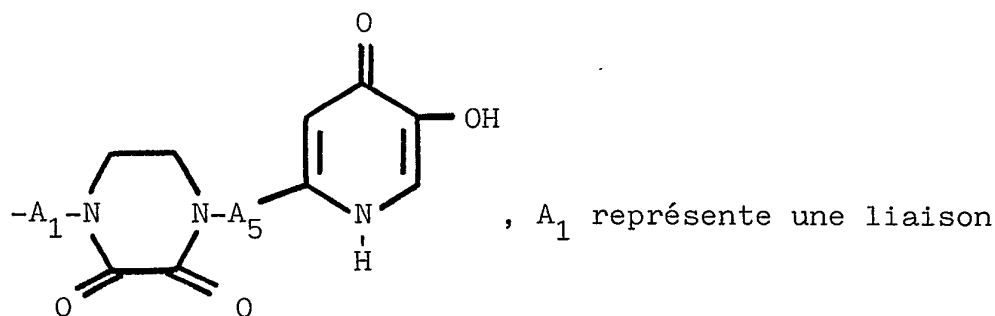
10



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

15

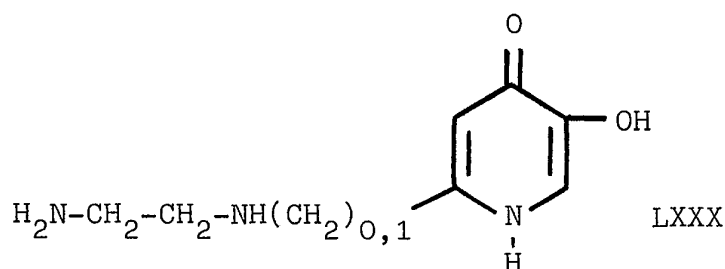
20



25

simple et A₅ représente une liaison simple ou -CH₂-, en faisant réagir un composé répondant à la formule LXIV ou LXVIII (ou un de ses dérivés protégés de manière appropriée) avec l'aziridine ou une aziridine activée (activée avec des groupes tels que le groupe acyle ou le groupe sulfonyle) pour obtenir, lors de la déprotection :

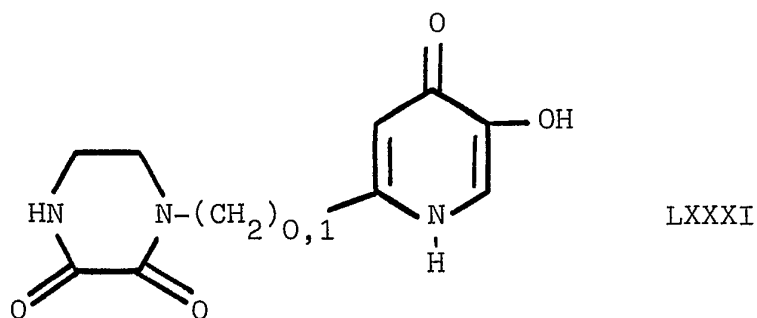
30



On peut convertir un composé de formule LXXX (ou un de ses dérivés protégés de manière appropriée) en pipérazine-dione désirée répondant à la formule

5

10

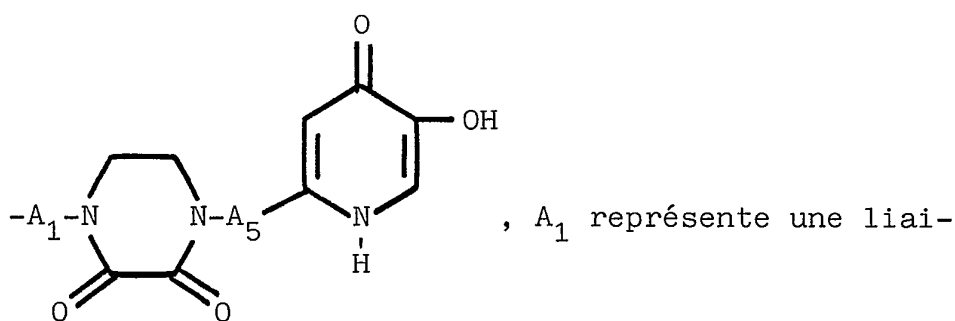


par réaction avec un oxalate de dialkyle (et, au besoin, avec déprotection ultérieure).

15

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

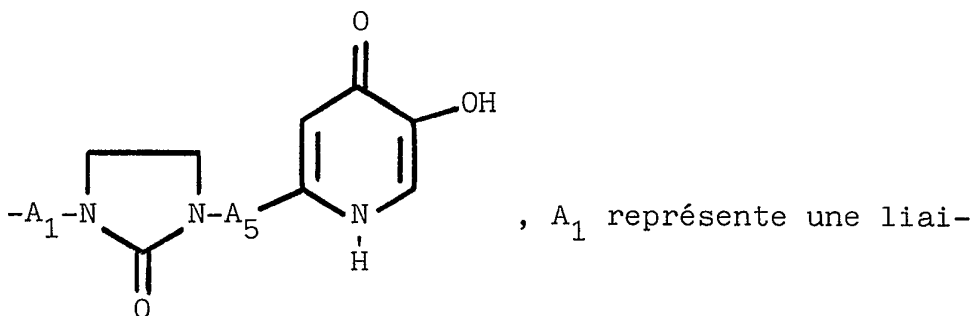
20



25

son simple et A₅ représente -N=CH- ou -NHCH₂- en adoptant la méthodologie décrite ci-dessus pour la préparation des nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

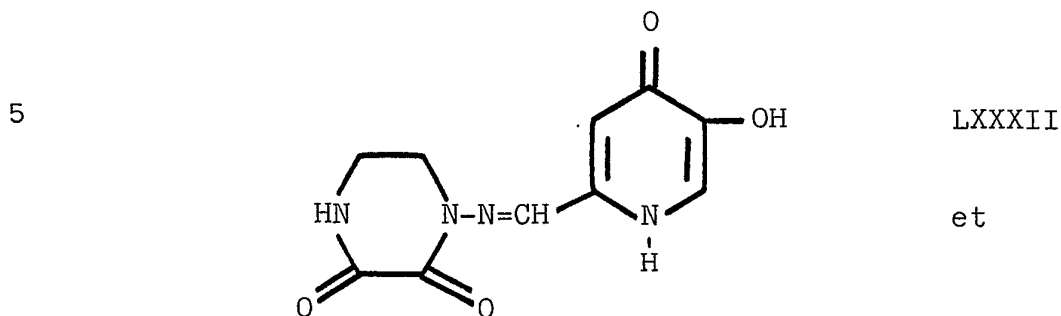
30



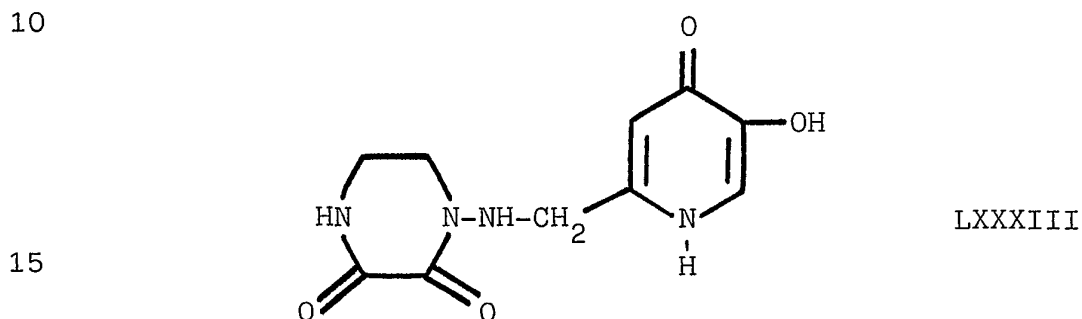
35

son simple et A₅ représente -N=CH- ou -NHCH₂-, mais en substituant la 1-amino-2,3-pipérazine-dione à la

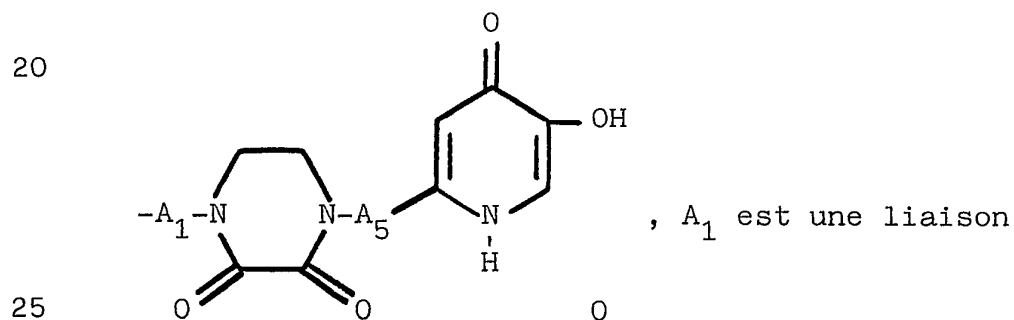
1-amino-2-imidazolidinone. Les composés obtenus devraient répondre aux formules :



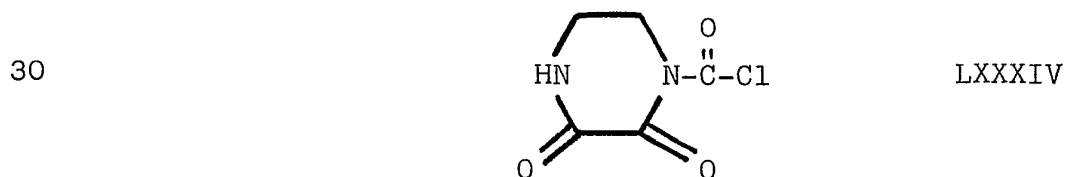
et



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



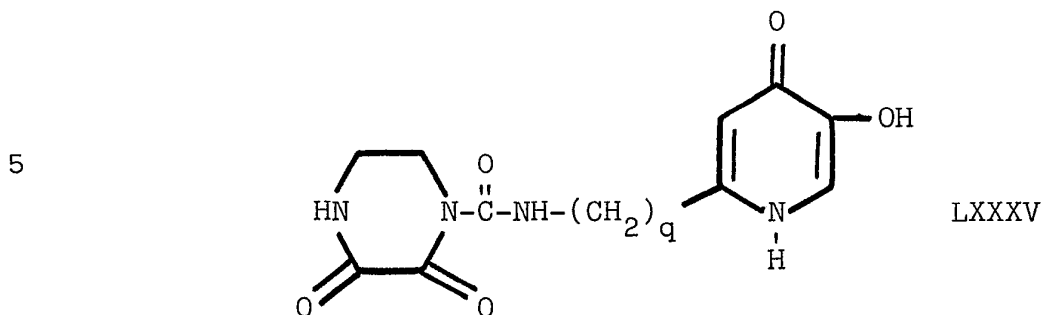
25 simple et A₅ représente $-\overset{\overset{\text{O}}{\parallel}}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-$ en faisant réagir un dérivé éventuellement protégé de formule:



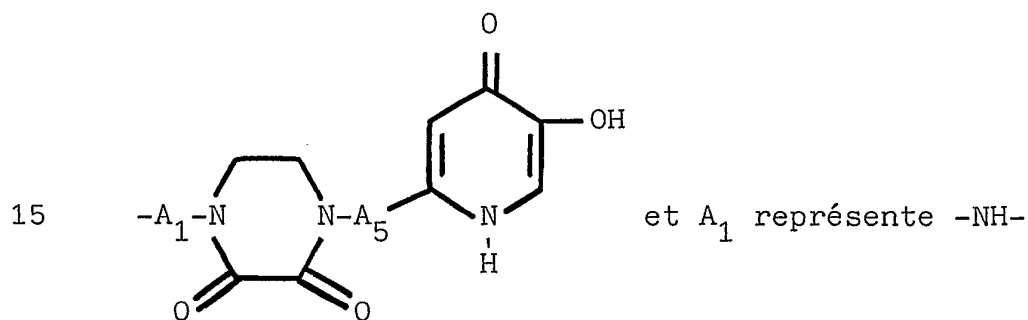
avec un composé de formule LXXXIII (ou un de ses dérivés protégés de manière appropriée) en présence d'une base ou d'un agent de silylation. Le produit intermédiaire

35

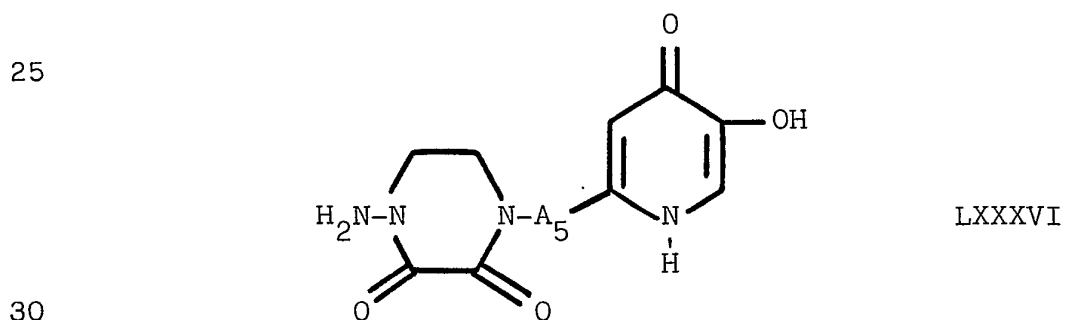
obtenu peut être déprotégé pour obtenir :



On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



par nitrosation d'un dérivé protégé d'un composé répondant aux formules LXXXI, LXXXII, LXXXIII ou LXXXV (par exemple, avec l'acide nitreux), par réduction du composé obtenu (en utilisant, par exemple, du zinc dans des conditions acides) et par déprotection pour obtenir :



En variante, on peut préparer les composés de formule LXXXVI dans laquelle A₅ représente -N=CH- ou -NH-CH₂- en faisant réagir la 1,4-diamino-2,3-pipérazine-dione mono-protégée avec un composé de formule XXIII (ou un de ses dérivés protégés) et en déproté-

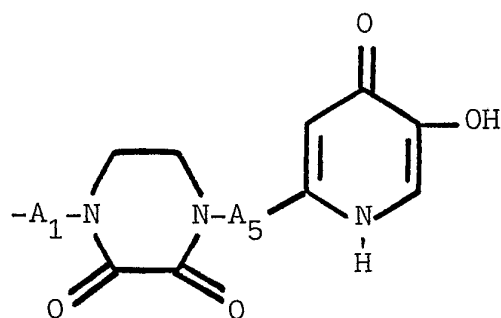
35

geant le produit pour obtenir un composé de formule LXXXVI dans laquelle A_5 représente $-N=CH-$ que l'on peut ensuite réduire en un composé de formule LXXXVI dans laquelle A_5 représente $-NH-CH_2-$. En variante,

5

la réduction de $-N=CH-$ peut précéder la déprotection. On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

10

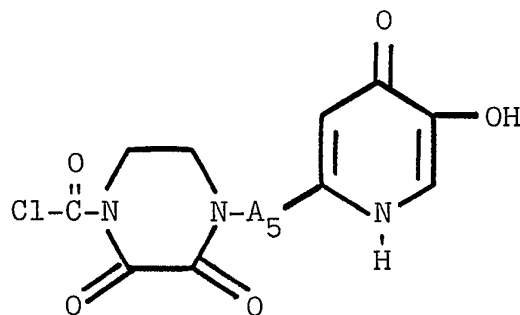


et A_1 représente

15

$-NH-NH-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-$ en faisant réagir un dérivé protégé de manière appropriée d'un composé de formule LXXXI, LXXXII, LXXXIII ou LXXXV avec du phosgène pour obtenir

20

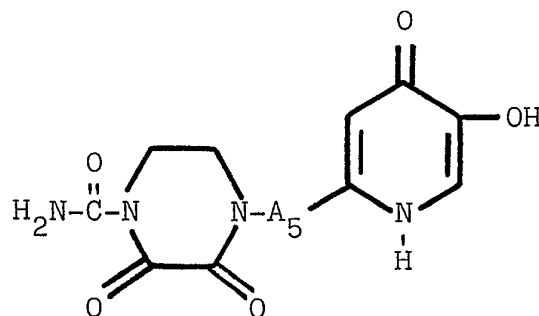


LXXXVII

25

que l'on peut faire réagir avec l'hexaméthyldisilazane pour obtenir, lors de la déprotection et de l'hydrolyse :

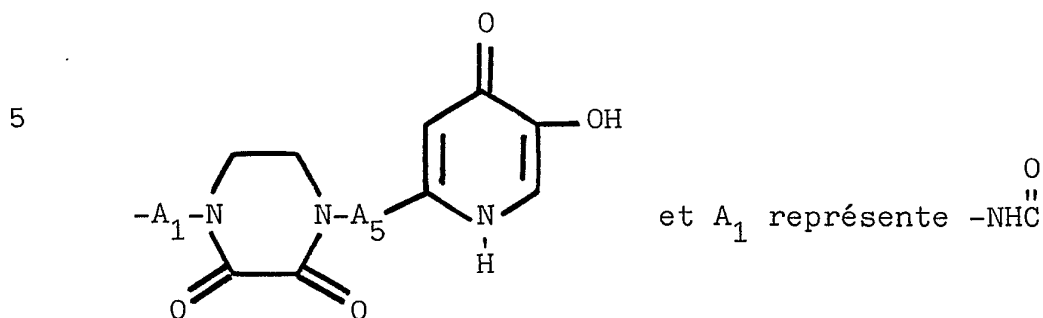
30



LXXXVIII

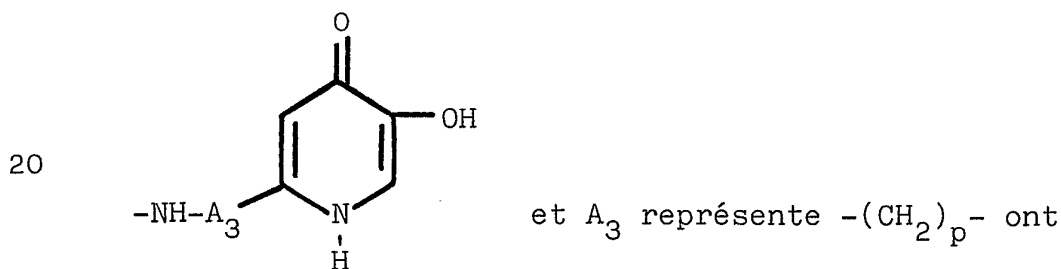
35

En variante, on peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



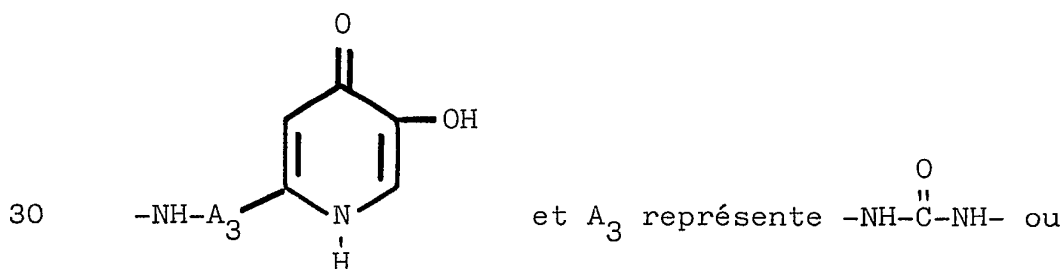
10 en faisant réagir un dérivé protégé de manière appropriée d'un composé de formule LXXXI, LXXXII, LXXXIII ou LXXXV avec de l'isocyanate de chlorosulfonyle pour obtenir un composé de formule LXXXVIII lors de l'hydrolyse et de la déprotection.

15 Les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



été décrits (voir formules LXIV et LXVIII).

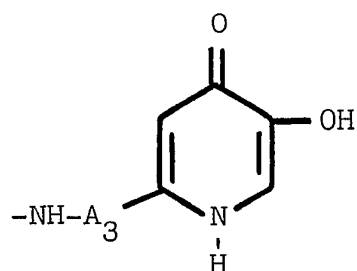
25 On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



35 $\text{-NH}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C-NH-CH}_2\text{-}$ en faisant réagir un composé de formule XXXI avec un composé de formule LXIV ou LXVIII (éventuellement protégé) en présence d'une base ou d'un

agent de silylation, pour procéder ensuite à l'élimination de l'un ou l'autre groupe protecteur.

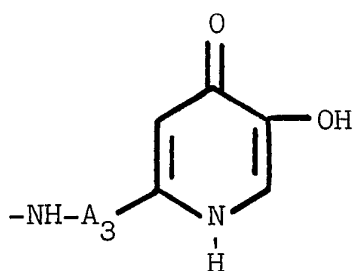
En variante, on peut préparer des nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



et A_3 représente $\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$

ou $\text{-NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ à partir d'une forme protégée de manière appropriée d'un composé de formule LXIV ou LXVIII par réaction avec du phosgène, cette réaction étant suivie d'un traitement avec un dérivé mono-protégé d'hydrazine en présence d'une base ou d'un agent de silylation, ainsi que par déprotection.

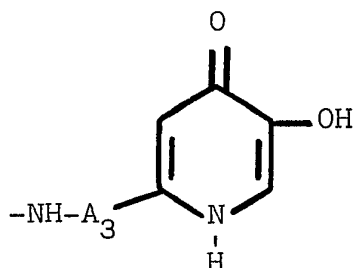
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



et A_3 représente $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ ou

$-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{NH}-\text{CH}_2-$ en couplant un dérivé activé et N-protégé de glycine avec un composé de formule LXIV ou LXVIII (éventuellement protégé), ce couplage étant suivi d'une déprotection.

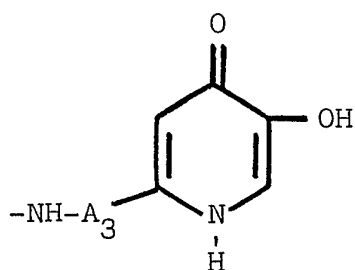
On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



5 -NH-A_3 et A_3 représente $\text{-NH-CH}_2\text{-}$ en

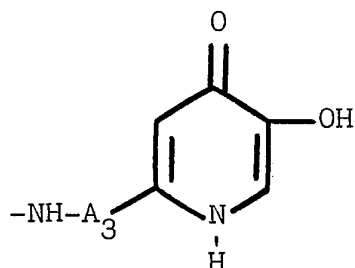
faisant réagir un dérivé éventuellement protégé de
l'aldéhyde de formule XXIII avec l'hydrazine ou
l'hydrazine mono-protégée, cette réaction étant suivie
10 d'une réduction de la double liaison carbone-azote,
avec déprotection ultérieure.

En variante, une hydrazine mono-protégée
peut être mono-alkylée sur le groupe amino libre
avec un composé de formule XXVIII (avec protection
15 appropriée) pour procéder ensuite à une déprotection
afin d'obtenir un nucléophile de formule V dans la-
quelle R représente



20 -NH-A_3 et A_3 représente $\text{-NH-CH}_2\text{-}$.

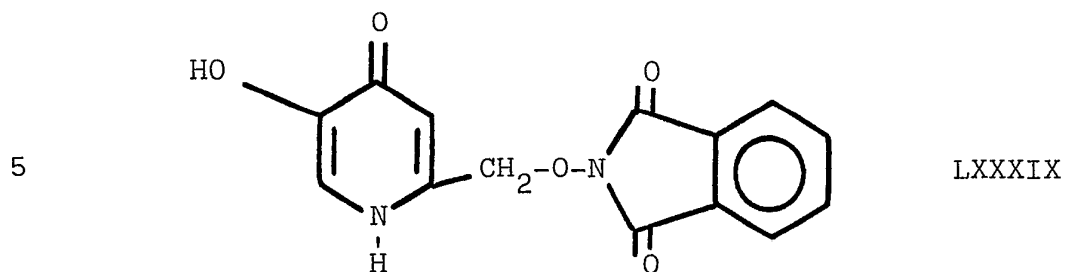
On peut préparer les nucléophiles de formule
25 V dans laquelle R représente



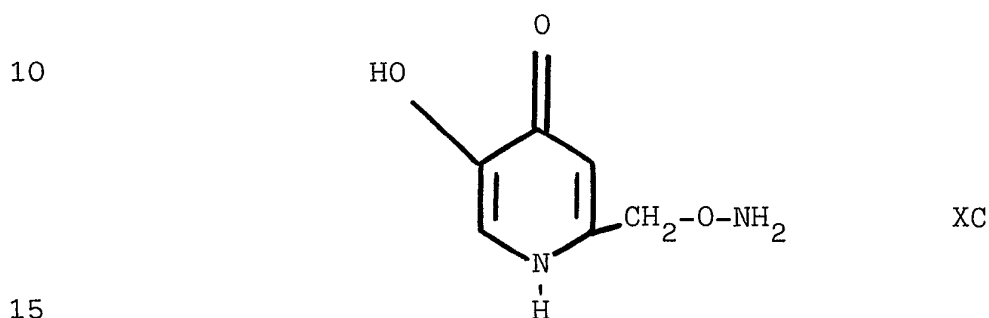
30 -NH-A_3 et A_3 représente $\text{-O-CH}_2\text{-}$ en fai-

sant réagir un dérivé protégé de manière appropriée
du composé de formule XXII avec le N-hydroxyphthalimide
dans des conditions de Mitsunobu (présence de triphé-
35 nylphosphine et d'azodicarboxylate de diéthyle) pour

obtenir un dérivé protégé du composé

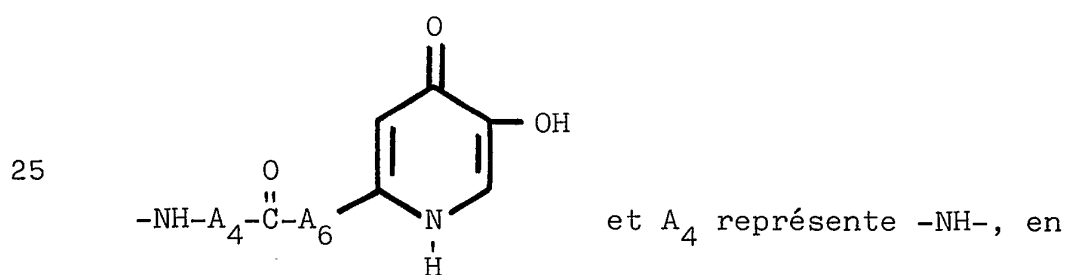


qui peut être déprotégé en un composé de formule

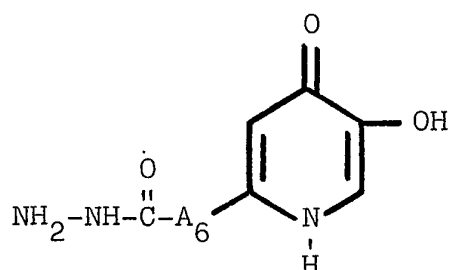


En variante, on peut préparer le composé de formule XC en faisant réagir un composé de formule XXVIII (avec protection appropriée) avec le N-hydroxyphthalimide en présence d'une base.

20 On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



30 faisant réagir une hydrazine mono-protégée avec un dérivé activé et éventuellement protégé d'un acide de formule XX pour obtenir, après déprotection, un composé de formule



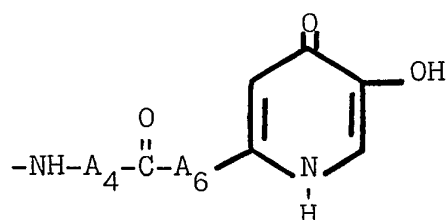
XCI

5

En variante, on peut préparer les composés de formule XCI en faisant réagir un ester d'acide carboxylique d'un dérivé protégé de manière appropriée d'un composé de formule XX avec l'hydrazine, pour

10

procéder ensuite à une déprotection. On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

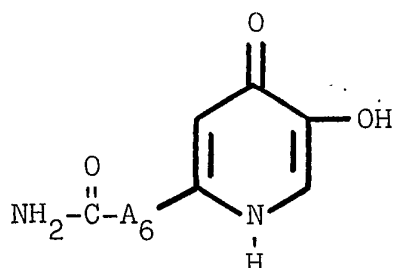


15

et A_4 représente $-(CH_2)_p-$

et p représente 0, en faisant réagir l'ammoniac ou l'hexaméthylidisilazane avec un dérivé activé et éventuellement protégé d'un acide de formule XX pour obtenir, après déprotection, un composé répondant à la formule :

20

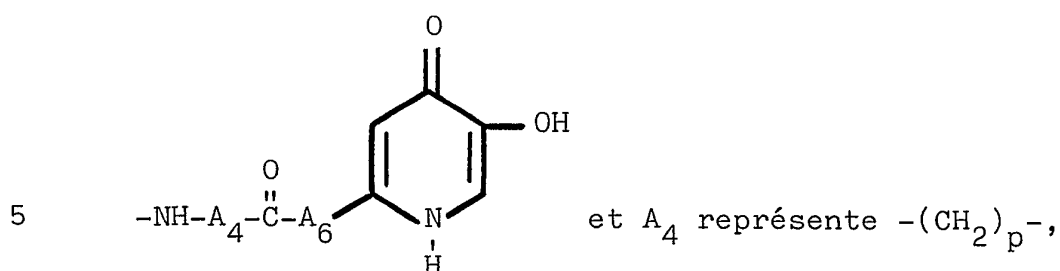


25

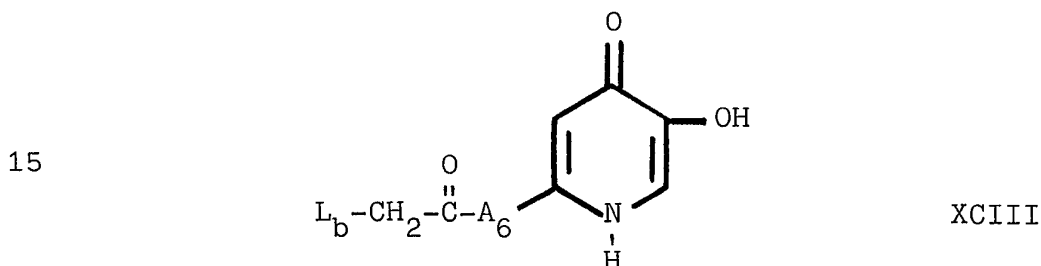
XCII

On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

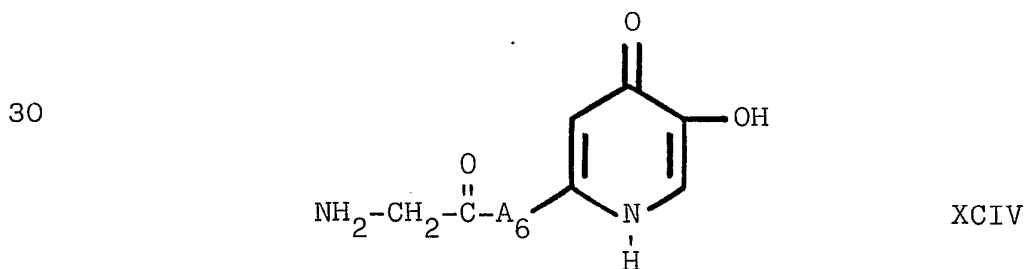
30



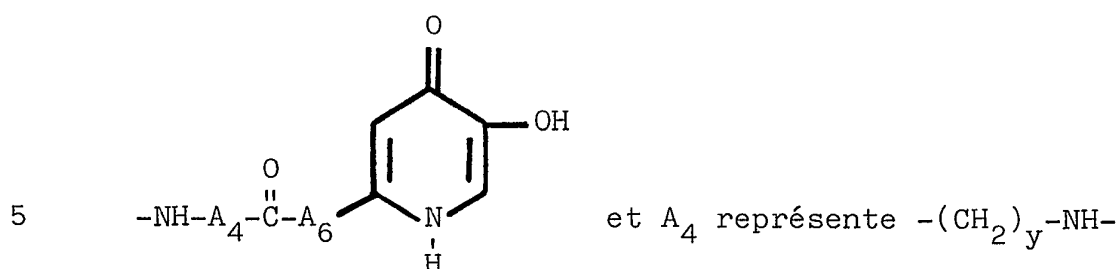
tandis que p représente 1, par traitement d'un dérivé
 activé protégé de manière appropriée d'un composé de
 formule XX avec du diazométhane, puis avec de l'acide
 10 chlorhydrique pour obtenir un dérivé protégé d'un
 composé répondant à la formule :



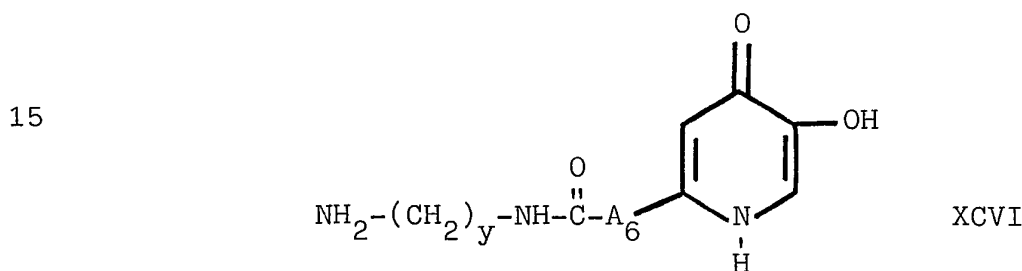
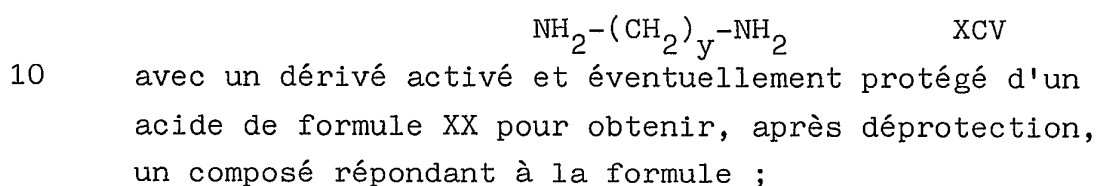
dans laquelle " L_b " représente le chlore. On peut
 ensuite traiter un composé de formule XCIII dans
 20 laquelle L_b représente le chlore, avec un sel iodure
 ou bromure (tel que l'iodure de sodium ou le bromure
 de lithium) pour obtenir un dérivé protégé d'un
 composé de formule XCIII dans laquelle L_b représente
 le brome ou l'iode. Par déplacement du groupe " L_b "
 25 qui s'éloigne (L_b représentant le chlore, le brome
 ou l'iode) avec un azide, puis par réduction et dé-
 protection, on obtient :



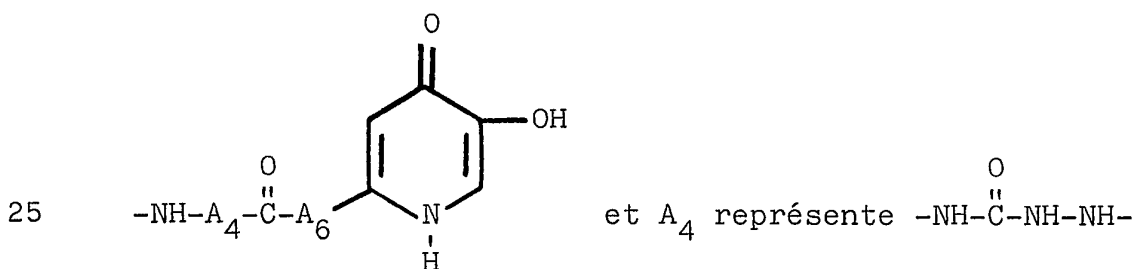
On peut préparer le nucléophile de formule
 35 V dans laquelle R représente



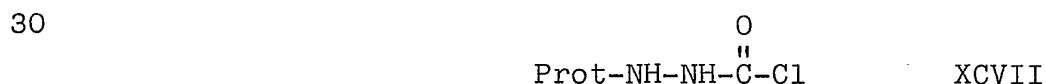
en faisant réagir un composé (éventuellement mono-protégé) de formule :



20 On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente

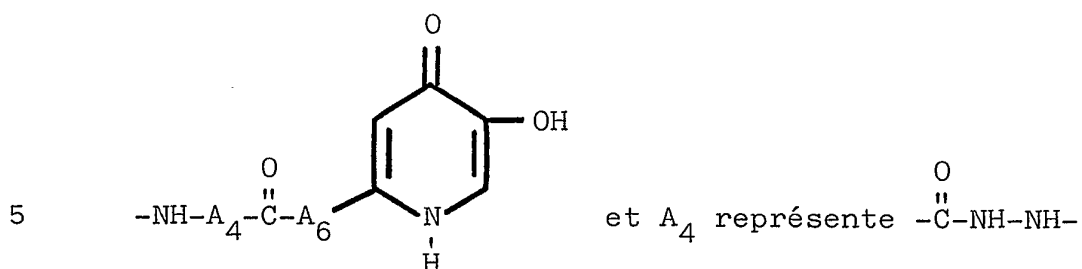


en faisant réagir un composé de formule XCI (avec protection appropriée) avec un composé répondant à la formule :

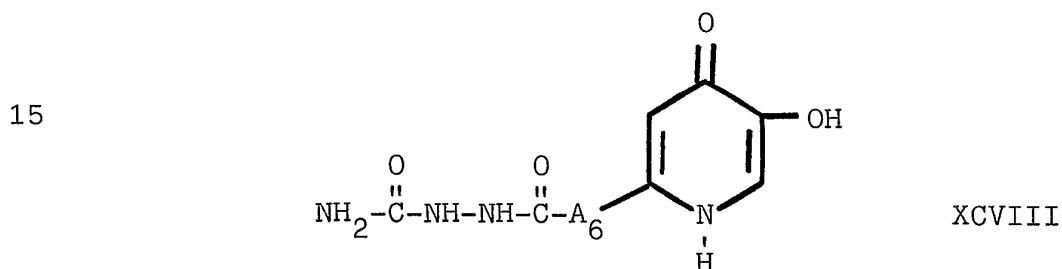


en présence d'un agent de silylation, puis en éliminant les groupes protecteurs.

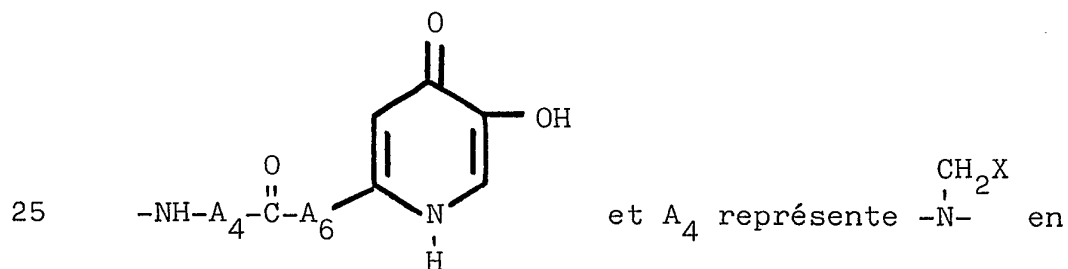
35 On peut préparer les nucléophiles de formule V dans laquelle R représente



10 en faisant réagir $\text{NH}_2\text{--}\overset{\text{O}}{\parallel}\text{C--NH--NH}_2$ (en présence d'une base ou d'un agent de silylation) avec un dérivé activé et éventuellement protégé de formule XX pour obtenir, après déprotection, un composé répondant à la formule :



20 On peut préparer le nucléophile de formule V dans laquelle R représente

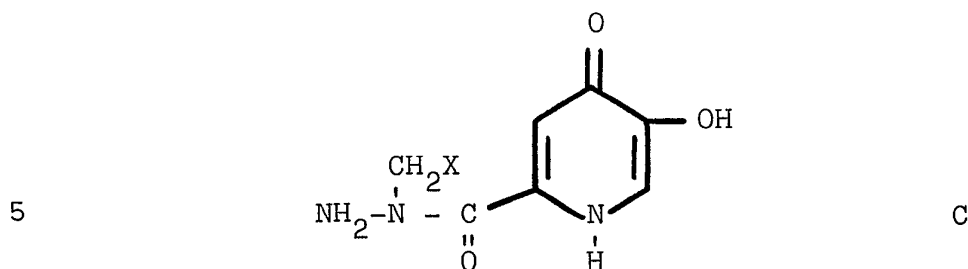


faisant réagir un dérivé d'hydrazine éventuellement protégé de formule :

30

$\text{NH}_2\text{--NH--CH}_2\text{--X}$ XCIX

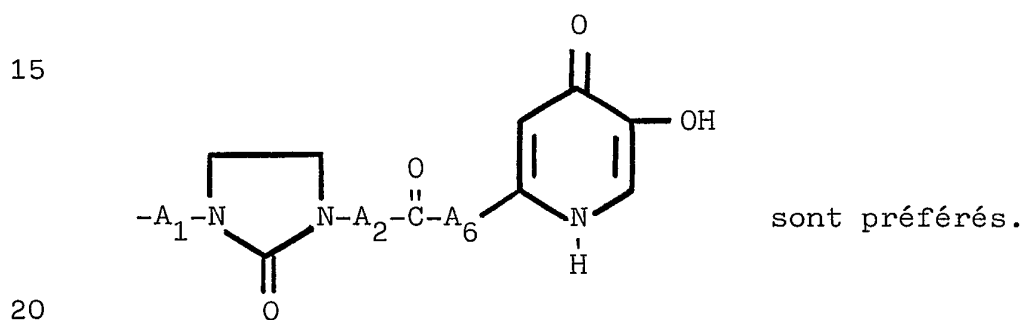
avec un dérivé activé et éventuellement protégé d'un acide de formule XX pour obtenir, après déprotection, un composé répondant à la formule :



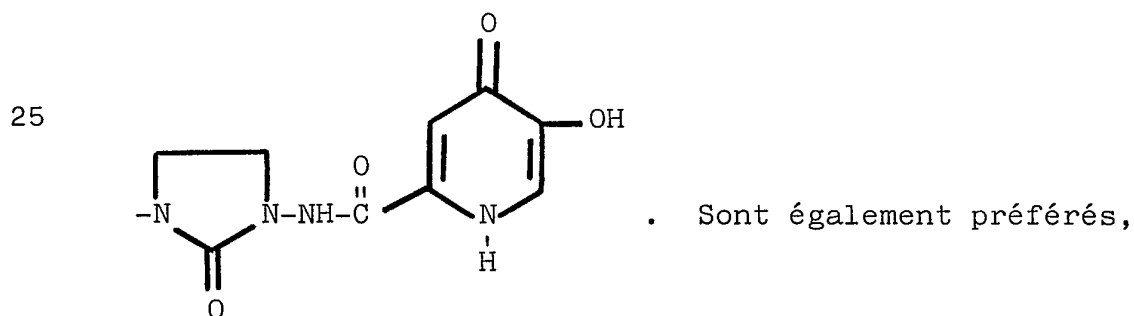
En variante, on peut préparer des composés de formule C dans laquelle X représente l'hydrogène, en faisant réagir la méthylhydrazine avec un dérivé d'un ester carboxylique de l'acide de formule XX

10 (ou un de ses dérivés protégés de manière appropriée).

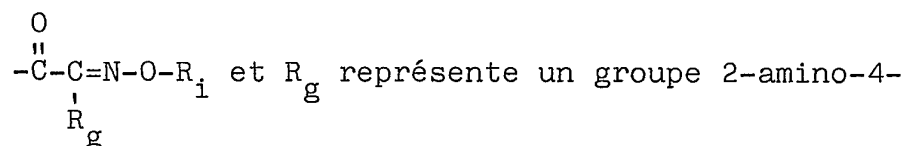
Les composés de formule I dans laquelle R représente



Sont de loin préférés, les composés de formule I dans laquelle R représente



les composés de formule I dans laquelle R₁ représente



thiazolyle, tandis que R₁ représente un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe carboxyméthyle, un groupe

1-carboxy-1-méthyléthyle, un groupe 1-carboxy-léthyle

ou un groupe $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - (\text{CH}_2)_s \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{C} - \text{COOH} \end{array}$ où s représente 1, 2 ou

3. L'utilisation de ces groupes acyle R_1 préférés

5 donne un produit existant sous forme de l'isomère syn ou anti ou sous forme d'un mélange d'isomères.

L'isomère syn exerce une plus forte activité que l'isomère anti.

10 Les exemples ci-après illustrent des formes de réalisation spécifiques de la présente invention.

Exemple 1

Acide $\square 3S(Z) \square - 2 - \square \square \square 1 - (2\text{-amino-4-thiazolyl}) - 2 - \square \square 1 - \square \square \square \square 3 - \square \square (1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl})\text{carbonyl} \square \text{amino} \square - 2\text{-oxo-1-imidazolidinyl} \square -$
 15 $\text{sulfonyl} \square \text{amino} \square \text{carbonyl} \square - 2\text{-oxo-3-azétidinyl} \square - \text{amino} \square - 2\text{-oxoéthylidène} \square \text{amino} \square \text{oxy} \square - 2\text{-méthylpropa-}$
 $\text{noïque, sel disodique.}$

A) 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one

20 On a dissous 69 g (3 moles) de sodium dans 5 l de méthanol. Ensuite, on a ajouté 425,3 g (3 moles) de 5-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-4H-pyran-4-one et on a agité à 30°C jusqu'à ce qu'on obtienne une solution claire. On a ensuite ajouté 595 g
 25 (3,5 moles) de bromure de benzyle et on a agité pendant une heure à reflux. On a versé la solution chaude de couleur très foncée dans 15 l d'eau glacée. Le produit a cristallisé immédiatement. On a recueilli les cristaux et on les a lavés tout d'abord avec 8 l
 30 d'eau, puis deux fois avec 2,5 l d'éther. On a laissé reposer le produit pendant une nuit et finalement, on l'a séché à 50°C pendant 16 heures. Rendement : 646 g = 92,6%.

B) Acide 4-oxo-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-2-carboxy-lique

On a versé 232 g (1 mole) de 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one dans un
 5 ballon à agitation de 10 l contenant 6,6 l d'acétone et 400 ml d'eau. Au moyen d'un bain de glace, on a refroidi la solution claire à +5°C. Tout en maintenant la température entre +5° et 10°C, au cours d'une période d'une heure, on a ajouté goutte à goutte
 10 640 ml de réactif de Jones (202 g de CrO_3 , 600 ml d'eau, 174 ml de H_2SO_4). On a poursuivi l'agitation pendant 2 heures sans refroidissement. On a filtré le mélange réactionnel à travers une fritte de verre et on a lavé le résidu de couleur vert foncé avec
 15 500 ml d'acétone. On a ensuite évaporé le filtrat jusqu'à ce que la totalité de l'acétone soit éliminée. Au produit aqueux partiellement cristallin, on a ajouté 1,2 l de méthanol, puis on a chauffé ce mélange à son point d'ébullition. On a placé la solution
 20 claire obtenue de couleur vert foncé dans un bain de glace et on a laissé cristalliser le produit. On a filtré le produit cristallin et on l'a lavé avec 500 ml d'un mélange solvant froid constitué de 250 ml de méthanol + 250 ml d'eau et enfin on l'a séché.
 25 Rendement : 195 g = 79%. De la liqueur mère, on a pu isoler une quantité supplémentaire de 5% du produit.

C) Acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique

On a versé 300 g (1,22 mole) d'acide 4-oxo-
 30 5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-2-carboxylique dans un ballon et, tout en agitant, on a ajouté prudemment 5 l de NH_4OH à 33%. On a ensuite agité le mélange réactionnel à reflux. Après 3 heures, on a ajouté lentement 1 l supplémentaire de NH_4OH à 33%. On a
 35 poursuivi l'agitation pendant 2 heures supplémentaires

à reflux. On a ensuite évaporé la solution réaction-
nelle jusqu'à ce que le produit cristallise. On a
retransféré le produit dans le ballon réactionnel et
on a ajouté de l'eau jusqu'à ce qu'on obtienne une
5 solution claire (environ 5 l, pH 6,38). On a agité
vigoureusement cette solution tout en ajoutant goutte
à goutte de l'acide chlorhydrique concentré jusqu'à
ce qu'on obtienne un pH de 3. Par filtration, on a
éliminé le produit blanc précipité, on l'a lavé con-
10 venablement avec de l'eau et on l'a séché. Rendement :
273 g (1,12 mole) = 91,8%.

D) 1,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-5-
(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxamide

On a mis 12,26 g (0,05 mole) d'acide 1,4-
15 dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxyli-
que et 5,56 g (0,055 mole) de 1-amino-2-imidazolidinone
en suspension dans 120 ml de diméthylformamide. A
cette suspension, on a ajouté 0,3 g de diméthylamino-
pyridine et 0,4 g de N-hydroxybenzotriazole. Après
20 agitation pendant 30 minutes à la température ambiante,
on a ajouté goutte à goutte une solution de 11,35 g
(0,055 mole) de dicyclohexylcarbodiimide dans 50 ml
de diméthylformamide et on a agité le mélange pendant
une nuit à la température ambiante. On a séparé le
25 précipité (dicyclohexylurée) par filtration et on a
évaporé le filtrat sous vide. Le sirop résiduel a
cristallisé lors du traitement avec du bicarbonate
de sodium aqueux pour donner 11,7 g du composé sous
rubrique d'un point de fusion de 158-160°C. Une
30 récolte supplémentaire de 0,8 g du produit d'un point
de fusion de 162-164°C a cristallisé du filtrat aqueux.

E) 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazoli-
dinyl)-2-pyridine-carboxamide

A une suspension de 12 g (0,0365 mole) de
35 1,4-dihydro-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-5-(phényl-

méthoxy)-2-pyridine-carboxamide dans 150 ml d'acéto-
nitrile, on a ajouté 36,1 ml (0,146 mole) de bis-
(triméthylsilyl)acétamide pour former une solution
légèrement trouble. Après filtration, on a ajouté
5 6 g de charbon palladié à 10% et on a fait passer de
l'hydrogène à travers le mélange réactionnel agité.
Après hydrogénation pendant 60 minutes, on a séparé
le catalyseur par filtration et on a ajouté 15 ml de
méthanol et 2 ml d'acide acétique. On a poursuivi
10 l'agitation pendant une nuit ; le composé sous rubrique
s'est séparé par cristallisation pour donner 6,6 g
d'un produit d'un point de fusion de 270-275°C.
F) Acide (3S)-[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazoli-
15 dinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-
carbamique, ester phénylméthylque.

A une suspension de 13,8 g de (S)-3-[[(phé-
nylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 500
20 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 5,63 ml (0,0626
mole) d'isocyanate de chlorosulfonyle. On a agité
le mélange pendant une heure à la température ambiante
pour former une solution de (S)-1-[[(chlorosulfonyl)-
amino]carbonyl]-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]-
25 amino]-2-azétidinone. On a refroidi la solution à
0°C, température à laquelle on a ajouté lentement une
solution de 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-
imidazolidinyl)-2-pyridine-carboxamide silylé (préparé
à partir d'une suspension de 14,9 g (0,0626 mole) de
30 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-
2-pyridine-carboxamide dans 500 ml d'acétate d'éthyle
par addition de 46,4 ml de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)-
trifluoracétamide (0,25 mole) et par agitation pendant
30 minutes). Ensuite, on a ajouté 150 ml de dichloro-
35 méthane et on a agité le mélange à la température

ambiante pendant une nuit. A la solution claire, on a ajouté 26,2 ml de triéthylamine (0,188 mole), puis 300 g de glace et 200 ml d'eau. Le pH était de 6,5. Après agitation pendant une heure et demie, on a

5 séparé les deux phases et on a lavé la phase aqueuse avec trois portions de 200 ml d'acétate d'éthyle. Après élimination de l'acétate d'éthyle résiduel sous vide, on a réglé le pH de la phase aqueuse à 2 en ajoutant lentement 47 ml d'acide chlorhydrique 2N

10 tout en refroidissant. On a séparé les cristaux par filtration, on les a mis en suspension dans 200 ml d'acétate d'éthyle et on les a agités pendant une heure. Ensuite, on a séparé les cristaux par filtration, on les a lavés deux fois avec 30 ml d'acétate

15 d'éthyle et deux fois avec 50 ml d'éther de pétrole, puis on les a séchés sous vide pour obtenir 28,6 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 190-200°C (décomposition).

G) (3S)-3-amino-N- $\square\square$ 3- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ -2-oxo-1-azétidine-carboxamide,

20 sel trifluoracétate (1:2)

A la température ambiante, on a ajouté 4 g

25 (0,00713 mole) d'ester phénylméthylque d'acide (3S)- $\square$ 1- $\square\square\square$ 3- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ carbamique à un mélange de 15 ml d'acide trifluoroacétique et de 3,5 ml de thioanisole à 10°C. On a agité la

30 solution claire pendant une nuit à 10°C. Après évaporation sous vide à la température ambiante, on a traité le sirop résiduel avec de l'éther pour obtenir le composé sous rubrique sous forme d'un solide jaunâtre. Le rendement était presque quantitatif.

35

H) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-
 2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-
 2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -
 5 sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -
 amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropa-
 noïque, ester diphénylméthylque

A une solution de 3,08 g (0,007 mole)
 d'acide (Z)-2-amino- α - $\square$ $\square$ 2-(diphénylméthoxy)-1,1-
 10 diméthyl-2-oxo-éthoxy $\square$ imino $\square$ -4-thiazole-acétique
 dans 70 ml de diméthylformamide, on a ajouté 2,9 ml
 (0,021 mole) de triéthylamine puis, après refroidis-
 sement à -30°C sous une atmosphère d'azote, on a
 ajouté 1,55 ml (0,007 mole) de chlorophosphate de
 15 diphényle. On a agité le mélange pendant une heure
 à -30°C. Ensuite, on a ajouté 1,95 ml de triéthyla-
 mine (0,014 mole), puis 0,007 mole du sel trifluoracé-
 tate (1:2) de (3S)-3-amino-N- $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-
 5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-
 20 1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ -2-oxo-1-azétidine-carbo-
 xamide. On a agité le mélange réactionnel à -10°C
 pendant 2 heures et à 0°C pendant 1 heure. Ensuite,
 on a éliminé le solvant sous vide. En traitant le
 résidu avec de l'eau et de l'acétate d'éthyle, on a
 25 obtenu un produit insoluble qui s'est solidifié lors
 du traitement avec de l'éther pour donner 8 g du
 composé brut.

I) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-
 2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-
 30 2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -
 sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -
 2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropa-
 noïque, sel disodique

On a mis 8 g d'ester diphénylméthylque
 35 d'acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-

$\square\square 1-\square\square\square\square 3-\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque brut en suspension dans 15 ml d'anisole.
 Après refroidissement à -10°C , on a ajouté goutte à goutte 80 ml d'acide trifluoracétique et on a agité le mélange à -10°C pendant une heure. L'addition d'éther à 0°C a provoqué la précipitation du sel trifluoracétate de l'acide libre du produit (4,1 g de matière brute). On a mis la matière brute en suspension dans l'eau ; on a réglé le pH à 5,5 par addition d'une solution de bicarbonate de sodium et on a lyophilisé la solution formée. On a ensuite purifié le sel de sodium brut par chromatographie sur "HP-20" (résine macroréticulaire du copolymère de styrène/divinylbenzène vendue par "Mitsubishi Chemical Industries Ltd."). On a élué le produit avec de l'eau pour obtenir 0,52 g du produit.
 Spectre de résonance magnétique nucléaire (DMSO-d_6) :
 $\delta = 1,35$ (s, 3H); 1,40 (s, 3H), 3,37 (dd, 1H) ; 3,47 (t, 2H); 3,81 (t, 2H + dd, 1H) ; 5,05 (m, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 7,27 (s, 1H) ; 7,72 (s, 1H) ; 11,52 (s large, 1H).

25

Exemple 2

Acide $\square 3\text{S(Z)}-\square$ -2- $\square\square\square 1-(2\text{-amino-4-thiazolyl})-2-\square\square 1-\square\square\square\square 2-\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ -amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique
 A) Acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique, 2- $\square$ (1,1-diméthyléthoxy)carbonyl $\square$ -hydrazide

On a mis 61,3 g (0,25 mole) d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxyli-

que en suspension dans 500 ml de diméthylformamide à la température ambiante, puis on a ajouté 39,65 g (0,3 mole) de N-(t-butoxycarbonyl)hydrazine, 1,5 g de diméthylaminopyridine et 2 g de N-hydroxybenzotriazole, puis on a agité le mélange pendant 30 minutes à la température ambiante. Ensuite, tout en agitant pendant 30 minutes, on a ajouté goutte à goutte 57,7 g (0,28 mole) de dicyclohexylcarbodiimide en solution dans 100 ml de diméthylformamide et on a agité le mélange à la température ambiante pendant une nuit. On a séparé le précipité (dicyclohexylurée) par filtration et on a évaporé le filtrat sous vide. Le sirop résiduel a cristallisé lors du traitement avec une solution diluée de bicarbonate de sodium. On a recristallisé le produit brut séché dans 2 l d'acétate d'éthyle pour obtenir 69,5 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 173-175°C. On a obtenu une seconde récolte après évaporation de la liqueur mère ; 3,2 g d'un produit d'un point de fusion de 160-165°C.

20 B) Acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxylique, hydrazide

A 0°C, on a ajouté 69 g (0,191 mole) du 2-[(1,1-diméthyléthoxy)carbonyl]hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique à 370 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange pendant une heure à la température ambiante, puis on l'a évaporé. On a traité le sirop résiduel avec de l'éther pour obtenir 68,2 g du sel trifluoracétate (1:2) d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique brut sous forme d'un solide.

On a dissous le sel trifluoracétate (1:2) d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique brut dans 250 ml d'acétonitrile

et on a agité tout en refroidissant pendant une heure. On a ensuite séparé les cristaux par filtration et on les a remis en suspension dans 600 ml d'acétonitrile. On a ajouté 135 ml de bis-(triméthylsilyl)acétamide, puis 28 g de charbon palladié à 10%. Ensuite, on a fait passer de l'hydrogène à travers la solution agitée. L'hydrogénation était achevée après 90 minutes. Après filtration, on a ajouté 70 ml de méthanol et 2 ml d'acide acétique. Après agitation pendant une nuit, par filtration, on a séparé les cristaux formés pour obtenir 19,4 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 290-340°C (décomposition).

C) Acide (3S)- $\text{[1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]hydrazino[sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique, ester phénylméthyle}$

A une suspension de 5,19 g (0,0236 mole) de (S)-3- $\text{[1-(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone}$ dans 160 ml d'acétate d'éthyle, tout en agitant à la température ambiante, on a ajouté 2,05 g (0,0236 mole) d'isocyanate de chlorosulfonyle. On a agité le mélange pendant une heure à la température ambiante pour former une solution de (S)-1- $\text{[1-(chlorosulfonyl)amino]carbonyl]-3-[1-(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone}$. On a refroidi la solution à 0°C, on a ajouté 80 ml de dichlorométhane, puis 9,9 ml (0,0707 mole) de triéthylamine et une solution d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxylique silylé (que l'on a obtenu à partir d'une suspension de 3,99 g (0,0236 mole) d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxylique dans 50 ml d'acétate d'éthyle et 8,75 ml de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)-trifluoracétamide (8,75 ml = 0,0472 mole)). On a

agité le mélange à la température ambiante pendant une nuit, puis on a ajouté de l'eau glacée et l'on a poursuivi l'agitation pendant une période supplémentaire de 30 minutes. On a stratifié la couche
 5 aqueuse avec de l'acétate d'éthyle et on l'a acidifiée à un pH de 2,5. Le précipité a cristallisé après agitation pendant une heure pour donner 6,6 g du composé sous rubrique.

Par évaporation de la phase d'acétate
 10 d'éthyle et par traitement avec de l'éther de pétrole, on a obtenu une deuxième récolte de 1,4 g du composé sous rubrique.

D) (3S)-3-amino-N- $\square\square$ 2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ -2-
 15 oxo-1-azétidine-carboxamide, sel trifluoracétate (1:2)

On a ajouté 6,6 g (0,0133 mole) d'ester ph nylm thylique d'acide (3S)- $\square$ 1- $\square\square\square\square\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\square$ carbonyl $\square$ -
 20 hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ carbamique à un mélange agité de 22 ml d'acide trifluoracétique et de 5,3 ml de thioanisole à la température ambiante et on a agité pendant une nuit à la température ambiante. On a éliminé l'acide
 25 trifluoracétique sous vide et on a traité le sirop résiduel avec de l'éther pour obtenir le composé sous rubrique avec un rendement quantitatif.

E) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square\square\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square\square$ 1- $\square\square\square\square$ 2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ -
 30 carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, ester diph nylm thylique

A une solution de 5,84 g (0,0133 mole)
 35 d'acide (Z)-2-amino- α - $\square$ 2-(diphénylméthoxy)-1,1-

diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazolacétique dans 135 ml de diméthylformamide, on a ajouté 5,6 ml de triéthylamine et (après refroidissement à -30°C), on a ajouté 3,57 g (0,0133 mole) de chlorophosphate de diphényle. On a agité le mélange pendant une heure à -30°C, puis on a ajouté 3,72 ml de triéthylamine et ensuite, 0,0133 mole de (3S)-3-amino-N-
 5 [[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidine-carboxamide, sel trifluoracétate (1:2).
 10

On a agité le mélange à -10°C pendant 2 heures et à 0°C pendant une heure, on a éliminé le solvant sous vide et on a traité le sirop résiduel avec 150 ml d'acétate d'éthyle et 70 ml d'eau glacée en réglant le pH à 1,5-2 par addition d'acide chlorhydrique 2N. On a éliminé la matière insoluble et on l'a triturée avec de l'éther pour obtenir 5,3 g du produit brut.
 15

F) Acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, sel disodique.
 20

On a mis 5,3 g (0,0069 mole) d'ester diphénylméthyllique d'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[2-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque en suspension dans 10,6 ml d'anisole. On a refroidi la suspension à -10°C et, tout en agitant, on a ajouté 53 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange à cette température pendant une heure, puis on a ajouté 200 ml d'éther à -10°C pour précipiter le sel trifluoracétate de l'acide libre du composé sous ru-
 30
 35

brique ; le rendement était de 7,3 g.

On a dissous la matière brute dans un mélange de 100 ml d'eau et de 50 ml d'acétone. On a réglé le pH à 5-5,5 et on a éliminé l'acétone sous vide. On a lyophilisé la solution aqueuse résiduelle pour obtenir 8,1 g du produit brut que l'on a purifié par chromatographie sur "HP-20" en éluant avec de l'eau. La chromatographie a donné 1,05 g du produit.

Spectre de résonance magnétique nucléaire (DMSO_d₆) :

10 δ = 1,40 (s, 3H) ; 1,42 (s, 3H) ; 3,25 (dd, 1H) ; 3,70 (dd, 1H) ; 5,10 (m, 1H) ; 6,75 (s, 1H) ; 7,40 (s, 1H) ; 7,80 (s, 1H) ; 11,32 (s large, 1H).

Exemple 3

15 Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-acétique, sel disodique

20 A) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-acétique, ester diphénylméthyllique.

25 A une solution de 2,06 g (0,005 mole) d'acide (Z)-2-amino- α - $\square$ $\square$ 2-(diphénylméthoxy)-2-oxo-éthoxy $\square$ imino $\square$ -4-thiazole-acétique dans 100 ml de diméthylformamide, on a ajouté 2,1 ml (0,015 mole) de triéthylamine. On a refroidi le mélange à -30°C et, tout en agitant, on a ajouté 1,1 ml de chlorophosphate de diphényle (0,005 mole). Après agitation pendant une heure à -30°C, on a ajouté, à -30°C, une quantité supplémentaire de 1,4 ml de triéthylamine
30 (0,1 mole), puis 2,7 g de (3S)-3-amino-N- $\square$ $\square$ 3-

$\square\square(1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl})\text{carbonyl}\square\text{amino}\square\text{-2-oxo-1-imidazolidinyl}\square\text{sulfonyl}\square\text{-2-oxo-1-azétidine-carboxamide, sel trifluoracétate (1:2).}$

5 On a agité le mélange réactionnel à -10°C pendant 2 heures et à 0°C pendant une heure. On a séparé le solvant par évaporation sous vide, on a mis le résidu huileux en suspension dans l'eau et on a réglé le pH de la suspension à 2 par addition
10 d'acide chlorhydrique 2N. On a agité la suspension pendant 30 minutes à la température ambiante, on l'a séparée par filtration, on a remis le produit solide en suspension dans l'eau et on l'a à nouveau séparé par filtration. Après séchage sous vide sur du pentoxyde de phosphore, on a obtenu 5 g du produit brut.
15 La matière a été utilisée lors de l'étape suivante sans purification complémentaire.

B) Acide $\square 3\text{S(Z)}\square\text{-2-}\square\square\square 1\text{-(2-amino-4-thiazolyl)-2-}\square\square 1\text{-}\square\square\square\square 3\text{-}\square\square(1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl})\text{carbonyl}\square\text{amino}\square\text{-2-oxo-1-imidazolidinyl}\square\text{-sulfonyl}\square\text{amino}\square\text{carbonyl}\square\text{-2-oxo-3-azétidinyl}\square\text{amino}\square\text{-2-oxo-éthylidène}\square\text{amino}\square\text{oxy}\square\text{-2-acétique, sel disodique}$
20

A -10°C , on a mis 5 g d'ester diphenylméthylique d'acide $\square 3\text{S(Z)}\square\text{-2-}\square\square\square 1\text{-(2-amino-4-thiazolyl)-2-}\square\square 1\text{-}\square\square\square\square 3\text{-}\square\square(1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl})\text{carbonyl}\square\text{amino}\square\text{-2-oxo-1-imidazolidinyl}\square\text{sulfonyl}\square\text{amino}\square\text{carbonyl}\square\text{-2-oxo-3-azétidinyl}\square\text{-amino}\square\text{-2-oxoéthylidène}\square\text{amino}\square\text{oxy}\square\text{-2-acétique brut}$
25 en suspension dans un mélange de 10 ml d'anisole et de 50 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange réactionnel à -10°C pendant une heure, puis on a ajouté prudemment 100 ml d'éther pour précipiter le sel trifluoracétate brut du composé sous rubrique. Rendement : 3,7 g. On a dissous la matière brute dans
30 un mélange de 30 ml d'eau et de 60 ml d'acétone
35

et on a réglé le pH du mélange à 5-5,5 par addition d'hydroxyde de sodium 0,1N. On a évaporé l'acétone et on a lyophilisé la phase aqueuse pour obtenir 3,9 g du produit brut. On a purifié la matière brute
 5 par chromatographie sur HP-20. On a élué le produit avec de l'eau (fractions de 10 ml chacune). Les fractions contenant le produit ont été lyophilisées pour donner 0,6 g de matière qui a été à nouveau soumise à une chromatographie sur HP-20 pour donner 0,25 g
 10 du produit brut.

Exemple 4

Acide CN1C=NC(=O)N1 3S(Z) CN1C=NC(=O)N1-2-CN1C=NC(=O)N1 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-
CN1C=NC(=O)N1 1-CN1C=NC(=O)N1 (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyri-
 15 CN1C=NC(=O)N1 dityl)méthyl amino sulfonyl amino carbonyl CN1C=NC(=O)N1-2-
 oxo-3-azétidinyll amino CN1C=NC(=O)N1-2-oxoéthylidène amino CN1C=NC(=O)N1-
 oxy CN1C=NC(=O)N1-2-méthylpropanoïque.

A) 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4-(1H)pyridinone

Pendant une nuit, on a chauffé à reflux un mélange de 9,65 g (41,59 moles) de 2-(hydroxyméthyl)-
 20 5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one, de 95 ml d'ammoniac concentré et de 20 ml d'éthanol. On a ajouté une quantité supplémentaire de 75 ml d'hydroxyde d'ammonium, on a chauffé le mélange à reflux pendant 2 heures et on l'a refroidi. On a filtré le solide brun obtenu
 25 et on l'a lavé avec de l'eau jusqu'à ce que les produits de lavage soient neutres. On a mis le produit brut en suspension dans de l'éthanol, on l'a filtré, on l'a lavé avec de l'éthanol et de l'hexane et on l'a séché sous vide. Le rendement du composé sous
 30 rubrique était de 7,61 g.

B) 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone, monochlorhydrate

Sous une atmosphère d'argon, on a refroidi, à 0°, une suspension de 3 g (12,99 millimoles) de 2-(hydroxy-
 35 méthyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone dans 15 ml

de chloroforme et on l'a traitée avec 6,1 ml (83,62 millimoles) de chlorure de thionyle. En quelques minutes, on a obtenu une solution homogène. Après agitation pendant une période supplémentaire de 5 minutes, un solide de couleur crème a précipité. On a éliminé le bain de refroidissement et on a chauffé le mélange à reflux pendant 45 minutes. On a refroidi le mélange à 0°C et on a filtré le précipité blanc, on l'a lavé avec du chloroforme et de l'hexane et on l'a séché sous vide. Le rendement du composé sous rubrique était de 3,65 g.

C) 2-(azidométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone

Pendant 3,5 jours, sous une atmosphère d'argon et à la température ambiante, on a agité un mélange de 3,59 g (12,54 millimoles) de monochlorhydrate de 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone, de 4,08 g (62,7 millimoles) d'azide de sodium et de 2,19 ml (12,54 millimoles) de diisopropyléthylamine dans 70 ml de diméthylformamide. On a ajouté une quantité supplémentaire de 4,08 g d'azide de sodium et on a chauffé le mélange à 45-50°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on a versé le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau pour obtenir un solide blanc insoluble. On a abaissé le pH du liquide surnageant de 8,5 à 7,5 avec de l'acide chlorhydrique dilué et on a filtré le solide blanc. Après lavage avec de l'eau, de l'acétone et de l'hexane, on a séché le solide sous vide. Le rendement du composé sous rubrique était de 2,81 g.

D) 2-(aminométhyl)-4-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone.

Pendant 6 heures, à la température ambiante et sous une atmosphère d'hydrogène, on a agité un mélange de 2,03 g (7,93 millimoles) de 2-(azidométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone et de 200 mg d'oxyde de platine dans 100 ml de diméthylformamide. On a

éliminé le catalyseur par filtration et on a concentré la solution sous vide pour obtenir 1,5 g (rendement : 82%) du composé sous rubrique sous forme d'une poudre grise.

5 E) Acide (3S)-[1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]méthyl]amino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidiny]carbamique, ester phénylméthylque

10 A une suspension agitée de 2,330 g (10,13 millimoles) de 2-(aminométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone dans 60 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 3,76 ml (20,26 millimoles) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide. On a agité la solution obtenue pendant 30 minutes à la température ambiante,

15 puis on l'a refroidie à 0°C. En même temps, à une suspension agitée de 2,228 g (10,13 millimoles) de (S)-3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]amino]-2-azétidinone dans 60 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 882 µl (10,13 millimoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle.

20 On a agité la solution obtenue pendant 30 minutes à la température ambiante, on l'a refroidie à 0°C et enfin, on l'a traitée avec 4,23 ml (30,39 millimoles) de triéthylamine, puis avec la solution de 2-(aminométhyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone

25 silylée décrite ci-dessus. On a agité le mélange pendant 2 jours à la température ambiante. On a concentré le mélange sous vide, on a dissous le résidu dans un mélange 40:60 de CH₃CN/eau et on a abaissé le pH à 2,9, après quoi une huile épaisse s'est

30 séparée. Lors du refroidissement à 5°C, l'huile s'est solidifiée. On a séparé le solide, on l'a lavé quatre fois avec de l'eau et on l'a séché sous vide pour obtenir 3,4 g du produit brut. On a dissous le produit brut dans un volume minimum de diméthylformamide

35 et on l'a chargé dans une colonne (1 l) de résine HP-20.

On a élué la colonne avec un gradient étagé d'acétone/ eau. On a élué la matière désirée avec environ 65% d'acétone. Les fractions concernées ont été combinées et lyophilisées pour donner 2,69 g du composé sous

5

F) Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque}$, ester diphénylméthylrique (sous forme d'un mélange de sels monopotassique et monotriéthylammonique)

10

Sous une atmosphère d'hydrogène, on a agité un mélange de 912 mg (1,64 millimole) d'ester phénylméthylrique d'acide (3S)- $\text{[1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique}$, de 625 mg (3,28 millimoles) d'acide p-toluènesulfonique à une molécule d'eau et de 190 mg de charbon palladié à 10% dans 16 ml de diméthylformamide jusqu'à la consommation (environ 3 heures) de 3,28 millimoles (73 ml) d'hydrogène.

15

20

A une solution agitée de 846 mg (1,804 millimole) d'acide (Z)-2-amino- α - $\text{[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazole-acétique}$ dans 16 ml de diméthylformamide à -20°C, on a ajouté 374 μl (1,804 millimole) de chlorophosphate de diphényle, puis 450 μl (3,28 millimoles) de triéthylamine.

25

On a agité la solution pendant une heure à -20°C, après quoi on a ajouté le mélange décrit ci-dessus d'ester phénylméthylrique d'acide (3S)- $\text{[1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique}$ hydrogénolysé. On a agité le mélange obtenu à -20°C pendant une heure, puis à 5°C pendant une nuit.

30

35

On a éliminé le catalyseur par filtration, puis on a éliminé les produits volatils sous vide et l'on a dissous l'huile obtenue dans un volume minimum d'acétone/eau (75-25, pH 5,2) et on a ajouté goutte à goutte à une suspension agitée de 20 ml de "Dowex 50x2-400 (K⁺)" (Dowex 50x2-400 : gel de copolymère de styrène/divinylbenzène avec des groupes SO₃ fixés, vendu par "Dow Chemical Co.") dans un mélange 35:65 d'acétone et d'eau. Après 40 minutes, on a filtré le mélange et on a lyophilisé le filtrat pour obtenir 2,1 g d'un solide. On a dissous le solide dans une quantité minimale d'un mélange 40:60 d'acétonitrile et d'eau (pH 5,6) et on l'a chargé dans une colonne (800 ml) de résine HP-20 en éluant avec un gradient étagé d'acétonitrile et d'eau. La matière désirée a été éluee avec environ 30% d'acétonitrile. On a combiné les fractions concernées et on les a lyophilisées pour obtenir le composé sous rubrique à l'état impur (254 mg).

20 G) Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque}$

25 On a ajouté goutte à goutte 4,7 ml d'acide trifluoracétique à une suspension agitée de l'ester diphénylméthylque de l'acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque}$ impur ci-dessus (mélange de sels monopotassique et mono-triéthylammonique) (131 mg) dans 3 ml de dichlorométhane et 0,3 ml d'anisole à 0°C. Après agitation pendant 45 minutes à 5°C, on a ajouté 2 ml de toluène

et on a éliminé les produits volatils sous vide. On a lavé l'huile obtenue avec de l'hexane (3 x 4 ml) et on l'a triturée jusqu'à la formation d'un solide avec 10 ml d'éther. On a lavé le produit solide une fois avec de l'éther (10 ml) et on l'a séché sous vide. On a répété la réaction et le traitement ci-dessus sur 166 mg d'ester diphénylméthylque d'acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque (mélange de sels monopotassique et monotriéthylammonique). On a combiné les produits bruts, on les a dissous dans 2 ml d'un mélange 40:60 de CH₃CN/eau (pH 2,5) et on les a soumis à une chromatographie dans une colonne (200 ml) de résine HP-20, en utilisant un gradient d'acétonitrile et d'eau. La matière désirée a été éluée avec un mélange 20:80 de CH₃CN/eau. On a combiné les fractions concernées et on les a lyophilisées pour obtenir 103 mg d'acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque sous forme d'un solide blanc.

Exemple 5

Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 2- $\square$ $\square$ 2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ -sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique

A) 2- $\square$ $\square$ (4-méthoxyphényl)méthoxy $\square$ carbonyl $\square$ hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique

On a ajouté une solution de 4,54 g (0,022 mole) de dicyclohexylcarbodiimide dans 25 ml de diméthylformamide sec à une suspension agitée de 4,90 g (0,020 mole) d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique, de 4,50 g (0,022 mole) de carbazate de 4-méthoxybenzyle, de 0,12 g (1 millimole) de 4-diméthylamino-pyridine et de 0,155 g (1 millimole) d'hydrate de 1-hydroxybenzo-triazole dans 25 ml de diméthylformamide sec à la température ambiante et on a poursuivi l'agitation pendant une nuit. On a séparé le précipité par filtration et on a évaporé le filtrat sous vide. On a solidifié le résidu par agitation avec de l'éther et du bicarbonate de sodium aqueux, puis on a recueilli le solide, on l'a lavé avec de l'eau et enfin, on l'a séché sous vide. On a extrait la matière brute (8,14 g) dans un appareil de Soxhlet avec 800 ml de CHCl_3 (7 heures). 5,70 g (67%) du 2-[4-méthoxyphényl)méthoxy]-carbonylhydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique pur ont cristallisé directement dans l'extrait froid de CHCl_3 et l'on a pu obtenir une quantité supplémentaire impure (1,5 g, 18%) du composé sous rubrique par évaporation de la solution de CHCl_3 sous vide ; point de fusion : 174,5-178°C.

B) Acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique, hydrazide, sel trifluoracétate (1:2)

On a ajouté une solution à -10°C de 3,81 ml (35,04 millimoles) d'anisole dans 38 ml d'acide trifluoracétique à une suspension glacée de 3,71 g (8,76 millimoles) de 2-[4-méthoxyphényl)méthoxy]-carbonylhydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-pyridine-carboxylique dans 15 ml de dichlorométhane sec. Après agitation à 0°C pendant 20 minutes, on a évaporé la solution sous vide pour

laisser le composé sous rubrique sous forme d'un solide que l'on a agité avec quelques millilitres d'éther sec, que l'on a recueilli par essorage et que l'on a séché sous vide. Rendement : 3,25 g (99%) ; point de fusion : 173-175°C (décomposition).
 5 C) Acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique, hydrazide.

On a ajouté 3,84 ml (19,64 millimoles) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide à une suspension de 3,19 g (8,55 millimoles) d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique, hydrazide, sel trifluoracétate (1:2) dans 35 ml d'acétonitrile sec et on a poursuivi l'agitation pendant 30 minutes à la température ambiante. Après évaporation sous vide, on a repris le résidu dans de l'éther, puis on a ajouté goutte à goutte 1 ml de méthanol. On a recueilli le précipité par essorage, on l'a lavé avec de l'éther et de l'éther de pétrole et on l'a séché sous vide pour obtenir 2,05 g (92%) du composé sous rubrique (point de fusion : 204-208°C, décomposition).
 10
 15
 20

D) Acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique, 2- $\square$ 2-(phénylméthoxy)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ carbonyl $\square$ hydrazide

Tout en refroidissant, on a ajouté 11,69 ml (0,060 mole) de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoracétamide à une suspension de 5,19 g (0,020 mole) d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique dans 20 ml d'acétonitrile sec et on a poursuivi l'agitation pendant 30 minutes à la température ambiante. On a évaporé la solution claire sous vide et on a redissous le résidu dans 30 ml de dichlorométhane sec. Ensuite, on a ajouté goutte à goutte cette solution à une solution agitée de 4,57 g (0,020 mole) de
 25
 30
 35

O
||
PhCH₂OCNHNHCOCl

(J. Gante, Chem. Ber. 97, 2551 (1964))
dans 60 ml de dichlorométhane à 0-5°C. Après agitation à cette température pendant 2,5 heures, on a évaporé la solution sous vide et on a redissous la mousse solide dans 20 ml de méthanol. Par évaporation sous vide, on a obtenu le composé sous rubrique sous forme d'une mousse solide qui est devenue cristalline par agitation avec de l'éther sec. Rendement : 8,87 g (98%) ; point de fusion : supérieur à 120°C (décomposition).

E) Acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxylique, 2-(hydrazinocarbonyl)hydrazide, dichlorhydrate

On a hydrogéné une solution de 4,02 g (8,9 millimoles) d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique, 2-[2-(phénylméthoxy)carbonyl]hydrazino]carbonyl]hydrazide dans 50 ml de méthanol contenant 2,94 ml (35,6 millimoles) d'acide chlorhydrique concentré en présence de 0,4 g de charbon palladié (10%) pendant 10 minutes. On a séparé le catalyseur par filtration et on a séparé le solvant par distillation sous vide pour obtenir le composé sous rubrique sous forme d'un solide (2,58 g) que l'on a agité avec quelques millilitres d'éther sec, puis que l'on a recueilli par essorage et séché sous vide. Rendement : 2,47 g (92%) ; point de fusion : 235-236°C (décomposition).

F) Acide (3S)-[1-[2-[2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique, ester phénylméthyllique

On a ajouté 4,86 ml (25 millimoles) de N-méthyl-N-triméthyl-silyl-trifluoracétamide à une suspension de 1,5 g (5 millimoles) d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxylique, 2-(hydrazino-

carbonyl)hydrazide, dichlorhydrate dans 20 ml d'acé-
tonitrile sec. Après agitation pendant 45 minutes
à la température ambiante, on a évaporé la solution
claire sous vide et on a dissous le résidu dans 20
5 ml d'acétate d'éthyle sec (solution A).

A une suspension de 1,10 g (5 millimoles)
de (S)-3- $\square$ $\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-azéti-
dinone dans 40 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté
0,45 ml (5 millimoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle
10 tout en agitant et on a agité le mélange pendant une
heure à la température ambiante, puis on l'a refroidi
à 0°C. Après addition de 10 ml de dichlorométhane
sec et de 2,09 ml (15 millimoles) de triéthylamine,
on a versé goutte à goutte la solution A tout en
15 agitant à 0°C. Après agitation pendant une nuit à
0°C, on a versé le mélange réactionnel dans de l'eau
glacée et on a séparé la couche organique. Par acidi-
fication de la phase aqueuse à un pH de 2 en ajoutant
de l'acide chlorhydrique 1N, on a obtenu le composé
20 sous rubrique sous forme d'un précipité collant que
l'on a recueilli par essorage, que l'on a lavé avec
de l'eau et que l'on a séché sous vide. Rendement :
1,76 g (64%).

G) (3S)-3-amino-N- $\square$ $\square$ 2- $\square$ $\square$ 2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-
25 4-oxo-2-pyridinyl $\square$ carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ carbonyl $\square$ -
hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ -2-oxo-1-azétidine-carboxamide, sel
trifluoracétate (1:2)

A 0°C, on a ajouté 1,73 g (3,1 millimoles)
d'ester phénylméthyle d'acide (3S)- $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 2-
30 $\square$ $\square$ 2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ -
amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ carbamique à
un mélange de 5,13 ml d'acide trifluoracétique et de
1,21 ml de thioanisole. Après agitation pendant une
35 nuit à la température ambiante, on a évaporé la solution

sous vide et on a agité le résidu avec du dichlorométhane sec. On a recueilli le précipité par essorage, on l'a lavé avec du dichlorométhane et on l'a séché sous vide pour obtenir 1,78 g (88%) du composé sous rubrique.

5

H) Acide $\left[3S(Z) \right] - 2 - \left[\left[\left[1 - (2\text{-amino-4-thiazolyl}) - 2 - \left[\left[1 - \left[\left[\left[2 - \left[\left[2 - \left[(1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl}) \text{carbonyl} \right] \text{hydrazino} \right] \text{carbonyl} \right] \text{hydrazino} \right] \text{sulfonyl} \right] \text{amino} \right] \text{carbonyl} \right] - 2 - \text{oxo-3-azétidinyl} \right] - \text{amino} \right] - 2 - \text{oxoéthylidène} \right] \text{amino} \right] \text{oxy} \right] - 2 - \text{méthylpropanoïque, ester diphénylméthylrique}$

10

Dans une solution à -30°C de 1,10 g (2,5 millimoles) d'acide (Z)-2-amino- α - $\left[(2\text{-diphénylméthoxy}) - 1,1\text{-diméthyl-2-oxoéthoxy} \right] \text{imino} \right] - 4\text{-thiazole-acétique}$ dans 22 ml de diméthylformamide sec, on a ajouté 1,05 ml (7,5 millimoles) de triéthylamine, puis 0,53 ml (2,5 millimoles) de chlorophosphate de diphényle. Après agitation à -30°C pendant une heure, on a versé goutte à goutte 1,05 ml (7,5 millimoles) de triéthylamine, puis on a ajouté 1,62 g (2,5 millimoles) de (3S)-3-amino-N- $\left[\left[2 - \left[\left[2 - \left[(1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl} \right] \text{carbonyl} \right] \text{hydrazino} \right] \text{carbonyl} \right] - \text{hydrazino} \right] \text{sulfonyl} \right] - 2 - \text{oxo-1-azétidine-carboxamide, sel trifluoracétate (1:2)}$. On a agité le mélange pendant 2 heures à -10°C et pendant une heure supplémentaire à 0°C . On a éliminé le solvant sous vide et on a repris le résidu dans quelques millilitres d'acétate d'éthyle et d'eau glacée. On a réglé le pH du mélange à 2 par addition d'acide chlorhydrique dilué. On a recueilli la matière insoluble par essorage et on l'a agitée avec quelques millilitres d'acétate d'éthyle jusqu'à ce qu'elle devienne cristalline pour obtenir, après séchage sous vide, 1,72 g (82%) du composé sous rubrique.

15

20

25

30

1) Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, sel disodique}$

A une suspension de 1,68 g (2 millimoles) d'ester diphénylméthylque d'acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque}$ brut dans 3 ml de dichlorométhane sec, on a ajouté 2 ml d'anisole, puis 20 ml d'acide trifluoracétique à -10°C . Après agitation à 0°C pendant 10 minutes, on a éliminé le solvant sous vide à $0-5^{\circ}\text{C}$. On a repris le résidu dans de l'eau glacée et de l'éther et on a réglé le pH à 6 par addition d'hydroxyde de sodium dilué (1%). On a séparé la phase organique et la matière insoluble (0,38 g) et on a lyophilisé la phase aqueuse (2,66 g). On a purifié le résidu de lyophilisation sur la résine "XAD-2" (styrène-divinylbenzène macro-réticulaire) (en éluant avec de l'eau) pour obtenir, lors de la lyophilisation, 0,25 g (17%) du composé sous rubrique sous forme d'une poudre incolore (point de fusion supérieur à 213°C , décomposition).

Exemple 6

Acide $\text{[3S-[3\alpha(Z),4\beta]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropionique, sel disodique}$

A) Acide (3S-trans)-[1-[2-[1,4-dihydro-4-oxo-5-hydroxy-2-pyridinyl]carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidiny]carbamique, ester phénylméthylque

5 A une suspension de 2,34 g d'ester phénylméthylque d'acide (3S-trans)-(4-méthyl-2-oxo-3-azétidiny]carbamique dans 50 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 1,41 g d'isocyanate de chlorosulfonyle. Après agitation pendant une heure à la température ambiante, il s'est formé une solution claire (solution A).

10 A une suspension de 1,70 g d'hydrazide d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxylique dans 50 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 15 6 g de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide. Après agitation à 50°C pendant une heure, il s'est formé une solution claire (solution B).

Après refroidissement à -10°C, on a ajouté la solution B à la solution A et on a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante. En refroidissant à -15°, on a ajouté 3 g de triéthylamine, puis 150 ml d'eau glacée. Après agitation pendant une heure à 0°, on a lavé la phase organique avec 50 ml d'eau. On a réglé les phases aqueuses combinées à un pH de 2 avec du HCl 1N et on les a extraites 20 trois fois avec 100 ml d'acétate d'éthyle. On a séché les phases organiques combinées et on a évaporé le solvant pour obtenir 3,64 g du composé sous rubrique.

25 B) (3S-trans)-3-amino-N-[2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-4-méthyl-2-oxo-1-azétidine-carboxamide, sel trifluoracétate (1:2)

30 A 3,5 g d'ester phénylméthylque d'acide (3S-trans)-[1-[2-[1,4-dihydro-4-oxo-5-hydroxy-2-pyridinyl]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]

amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidiny] carba-
mique dans 20 ml de thioanisole, on a ajouté 50 ml
d'acide trifluoracétique à la température ambiante,
puis on a agité le mélange réactionnel pendant 13
5 heures. Après addition de 100 ml d'éther, on a obtenu
3,2 g d'un précipité brut. On a ensuite agité ce
précipité pendant une heure dans 50 ml d'un mélange
1:1 d'isopropanol et de chlorure de méthylène pour
obtenir 2,21 g du composé sous rubrique.

10 C) Acide [3S-[3 α (Z),4B]]-2-[] [1-(2-amino-4-
thiazolyl)-2-[] [1-[] [2-[] (1,4-dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-
amino]carbonyl]-4-méthyl-2-oxo-3-azétidiny] amino]-
2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropionique,
15 ester diphénylméthylque

A une solution de 1,8 g d'acide (Z)-2-amino-
 α -[] [2-diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]-
imino]-4-thiazole-acétique et de 1,2 g de triéthylamine
dans 30 ml de diméthylformamide, à -30°, on a ajouté
20 2,1 g de chlorophosphate de diphenyle. Après agita-
tion à -30° pendant 45 minutes, on a ajouté 1,95 g
de (3S-trans)-3-amino-N-[] [2-[] (1,4-dihydro-5-hydroxy-
4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-4-
méthyl-2-oxo-1-azétidine-carboxamide, sel trifluoracé-
25 tate (1:2) dans 10 ml de diméthylformamide, puis 0,8 g
de triéthylamine. Après agitation à -10°C pendant
2 heures et à 0°C pendant une heure, on a éliminé le
diméthylformamide sous vide, puis on a agité le résidu
avec 250 ml d'acétate d'éthyle et 400 ml d'eau glacée.
30 On a réglé la phase aqueuse à un pH de 1,5 avec du
HCl 2N et on l'a extraite deux fois avec des portions
de 200 ml d'acétate d'éthyle. On a séché la phase
organique sur du sulfate de sodium et on l'a évaporée
pour obtenir 1,3 g du composé sous rubrique à l'état
35 brut.

D) Acide $\square 3S-\square 3\alpha(Z), 4B \square \square -2-\square \square \square 1-(2\text{-amino-4-thiazolyl})-2-\square \square 1-\square \square \square \square 2-\square (1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl})\text{carbonyl} \square \text{hydrazino} \square \text{sulfonyl} \square \text{amino} \square \text{carbonyl} \square -4\text{-methyl-2-oxo-3-azétidinyl} \square \text{amino} \square -2\text{-oxoéthylidène} \square \text{amino} \square \text{oxy} \square -2\text{-méthylpropionique, sel disodique}$

A une solution de 1,2 g d'ester diphenyl-méthyllique d'acide $\square 3S-\square 3\alpha(Z), 4B \square \square -2-\square \square \square 1-(2\text{-amino-4-thiazolyl})-2-\square \square 1-\square \square \square \square 2-\square (1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl})\text{carbonyl} \square \text{hydrazino} \square \text{sulfonyl} \square \text{amino} \square \text{carbonyl} \square -4\text{-methyl-2-oxo-3-azétidinyl} \square \text{amino} \square -2\text{-oxoéthylidène} \square \text{amino} \square \text{oxy} \square -2\text{-méthylpropionique}$ dans un mélange de 10 ml de chlorure de méthylène et de 15 ml d'anisole, on a ajouté 30 ml d'acide trifluoracétique à -5°C . Après agitation pendant 30 minutes, on a ajouté 100 ml d'éther pour obtenir 0,8 g d'un précipité. On a mis ce précipité en suspension dans 20 ml d'eau et on a réglé le pH à 6,5 avec du bicarbonate de sodium. On a ensuite soumis la solution claire à une chromatographie sur la résine "XAD-2" avec de l'eau comme éluant pour obtenir 0,28 g du composé sous rubrique à l'état pur.

Exemple 7

Acide $\square 3S(Z) \square -1-\square \square \square 1-(2\text{-amino-4-thiazolyl})-2-\square \square 1-\square \square \square \square 3-\square \square (1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl})\text{carbonyl} \square \text{amino} \square -2\text{-oxo-1-imidazolidinyl} \square \text{sulfonyl} \square \text{amino} \square \text{carbonyl} \square -2\text{-oxo-3-azétidinyl} \square \text{amino} \square -2\text{-oxoéthylidène} \square \text{amino} \square \text{oxy} \square \text{cyclopentane-carboxylique, sel disodique}$

A) Acide $\square 3S(Z) \square -1-\square \square \square 1-(2\text{-amino-4-thiazolyl})-2-\square \square 1-\square \square \square \square 3-\square \square (1,4\text{-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl})\text{carbonyl} \square \text{amino} \square -2\text{-oxo-1-imidazolidinyl} \square \text{sulfonyl} \square \text{amino} \square \text{carbonyl} \square -2\text{-oxo-3-azétidinyl} \square \text{amino} \square -2\text{-oxo-éthylidène} \square \text{amino} \square \text{oxy} \square \text{cyclopentane-carboxylique, ester diphenylméthyllique}$

- A une suspension de 3,9 g (8,3 millimoles) d'acide (Z)-2-amino- α -[1-(diphénylméthoxy)carbonyl]cyclopentyl oxyimino-4-thiazole-acétique dans 100 ml d'acétonitrile sec, on a ajouté 3,5 ml (25 millimoles) de triéthylamine pour former une solution claire. Après refroidissement à -30°C , on a ajouté 1,8 ml (8,3 millimoles) de chlorophosphate de diphényle et on a agité le mélange à -30°C pendant une heure (solution A).
- En même temps, on a mis 4,5 g (8,3 millimoles) de (3S)-3-amino-N-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino-2-oxo-1-imidazolidinyl sulfonyl-2-oxo-1-azétidine-carboxamide, sel trifluoracétate (1:2) en suspension dans 100 ml d'acétate d'éthyle sec. Ensuite, on a ajouté 7,2 ml de bis-(triméthylsilyl)acétamide à la température ambiante pour obtenir une solution claire après 5 minutes. Après agitation pendant une heure, on a refroidi la solution à 0° (solution B).
- Tout en agitant, on a ajouté goutte à goutte la solution B à la solution A à -30° pendant 10 minutes. On a agité le mélange pendant une heure à -10°C et pendant 1,5 heure à 0° . On a évaporé les produits volatils et on a trituré le résidu avec de l'eau.
- Le résidu s'est solidifié et on a recueilli les solides, puis on les a remis en suspension dans l'eau à un pH d'environ 2. Après agitation pendant 30 minutes, on a recueilli le solide et on l'a séché pour obtenir 12 g du composé sous rubrique à l'état brut.
- B) Acide [3S(Z)]-1-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl-2-oxo-3-azétidinyl-amino-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]cyclopentane-carboxylique, sel disodique

On a mis 12 g d'ester diphénylméthylrique d'acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -1- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ cyclopentane-carboxylique brut en suspension dans 20 ml d'anisole et, tout en refroidissant à -10°C, on a ajouté 100 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange à -10°C pendant une heure et on a ajouté 300 ml d'éther à -10° pour obtenir un précipité. Après agitation pendant une heure, on a séparé le précipité par filtration pour obtenir 5,7 g de matière. On a dissous cette matière dans un mélange de 30 ml d'eau et de 60 ml d'acétone et on a réglé le pH de la solution à 5,5 par addition de NaOH 0,1N à 0° tout en agitant. On a évaporé l'acétone sous vide et on a lyophilisé la solution aqueuse pour obtenir 5,7 g d'un résidu solide. On a soumis ce résidu à une chromatographie sur "HP-20" (en éluant avec de l'eau) pour obtenir 1,69 g (27%) du composé sous rubrique à l'état pur.

Spectre de résonance magnétique nucléaire ^1H (DMSO- d_6 + CF_3COOH) : δ = 1,67 (s, 4H) ; 2,07 (2, 4H) ; 3,65 (t, 2H) ; 3,75 (dd, 1H) ; 3,97 (dd, 1H) ; 4,07 (t, 2H) ; 5,07 (dd, 1H) ; 7,00 (s, 1H) ; 7,67 (s, 1H) ; 8,07 (s, 1H) ; parties par million.

Exemple 8

Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ -amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique

A) 2-(azidométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-
4(1H)pyridinone

5 A une suspension de 2 g (6 millimoles) de
2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-
4(1H)-pyridinone dans 20 ml d'acétonitrile, on a
ajouté 3,9 g (60 millimoles) d'azide de sodium et
0,1 g de 18-couronne-6 et on a chauffé le mélange à
reflux pendant 4 heures. On a filtré les sels par
essorage et l'on a évaporé le filtrat sous vide.
10 On a purifié le résidu par chromatographie en colonne
sur du gel de silice (acétate d'éthyle/méthanol, 8:2)
pour obtenir 1,86 g du composé sous rubrique d'un
point de fusion de 120°C.

15 B) 2-(aminométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-
4(1H)-pyridinone

On a dissous 1 g (2,89 millimoles) de 2-
(azidométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-
4(1H)-pyridinone dans 50 ml de méthanol et on a ajouté
0,10 g d'oxyde platinique. On a fait barboter de
20 l'hydrogène à travers le mélange pendant 30 minutes
et on a filtré le catalyseur par essorage sur "Hyflo".
On a évaporé le filtrat sous vide et on a trituré le
résidu huileux avec de l'éther pour obtenir le composé
sous rubrique à l'état cristallin (0,89 g) ayant un
25 point de fusion de 207°C.

C) 2-[[[(2-chloréthyl)amino]carbonyl]amino]-
méthyl]-5-(phénylméthoxy)-2-(phénylméthyl)-4(1H)-
pyridinone

30 A une suspension de 48 g (0,15 mole) de
2-(aminométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-
4(1H)-pyridinone dans 1,5 l d'acétate d'éthyle, on
a ajouté 12,8 ml (0,15 mole) d'isocyanate de 2-chloré-
thyle. On a agité le mélange pendant une nuit à la
température ambiante, on a filtré le produit par esso-
35 rage, on l'a lavé avec de l'acétate d'éthyle et on

l'a séché sous vide pour obtenir 59,6 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 130°C.

D) 2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone

5 On a ajouté goutte à goutte une solution de 7,29 g (0,13 mole) d'hydroxyde de potassium dans 500 ml d'éthanol à un mélange de 60,8 g (0,13 mole) de 2-[[(2-chloréthyl)amino] carbonyl] amino]-méthyl]-5-(phénylméthoxy)-2-(phénylméthyl)-4(1H)-
10 pyridinone et de 1,3 l d'éthanol. On a chauffé le mélange réactionnel à reflux pendant 3 heures et on a évaporé le solvant sous vide. On a purifié le résidu par chromatographie en colonne sur du gel de silice en utilisant un mélange 7:3 d'acétate d'éthyle
15 et de méthanol comme éluant pour obtenir 23,1 g d'un produit que l'on a purifié davantage par recristallisation dans de l'acétonitrile pour obtenir 17 g du composé sous rubrique ayant un point de fusion de 190°C (décomposition).

20 E) 5-hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-4(1H)-pyridinone, sel p-toluène-sulfonate

A une solution de 4,98 g (12,8 millimoles) de 2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone dans 90
25 ml de diméthylformamide, on a ajouté 4,86 g (25,6 millimoles) d'acide p-toluène-sulfonique à une molécule d'eau et 1 g de charbon palladié, puis on a fait barboter de l'hydrogène à travers le mélange pendant 30 minutes. On a filtré le catalyseur par essorage
30 et on a évaporé le filtrat sous vide. On a trituré le résidu avec du dichlorométhane et de l'éther et on a filtré le produit par essorage pour obtenir 4,12 g du composé sous rubrique ayant un point de fusion de 195°C.

F) 5-hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-4(1H)pyridinone

On a dissous 4 g (10,5 millimoles) de 5-hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-4(1H)-pyridinone, sel p-toluène-sulfonate, dans 50 ml d'eau et on a réglé le pH à 6,5 par addition d'hydroxyde de sodium 2N. On a filtré le précipité par essorage, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché sous vide pour obtenir 1,5 g du composé sous rubrique ayant un point de fusion de 280°C (décomposition).

G) Acide (S)-[1-[[[[3-[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique, ester phénylméthylrique

On a mis 1,10 g (5 millimoles) de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone en suspension dans 20 ml d'acétate d'éthyle sec et on a ajouté 0,44 ml (5 millimoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle. On a agité le mélange à la température ambiante pendant une heure (solution a).

A une suspension de 1,04 g (5 millimoles) de 5-hydroxy-2-[(2-oxo-1-imidazolidinyl)méthyl]-4(1H)-pyridinone dans 10 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 3,70 ml (20 millimoles) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)-trifluoracétamide et on a chauffé le mélange à 60°C. On a évaporé la solution claire obtenue sous vide à 60°C et on a dissous le résidu dans 10 ml d'acétate d'éthyle sec (solution b).

On a ajouté la solution (b) à la solution (a) et on a agité le mélange réactionnel pendant une nuit à la température ambiante. On a éliminé le solvant sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther pour obtenir 2,91 g du composé sous rubrique ayant un point de fusion de 180°C (décomposition).

H) (S)-3-amino-N- $\square\square$ 3- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ -2-oxo-1-azétidine-carboxamide, sel trifluoracétate

5 On a ajouté 0,50 g (0,93 millimole) d'ester phénylméthylque d'acide (S)- $\square$ 1- $\square\square\square$ 3- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ -amino $\square$ -carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -carbamique, à un mélange de 0,5 ml de
10 thioanisole et de 2 ml d'acide trifluoracétique. On a agité la solution pendant une nuit à la température ambiante et on l'a évaporée sous vide. On a trituré le résidu avec de l'éther, on l'a filtré par essorage et on l'a séché sous vide pour obtenir 0,49 g du
15 composé sous rubrique ayant un point de fusion de 155°C.

I) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square\square\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square\square$ 1- $\square\square\square$ 3- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ -
20 amino $\square$ -carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ -amino $\square$ -oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, ester diphénylméthylque

A une suspension de 0,41 g (0,93 millimoles) d'acide (Z)-2-amino- α - $\square\square$ 2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy $\square$ -imino $\square$ -4-thiazole-acétique
25 dans 20 ml d'acétonitrile sec, on a ajouté 0,39 ml (2,8 millimoles) de triéthylamine. On a refroidi le mélange à -30°C et on a ajouté goutte à goutte 0,19 ml (0,93 millimole) de chlorophosphate de diphé-
30 nyle. On a agité le mélange réactionnel pendant une heure à -30°C (solution a).

On a mis 0,48 g (0,93 millimole) du sel trifluoracétate de (S)-3-amino-N- $\square\square$ 3- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\square$ -2-oxo-1-imidazo-
35 lidinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ -2-oxo-1-azétidine-carboxamide

en suspension dans 20 ml d'acétonitrile sec et on a ajouté 0,78 ml (3,2 millimoles) de bis-triméthylsilylacétamide. On a agité la suspension pendant 30 minutes à la température ambiante, puis on l'a ajoutée à la solution (a).

On a agité le mélange réactionnel pendant une heure à -10°C , puis pendant 1,5 heure à 0°C . On a évaporé la solution claire obtenue sous vide et on a ajouté 50 ml d'eau au résidu huileux. On a réglé le mélange à un pH de 2 par addition d'acide chlorhydrique 2N et le sel disodique de l'acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque}$ a cristallisé hors de la solution. On a filtré le produit par essorage, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché sous vide pour obtenir 0,7 g du composé sous rubrique.

J) Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque}$, sel disodique

On a mis 0,7 g (0,85 millimole) de l'ester diphénylméthylrique d'acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque}$ en suspension dans 1,4 ml d'anisole et on a refroidi à -10°C . On a ajouté de l'acide trifluoracétique et on a agité la solution pendant une heure à -10°C . On a ajouté 100 ml d'éther et on

a filtré le précipité par essorage, on l'a lavé avec de l'éther et on l'a séché sous vide.

On a dissous le sel d'acide trifluoracétique dans un mélange de méthanol et d'eau et on a réglé le pH à 6,5 par addition d'hydroxyde de sodium 2N. On a éliminé le méthanol sous vide et on a lyophilisé la solution aqueuse pour obtenir 0,5 g du composé sous rubrique. On a purifié ce dernier par MPLC ; point de fusion : 250°C (décomposition).

10

Exemple 9

Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque$, sel disodique

15

A) 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone, chlorhydrate

20

On a refroidi, à 0°C, une suspension de 3,21 g (10 millimoles) de 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone dans 20 ml de chloroforme et on a ajouté goutte à goutte 4,65 ml (64 millimoles) de chlorure de thionyle. On a agité le mélange pendant 10 minutes à 0°C, puis on l'a chauffé à reflux pendant une heure. On a évaporé le solvant sous vide, on a lavé le résidu avec de l'éther de pétrole et on l'a séché sous vide pour obtenir 3,66 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 85°C (décomposition).

25

B) 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone

30

On a dissous 3,5 g (9,3 millimoles) de chlorhydrate de 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone dans un mélange d'eau et d'acétate d'éthyle et on a séparé les couches. On

35

a lavé deux fois la phase organique avec de l'eau, on l'a séchée sur du sulfate de magnésium et on l'a évaporée sous vide. On a trituré le résidu avec de l'éther de pétrole, on l'a filtré par essorage et on
 5 l'a séché sous vide pour obtenir 2,27 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 115-120°C (décomposition).

C) N-(triphénylméthyl)pipérazine-2,3-dione

Pendant une heure, on a chauffé à reflux
 10 un mélange de 11,4 g (100 millimoles) de 2,3-pipérazine-dione, de 55,7 g (270 millimoles) de bis-triméthylsilylacétamide et de 150 ml d'acétonitrile. Pendant 30 minutes, on a ajouté goutte à goutte 22,2 g (80 millimoles) de chlorure de triphénylméthyle et on a
 15 à nouveau chauffé le mélange à reflux pendant 2 heures. Après agitation pendant une nuit à la température ambiante, on a ajouté 21,6 ml d'eau à la solution claire. On a séparé le précipité obtenu (3,13 g) par filtration et on a concentré le filtrat sous
 20 vide. On a trituré le résidu avec de l'eau et on l'a séché pour obtenir 25,5 g du composé sous rubrique à l'état brut que l'on a cristallisé dans de l'éthanol. Rendement en produit pur : 12,19 g, point de fusion : 230-235°C.

25 D) 1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl-4-(triphénylméthyl)-2,3-pipérazine-dione

A une solution de 4,19 g (11,77 millimoles) de N-(triphénylméthyl)pipérazine-2,3-dione dans 95
 30 ml de diméthylformamide sec, on a ajouté 0,35 g (11,77 millimoles) d'hydruure de sodium (80% d'huile). Lorsque le dégagement d'hydrogène a cessé, on a ajouté une solution de 4 g (11,77 millimoles) de 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-
 35 pyridinone dans 25 ml de diméthylformamide sec à la sus-

pension épaisse qui s'est ensuite transformée en une solution claire. Après agitation pendant une heure à la température ambiante, la précipitation a commencé. Après 2 heures, on a séparé les cristaux par filtration, on les a lavés et on les a séchés sous vide pour obtenir 5,13 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 165-168°C.

E) 1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-2,3-pipérazine-dione

A une solution de 8,77 g (13,23 millimoles) de 1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-4-(triphénylméthyl)-2,3-pipérazine-dione dans 65 ml de dichlorométhane, à la température ambiante, on a ajouté goutte à goutte 65 ml d'acide formique. Après agitation pendant 3 jours, on a séparé les produits volatils par distillation sous vide et on a trituré deux fois le résidu avec de l'éther pour obtenir 5,24 g de 1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-2,3-pipérazine-dione d'un point de fusion de 260-265°C.

F) Acide (S)-1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]carbamique, ester phénylméthyllique

A une solution de 0,44 g (2 millimoles) de (S)-3-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 25 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté 0,28 g (2 millimoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle et on a agité la solution pendant 30 minutes à la température ambiante. On y a ajouté 12 ml de dichlorométhane, 0,61 g (6 millimoles) de triéthylamine et un mélange pré-agité (3 heures) de 0,83 g (2 millimoles) de 1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl]méthyl]-2,3-pipérazine-

dione et de 1,59 g (8 millimoles) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide dans 25 ml d'acétate d'éthyle sec. Après agitation pendant 3 jours à la température ambiante, on a ajouté de l'eau glacée et on a réglé le pH à 1 avec de l'acide chlorhydrique. On a séparé le résidu insoluble par filtration et on l'a séché sous vide pour obtenir 1,15 g du composé sous rubrique d'une pureté de 72%.

G) (S)-3-amino-N- $\square\square$ 4- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\sqsupset$ -2,3-dioxo-1-pipérazinyl $\sqsupset$ -sulfonyl $\sqsupset$ -2-oxo-1-azétidine-carboxamide, sel d'acide 4-méthylbenzène-sulfonique

A une solution de 0,98 g (1,32 millimole) d'ester phénylméthylque d'acide (S)- $\square$ 1- $\square\square\square\square$ 4- $\square\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl $\sqsupset$ méthyl $\sqsupset$ -2,3-dioxo-1-pipérazinyl $\sqsupset$ -sulfonyl $\sqsupset$ amino $\sqsupset$ carbonyl $\sqsupset$ -2-oxo-3-azétidinyl $\sqsupset$ carbamique dans 20 ml de diméthylformamide, on a ajouté 0,5 g (2,64 millimoles) d'acide p-toluène-sulfonique et 0,5 g de charbon palladié (10%). Pendant une heure, on a fait barboter de l'hydrogène à travers le mélange. On a séparé le catalyseur par filtration, on a séparé le solvant par distillation sous vide et on a trituré le résidu avec du dichlorométhane pour obtenir, après séchage, 0,82 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 160-185°C (décomposition).

H) Acide $\square$ 3S(Z) $\sqsupset$ -2- $\square\square\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square\square$ 1- $\square\square\square\square$ 4- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\sqsupset$ -2,3-dioxo-1-pipérazinyl $\sqsupset$ sulfonyl $\sqsupset$ -amino $\sqsupset$ carbonyl $\sqsupset$ -2-oxo-3-azétidinyl $\sqsupset$ amino $\sqsupset$ -2-oxo-éthylidène $\sqsupset$ amino $\sqsupset$ oxy $\sqsupset$ -2-méthylpropanoïque, ester diphénylméthylque

A 30°C, à une solution de 0,57 g (1,3 millimole) d'acide (Z)-2-amino- α - $\square\square$ 2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy $\sqsupset$ imino $\sqsupset$ -4-thiazole-acétique

dans 30 ml de diméthylformamide, on a ajouté 0,39 g (3,9 millimoles) de triéthylamine et 0,31 g (1,3 millimole) de chlorophosphate de triphényle. Après agitation pendant une heure, on a ajouté 0,39 g (3,9 millimoles) de triéthylamine et 0,98 g (1,3 millimole) du sel d'acide 4-méthylbenzène-sulfonique du (S)-3-amino-N- $\square\square$ 4- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\square$ -2,3-dioxo-1-pipérazinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ -2-oxo-1-azétidine-carboxamide. On a agité le mélange pendant deux heures à -10°C et pendant 1,5 heure à 0°C. On a ajouté de l'eau et de l'acétate d'éthyle et on a porté le pH à 1 avec de l'acide chlorhydrique 3N. On a séparé le précipité par filtration, on l'a lavé avec de l'acétate d'éthyle et on l'a séché sous vide pour obtenir 0,86 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 130-190°C (décomposition).

I) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square\square$ 1- $\square\square\square$ 4- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\square$ -2,3-dioxo-1-pipérazinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ -amino $\square$ -carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ -amino $\square$ -oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique

A -10°C, à une suspension de 0,8 g (0,94 millimole) d'ester diphénylméthylque d'acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square\square$ 1- $\square\square\square$ 4- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl $\square$ -2,3-dioxo-1-pipérazinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ -amino $\square$ -carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ -amino $\square$ -oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque dans 1,4 ml d'anisole, on a ajouté 7 ml d'acide trifluoracétique. Après agitation pendant une heure, on a ajouté 30 ml d'éther, on a séparé le précipité obtenu par filtration et on l'a séché sous vide. On a mis ce sel d'acide trifluoracétique en suspension dans l'eau et

5

Exemple 10

15

20

25

30

35

et d'éther de pétrole comme éluant pour obtenir 35,5 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 116,7°C.

B) 4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridine-méthanol

5 A une suspension de 95 mg (25 millimoles) d'hydruure de lithium-aluminium dans 10 ml d'éther et 10 ml de tétrahydrofuranne, on a ajouté 1,06 g (25 millimoles) d'ester phénylméthylque d'acide 4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique en 10 trois portions à 0°C. Après agitation pendant 20 minutes à 0°C, on a ajouté 0,2 ml d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 0,2 ml d'une solution d'hydroxyde de potassium à 10% et une quantité supplémentaire de solution saturée de bicarbonate de 15 sodium jusqu'à ce que le précipité inorganique flocule. On a décanté la phase organique claire et on l'a évaporée sous vide pour obtenir une huile qui s'est cristallisée lentement. Rendement : 0,6 g ; point de fusion : 96,6°C.

20 C) 4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxaldéhyde

A une solution de 0,54 g (1,7 millimole) de 4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridine-méthanol dans 15 ml d'acétone, on a ajouté 1,5 mg (17 millimoles) de dioxyde de manganèse et on a agité le mélange 25 pendant une nuit à la température ambiante. On a ensuite filtré le mélange dans une colonne de gel de silice (70-250 mailles) et on a élué l'aldéhyde avec de l'acétone. En évaporant l'éluant et en triturant le résidu avec de l'éther de pétrole, on a 30 obtenu 0,3 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 104,3°C.

D) 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxaldéhyde

35 A une solution de 1,9 g (6 millimoles) de 4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxaldéhyde

dans 25 ml de diméthylformamide sec, on a ajouté 0,2 g d'un catalyseur de charbon palladié et l'on a fait barboter de l'hydrogène à travers le mélange pendant 3 heures. On a éliminé le catalyseur par filtration, on a séparé le solvant par distillation sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther pour obtenir 0,64 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 174-177°C (décomposition).

E) Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthylène]-amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl-amino-carbonyl-2-oxo-3-azétidinyl-amino]-2-oxo-éthylidène-amino-oxy-2-méthylpropanoïque}$, sel disodique

A une solution de 0,64 g (1,1 millimole) du sel monosodique d'acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(3-amino-2-oxo-1-imidazolidinyl)sulfonyl-amino]-carbonyl-2-oxo-3-azétidinyl-amino]-1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-oxoéthylidène-amino-oxy-2-propanoïque}$ dans 15 ml de diméthylformamide sec, on a ajouté 0,18 g (1,3 millimole) de 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxaldéhyde et, après agitation pendant 4,5 heures, on a ajouté une quantité supplémentaire de 0,02 g (0,14 millimole) de 4. Après agitation pendant une nuit à la température ambiante, on a évaporé le solvant sous vide, on a repris le résidu dans 30 ml d'eau, on l'a filtré et on a lyophilisé la solution. On a dissous 0,82 g de matière brute dans 5 ml d'eau et on l'a soumise à une chromatographie sur une résine macroréticulaire d'un copolymère de styrène/divinylbenzène avec de l'eau comme éluant pour obtenir 0,22 g d'un produit pur d'un point de fusion de 248°C (décomposition).

Exemple 11

Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-}$
 $\text{[1-[4-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-}$
 $\text{2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazi-}$
 $\text{nyl]sulfonylamino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-}$
 $\text{amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropa-}$
 $\text{noïque, sel disodique}$

A) Acide 4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxy-
 lique

10 A une solution de 11,8 g (28 millimoles)
 d'ester phénylméthylque d'acide 4,5-bis-(phényl-
 méthoxy)-2-pyridine-carboxylique dans 115 ml de
 tétrahydrofuranne, on a ajouté 16 ml d'eau et 35 ml
 d'hydroxyde de potassium 1N. Après agitation pen-
 15 dant une nuit à la température ambiante, on a ajouté
 115 ml d'eau et on a réglé le pH à 2,5 avec de l'acide
 chlorhydrique 1N. On a séparé l'acide par filtration,
 on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché sous vide
 pour obtenir 8,6 g du composé sous rubrique d'un
 20 point de fusion de 203,6°C.

B) N-(2,3-dioxo-1-pipérazinyl)-4,5-bis-(phényl-
 méthoxy)-2-pyridine-carboxamide

A une suspension de 7,1 g (21,17 millimoles)
 d'acide 4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxy-
 25 lique, de 0,29 g (2,12 millimoles) d'hydroxybenzo-
 triazole et de 2,73 g (21,17 millimoles) de N-amino-
 pipérazine-2,3-dione dans 140 ml de diméthylformamide
 sec, après agitation pendant 15 minutes, on a ajouté
 4,80 g (23,3 millimoles) de dicyclohexylcarbodiimide.
 30 Après agitation pendant 21 heures à la température
 ambiante, par filtration, on a séparé la dicyclohexyl-
 urée (4 g) et on a évaporé le solvant sous vide.

On a trituré le résidu solide pendant 40
 minutes avec 240 ml de tétrahydrofuranne, on l'a
 35 filtré, on l'a lavé avec du tétrahydrofuranne et on

l'a séché sous vide pour obtenir 7,76 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 231,1°C.

C) Acide (S)-[1-[4-[4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl [sulfonyle]amino [carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl [carbamique, ester phénylméthylque]

A une suspension de 2,02 g (9,18 millimoles) de (S)-3-[4-(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azétidinone dans 130 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 1,43 g (10 millimoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle et, après agitation pendant une heure, on a ajouté, à 0°C, 2,79 g (27,54 millimoles) de triéthylamine. A ce mélange, on a ajouté une solution pré-agitée (1,5 heure) de 4,10 g (9,18 millimoles) de N-(2,3-dioxo-1-pipérazinyl)-4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxamide et de 5,4 g (27,54 millimoles) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide dans 150 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation pendant une nuit à la température ambiante, on a ajouté 220 ml d'eau glacée et on a réglé le pH à 2 (à partir de 10,3) avec de l'acide chlorhydrique 3N. Lorsqu'on a traité la phase organique séparée avec de la saumure, le composé sous rubrique a précipité, puis on l'a filtré, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché sous vide pour obtenir 5,35 g. Lorsqu'on a trituré 2,5 g de cette matière pendant une heure avec un mélange de 25 ml d'eau et de 37,5 ml d'acétone à un pH de 6,3, on a obtenu 2,12 g du composé sous rubrique.

D) (S)-N-[4-[4-(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide

A une solution de 1,54 g (2 millimoles) d'ester phénylméthylque d'acide (S)-[1-[4-[4,5-bis-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]-sulfonyle]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl] carbamique dans 30

ml de diméthylformamide, on a ajouté 0,77 g de charbon palladié et on a soumis le mélange à une hydrogénolyse pendant 45 minutes. On a éliminé le catalyseur par filtration sur "Hyflo" et on a utilisé la solution
 5 obtenue pour l'étape suivante sans isolation du composé sous rubrique.

E) Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, ester diphénylméthylique}$
 10

A une solution de 0,88 g (2 millimoles) d'acide (Z)-2-amino- α - $\text{[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazole-acétique}$ dans 20 ml
 15 de diméthylformamide, on a ajouté 0,60 g (6 millimoles) de triéthylamine et, à -30°C et sous une atmosphère d'azote, on a ajouté 0,54 g (2 millimoles) de chloro-phosphate de triphényle. Après agitation pendant une
 20 heure à -30°C, on a ajouté goutte à goutte 0,20 g (2 millimoles) de triéthylamine et la solution de (S)-N- $\text{[4-[3-amino-2-oxo-1-azétidinyl]carbonyl]-amino]sulfonyl]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide}$ dans le
 25 diméthylformamide. On a agité le mélange pendant 2 heures à -10°C et pendant 17 heures à 0°C. On a séparé le solvant par distillation sous vide et on a partagé le résidu entre 40 ml d'acétate d'éthyle et 20 ml
 30 d'eau glacée. Lorsqu'on a réglé le pH à 1,5 avec de l'acide chlorhydrique dilué, il s'est séparé une huile que l'on a séparée du solvant et que l'on a séchée sous vide pour obtenir 1,35 g du composé sous rubrique.

F) Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[4-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-2-amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque}$, sel disodique

A un mélange de 2,6 ml d'anisole et de 13 ml d'acide trifluoracétique, à -10°C , on a ajouté 1,3 g (1,48 millimole) d'ester diphénylméthylrique

10 d'acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[4-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2,3-dioxo-1-pipérazinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque}$ et

15 on a agité le mélange pendant 2 heures à 0°C . On a séparé les produits volatils par distillation sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther pour obtenir 1,06 g du sel d'acide trifluoracétique après séchage. On a mis ce sel d'acide trifluoracétique

20 en suspension dans 20 ml d'eau et on a réglé le pH à 6,5 avec de l'hydroxyde de sodium 1N. La solution lyophilisée a donné 1,10 g d'un produit brut que l'on a chromatographié sur un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène dans des conditions de MPLC

25 avec de l'eau comme éluant. Rendement : 0,48 g. On a à nouveau soumis cette matière à une chromatographie deux fois avec d'autres échantillons préparés de la même manière. La deuxième chromatographie en

30 colonne a été effectuée sur un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène et la troisième, sur "Organogen", chaque fois avec de l'eau comme éluant. Rendement final : 0,10 g ; point de fusion : supérieur à 300°C .

Exemple 12

$\text{[3S(Z)]-3-[(2-amino-4-thiazolyl)-(2-fluoréthoxy)-}$
 $\text{imino]acétyl]amino]-N-[(3-[(1,4-dihydro-5-}$
 $\text{hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-}$
 5 $\text{imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidine-carboxa-}$
 $\text{mide, sel d'éthyl-diisopropylamine}$

A une solution de 0,33 g (1,4 millimole)
 d'acide (Z)-2-amino- α -[(2-fluoréthoxy)imino]-4-
 thiazole-acétique dans 5 ml de diméthylformamide sec,
 10 on a ajouté 0,19 g (1,4 millimole) de N-hydroxybenzo-
 triazole et 0,18 g (1,4 millimole) de N-éthyl-diiso-
 propylamine. A 0°C, on a ajouté 0,29 g (1,4 milli-
 mole) de dicyclohexylcarbodiimide et on a agité le
 mélange pendant une heure. On a ajouté une solution
 15 de 0,87 g (1,6 millimole ; voir exemple 1G) du sel
 trifluoracétate (1:2) de (3S)-3-amino-N-[(3-[(1,4-
 dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-
 amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-
 azétidine-carboxamide et de 0,41 g (3,2 millimoles)
 20 de N-éthyl-diisopropylamine dans 3 ml de diméthylfor-
 mamide sec et, après agitation pendant 2 heures à
 0°C, on a agité le mélange pendant 16 heures supplé-
 mentaires à la température ambiante. On a séparé la
 dicyclohexylurée par filtration et on a séparé le
 25 solvant par distillation sous vide. On a trituré
 l'huile résiduelle avec de l'eau jusqu'au terme de
 la cristallisation. On a recueilli le solide (0,82 g)
 par filtration, on a porté le filtrat à un pH de 6,1
 et on l'a lyophilisé. On a mis le solide en suspen-
 30 sion dans 40 ml d'eau et on a porté le pH à 6 avec
 de l'hydroxyde de sodium 0,25N. Par filtration, on
 a séparé la matière non dissoute et on a lyophilisé
 le filtrat. On a combiné deux portions de la matière
 lyophilisée (environ 0,6 g) et on les a soumises à
 35 une chromatographie sur un copolymère macroréticulaire

de styrène/divinylbenzène avec de l'eau et un mélange 95:5 d'eau et d'acétonitrile comme éluant. Après lyophilisation, les fractions appropriées ont donné 0,22 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 163-165°C.

Exemple 13

Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 2-(carboxyméthyl)-2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ -amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel trisodique

A) Chlorure de N,O-dibenzyl-coménamyle, chlorhydrate

Dans une suspension de 16,77 g (50 milli-moles) d'acide N,O-dibenzyl-coménamique dans 360 ml de dichlorométhane sec, on a ajouté 11,45 g (55 milli-moles) de pentachlorure de phosphore par portions à 0-5°C. On a poursuivi l'agitation pendant une heure à la température ambiante et on a recueilli le précipité par essorage, on l'a lavé avec 20 ml de dichlorométhane sec et on l'a séché sous vide pour obtenir 15,02 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 126-127°C (décomposition).

B) Acide $\square$ 2- $\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ -acétique, ester 1,1-diméthyléthylque

Dans une solution agitée de 6,65 g (0,040 mole) de N- $\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ hydrazine dans 40 ml de diméthylformamide, on a versé goutte à goutte une solution de 8,58 g (0,044 mole) de bromacétate de t-butyle dans 20 ml de diméthylformamide, puis une solution de 8,2 ml (0,048 mole) de N-N-diisopropyl-éthylamine dans 8 ml de diméthylformamide. Après avoir agité le mélange à la température ambiante pendant 1 jour, on a séparé le solvant par distillation sous vide et on a repris le résidu dans de l'éther et de

l'eau. On a lavé trois fois la couche organique avec de l'eau, on l'a séchée (sulfate de magnésium) et on l'a évaporée sous vide pour obtenir une huile (10,6 g) que l'on a purifiée par chromatographie en colonne sur du gel de silice en éluant avec un mélange 1:1 d'acétate d'éthyle et de toluène. On a évaporé les fractions appropriées sous vide et on a agité le résidu avec de l'éther de pétrole pour obtenir 6 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 61-62°C.

C) Acide $\left[1-\left[1,4\text{-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl}\right]\text{carbonyl}\right]-2-\left[(\text{phénylméthoxy})\text{carbonyl}\right]-\text{hydrazino}\right]\text{acétique, ester 1,1-diméthyléthylrique}$

On a ajouté 15,6 ml (80 millimoles) de N-méthyl-N-triméthyl-silyltrifluoracétamide à une solution de 11,2 g (40 millimoles) d'ester 1,1-diméthyléthylrique d'acide $\left[2-\left[(\text{phénylméthoxy})\text{carbonyl}\right]-\text{hydrazino}\right]\text{acétique}$ dans 60 ml d'acétonitrile sec. Après agitation pendant 30 minutes à la température ambiante, on a évaporé la solution claire sous vide et on a dissous le résidu dans 45 ml de dichlorométhane sec. On a versé goutte à goutte cette solution dans une suspension de 15,61 g de chlorure de N,O-dibenzyl-coménamyle (chlorhydrate) dans 60 ml de dichlorométhane sec à la température ambiante. Après agitation pendant une nuit, on a évaporé le mélange réactionnel sous vide pour obtenir un résidu que l'on a agité avec 10 ml de méthanol, que l'on a à nouveau évaporé sous vide, puis que l'on a soumis à une chromatographie sur du gel de silice en éluant avec de l'acétate d'éthyle et un mélange 10:1 d'acétate d'éthyle et de méthanol. Après évaporation sous vide, les fractions appropriées ont donné une mousse solide qui est devenue cristalline par agitation avec de l'éther. Rendement : 12,7 g ; point de fusion :

177-178°C (décomposition).

D) Acide $\text{[1-[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]acétique}$, ester 1,1-diméthyléthylrique

5 On a hydrogéné une suspension de 7,17 g (12 millimoles) d'ester 1,1-diméthyléthylrique d'acide $\text{[1-[1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]-2-[2-(phénylméthoxy)carbonyl]hydrazino]acétique}$ dans 400 ml de méthanol en présence
10 de 1,6 g de charbon palladié (10%) pendant 40 minutes. Par filtration, on a séparé le catalyseur et le produit précipité et on les a lavés convenablement avec 300 ml de diméthylformamide sec pour dissoudre le produit précipité. Des filtrats combinés, on a éliminé les
15 solvants sous vide pour obtenir un résidu qui a cristallisé par agitation avec de l'éther (1,68 g ; point de fusion : 221°C, décomposition). Par recristallisation dans du méthanol, on a obtenu le composé à l'état pur. Rendement : 1,26 g ; point de fusion :
20 225°C ; frittage : 229°C (décomposition).

E) Acide (3S)- $\text{[1-[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-2-[2-[2-oxo-3-[2-(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-1-azétidinyl]carbonyl]-amino]sulfonyl]hydrazino]acétique}$, ester 1,1-diméthyléthylrique

On a ajouté 9 ml (46,2 millimoles) de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoracétamide à une suspension de 3,2 g (11 millimoles) d'ester 1,1-diméthyléthylrique d'acide $\text{[1-[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]acétique}$ dans 120
30 ml d'acétate d'éthyle sec. A la température ambiante, on a poursuivi l'agitation pendant une heure pour obtenir une solution claire (solution A).

A une suspension de 2,42 g (11 millimoles)
35 de (S)-3- $\text{[2-(phénylméthoxy)carbonyl]amino]-2-azéti-}$

- 5 dinone dans 80 ml d'acétate d'éthyle sec, tout en
 agitant, on a ajouté 0,99 ml (11 millimoles) d'iso-
 cyanate de chlorosulfonyle. On a agité le mélange
 pendant une heure à la température ambiante, puis
 on l'a refroidi à 0°C. On a versé goutte à goutte
 la solution A à 0°C et on a poursuivi l'agitation
 pendant une nuit à la température ambiante. Après
 addition de 4 ml de triéthylamine, on a évaporé le
 mélange sous vide. On a dissous le résidu dans 10
 10 ml d'un mélange 4:1 de méthanol et d'eau. On a versé
 goutte à goutte cette solution dans un mélange de 30 ml de méthanol/
 eau dont on a maintenu le pH à 2 pour obtenir un
 résidu (10,25 g) qui est devenu cristallin par agita-
 tion avec quelques millilitres d'eau et de méthanol.
 15 On a purifié le précipité par lavages successifs
 (avec agitation) avec un mélange 4:1 d'isopropanol
 et d'eau, du méthanol, un mélange 1:1 de méthanol et
 d'éther et de l'éther. Rendement après séchage sous
vide : 2,39 g.
- 20 F) (S)-3-amino-1-C1=CC=C(C=C1)C(=O)N-2-(carboxyméthyl)-2-C1=CC=C(C=C1)C(=O)N (1,4-
 dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl C1=CC=C(C=C1)C(=O)N hydrazino C1=CC=C(C=C1)C(=O)N sulfonyl C1=CC=C(C=C1)C(=O)N amino C1=CC=C(C=C1)C(=O)N carbonyl C1=CC=C(C=C1)C(=O)N -2-azétidinone, sel
 trifluoracétate
-
- 25 A 0°C, on a ajouté 2,39 g (3,9 millimoles)
 d'ester 1,1-diméthyléthylque d'acide (3S)-C1=CC=C(C=C1)C(=O)N 1-C1=CC=C(C=C1)C(=O)N (1,4-
 dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl C1=CC=C(C=C1)C(=O)N -2-
C1=CC=C(C=C1)C(=O)N 2-oxo-3-C1=CC=C(C=C1)C(=O)N (phényméthoxy)carbonyl C1=CC=C(C=C1)C(=O)N amino C1=CC=C(C=C1)C(=O)N
 1-azétidinyl C1=CC=C(C=C1)C(=O)N carbonyl C1=CC=C(C=C1)C(=O)N amino C1=CC=C(C=C1)C(=O)N sulfonyl C1=CC=C(C=C1)C(=O)N hydrazino C1=CC=C(C=C1)C(=O)N-
 30 acétique à un mélange de 7 ml d'acide trifluoracétique
 et de 1,66 ml de thioanisole. Après agitation pendant
 une nuit à la température ambiante, on a évaporé la
 solution sous vide. On a lavé successivement le résidu
 (avec agitation) avec de l'acétate d'éthyle, un mélange
 1:1 d'acétate d'éthyle et d'éther de pétrole, de l'éther
 35 de pétrole et du dichlorométhane, puis on l'a séché

sous vide. On a utilisé ce sel brut lors de l'étape suivante sans aucune purification complémentaire.

Rendement : 2,15 g.

5 G) Acide $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_{10}\text{O}_{10}\text{S}_2$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-(1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonylhydrazino)sulfonylamino carbonyl-2-oxo-3-azétidinylamino-2-oxo-éthylidèneaminooxy-2-méthylpropanoïque, ester diphénylméthylque

10 On a versé goutte à goutte 0,70 ml (3,24 millimoles) de chlorophosphate de diphényle dans un mélange refroidi à -30°C et constitué de 1,42 g (3,24 millimoles) d'acide (Z)-2-amino- α -(2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxyimino)-4-thiazole-acétique et de 1,81 ml (12,96 millimoles) de triéthylamine dans 30 ml d'acétonitrile sec (solution A).

20 On a ajouté 3,27 ml (12,96 millimoles) de bis-triméthylsilylacétamide à une suspension de 2,13 g (3,3 millimoles) du sel trifluoracétate de (S)-3-amino-1-(1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonylhydrazino)sulfonylamino carbonyl-2-azétidinone brut dans 30 ml d'acétate d'éthyle sec à la température ambiante.

25 Après agitation pendant une heure, on a refroidi la solution claire et on l'a versée goutte à goutte dans la solution A à -30°C . On a agité le mélange pendant une heure à -10°C , puis pendant une période supplémentaire de 1,5 heure à 0°C et ensuite, on l'a évaporé

30 sous vide. On a agité le résidu avec quelques millilitres d'eau dont on a réglé le pH à 2 par addition d'acide chlorhydrique dilué. On a séparé le précipité par filtration, on l'a lavé avec de l'eau, on l'a redissous dans un mélange d'eau et d'acétone à un pH de 5,5-6 (addition d'hydroxyde de sodium dilué) et on

35

l'a purifié par MPLC sur un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène en éluant avec un gradient d'eau/méthanol (0-100%). Par lyophilisation des fractions appropriées, on a obtenu 270 mg des produits purifiés. On a acidifié une suspension de ce sel dans quelques millilitres d'eau froide, avec de l'acide chlorhydrique dilué à un pH de 2 pour précipiter l'acide libre que l'on a recueilli par essorage et que l'on a séché sous vide pour obtenir 0,19 g ; point de fusion : supérieur à 180°C (décomposition).
 H) Acide $\square$ 3S (Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 2-(carboxyméthyl)-2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel d'acide trifluoracétique

On a ajouté lentement 0,17 g (0,2 millimole) d'ester diphénylméthylrique d'acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 2-(carboxyméthyl)-2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque à une solution agitée, refroidie à -10°C et constituée de 0,62 ml (8 millimoles) d'acide trifluoracétique et de 0,087 ml (0,8 millimole) de thioanisole. On a poursuivi l'agitation pendant 15 minutes à 0°C. On a évaporé la suspension sous vide à 0-5°C et on a agité le résidu avec de l'éther sec, on l'a recueilli par essorage, on l'a lavé avec de l'éther sec et on l'a séché sous vide pour obtenir 0,14 g ; point de fusion : supérieur à 230°C (décomposition).

I) Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(2-(carboxyméthyl)-2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, sel trisodique}$

On a mis 115 mg (0,146 millimole) du sel trifluoracétate de l'acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(2-(carboxyméthyl)-2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque}$ en suspension dans 1,5 ml d'eau et on a réglé le pH à 5,5 en ajoutant goutte à goutte de l'hydroxyde de sodium dilué. On a fait passer la solution à travers deux colonnes successives d'un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène (0,05-0,1 mm) et un gel de dextrane réticulé (25-100 μm) en éluant avec de l'eau. On a combiné les fractions appropriées et on les a lyophilisées pour obtenir 100 mg du composé sous rubrique.

Exemple 14

Acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)acétyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, sel disodique}$

A) 2-(cyanométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone

A une suspension de 2 g (6 millimoles) de 2-(chlorométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone dans 20 ml d'acétonitrile, on a ajouté 3,9 g (60 millimoles) de cyanure de potassium et 0,1 g de 18-couronne-6 ; on a chauffé le mélange à reflux

pendant 2,5 heures. On a filtré les sels par essorage et on a évaporé le filtrat sous vide. On a purifié le résidu obtenu par chromatographie en colonne sur du gel de silice en utilisant un mélange 8:2 d'acétate d'éthyle et de méthanol comme éluant pour obtenir

5 0,55 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 175-180°C.

B) Acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phénylméthyl)-2-pyridine-acétique

10 On a agité un mélange de 2,45 g (7,16 millimoles) de 2-(cyanométhyl)-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-4(1H)-pyridinone et de 40 ml d'acide chlorhydrique concentré (37%) pendant 4 heures à 70°C, puis on l'a évaporé sous vide. On a mis le résidu en suspension dans 15 ml d'eau glacée et on a réglé le pH

15 à 2 par addition d'hydroxyde de sodium 5N. On a séparé le précipité par filtration, on l'a lavé avec de l'eau glacée et de l'éther et on l'a séché sous vide (1,71 g). On a dissous l'acide brut dans 20 ml

20 d'hydroxyde de sodium 0,5N, on l'a reprecipité par acidification (pH : 1,8) avec de l'acide chlorhydrique 2N, on l'a recueilli par essorage et on l'a lavé avec de l'eau glacée. Rendement : 1,52 g ; point de fusion : 231-235°C.

25 C) 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1-(phénylméthyl)-2-pyridine-acétamide

On a ajouté 4,99 ml (35,83 millimoles) de triéthylamine à une suspension de 9,29 g (35,83 millimoles) d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phénylméthyl)-2-pyridine-acétique, de 0,28 g (1,79 millimole)

30 de N-hydroxybenzotriazole, de 0,22 g (1,79 millimole) de N-diméthylaminopyridine, de 3,62 g (35,83 millimoles) de N-aminoimidazolidinone et de 8,13 g (39,41 millimole) de dicyclohexylcarbodiimide dans 115 ml

35 de diméthylformamide sec. On a poursuivi l'agitation

pendant une nuit à la température ambiante. Par filtration, on a séparé la dicyclohexylurée précipitée, on l'a lavée avec du diméthylformamide et on a évaporé le filtrat sous vide pour obtenir un résidu qui est
 5 devenu cristallin par agitation avec 110 ml de dichlorométhane. On a recueilli le précipité par essorage et on l'a séché sous vide. A une suspension de cette matière brute dans 65 ml d'acétonitrile sec, on a ajouté 14 ml (71,6 millimoles) de N-méthyl-N-triméthylsilyl-trifluoracétamide. Après avoir agité pendant
 10 30 minutes à la température ambiante, par filtration, on a séparé la dicyclohexylurée non dissoute et on a évaporé le filtrat sous vide. On a fait bouillir le résidu huileux dans 70 ml de méthanol pendant 15 minutes et on l'a refroidi. On a recueilli le précipité par essorage, on l'a lavé successivement avec du méthanol, un mélange 1:1 de méthanol et d'éther, ainsi qu'avec de l'éther, puis on l'a séché sous vide. Rendement : 8,7 g ; frittage : 242°C ; point de fusion :
 15 260-265°C (décomposition).

20 D) Acide (S)- $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ $\square$ 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phénylméthyl)-2-pyridinyl $\square$ acétyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ carbamique, ester phénylméthylque,
 25 sel monosodique

On a ajouté 5,86 ml (30 millimoles) de N-méthyl-N-triméthylsilyltrifluoracétamide à une suspension de 3,42 g (10 millimoles) de 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-1-(phénylméthyl)-2-pyridine-acétamide dans 50 ml d'acétate d'éthyle sec et on a poursuivi l'agitation pendant une heure à la température ambiante (solution A).

A une solution de 2,20 g (10 millimoles) de (S)-3- $\square$ $\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-azétidinone dans 50 ml d'acétate d'éthyle sec, on a ajouté
 35

0,90 ml (10 millimoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle avec agitation et on a agité le mélange pendant une heure à la température ambiante, puis on l'a refroidi à 0°C. Tout en agitant, on a versé goutte à goutte la solution A à 0°C. Après agitation pendant une nuit à la température ambiante, on a évaporé le mélange sous vide et on a repris le résidu dans quelques millilitres de méthanol et d'eau. On a réglé le pH à 5,5 par addition d'hydroxyde de sodium dilué et on a lyophilisé la solution filtrée. Par MPLC sur un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène en éluant avec un mélange 8:1 d'eau et d'acétone et par lyophilisation des fractions pures concernées, on a obtenu 0,40 g du composé sous rubrique. On a purifié les fractions impures en procédant une deuxième fois à MPLC en utilisant les mêmes conditions. Rendement : 0,60 g.

E) (S)-N- $\square$ 3- $\square$ $\square$ $\square$ (3-amino-2-oxo-1-azétidiny1)carbonyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ -2-oxo-1-imidazolidiny1 $\square$ -1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-acétamide, sel trifluoracétate

Pendant 20 minutes, on a hydrogéné une solution de 0,90 g (1,3 millimole) du sel monosodique de l'ester phénylméthylque d'acide (S)- $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ $\square$ 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-1-(phénylméthyl)-2-pyridiny1 $\square$ acétyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidiny1 $\square$ -sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidiny1 $\square$ carbamique dans 13 ml de diméthylformamide sec contenant 0,50 ml (6,5 millimoles) d'acide trifluoracétique en présence de 0,15 g de charbon palladié (10%). On a séparé le catalyseur par filtration et on l'a lavé avec quelques millilitres de diméthylformamide. L'évaporation du filtrat sous vide a donné un résidu huileux qui est devenu cristallin par agitation avec quelques millilitres d'acétate d'éthyle. Rendement : 0,675 g ;

point de fusion : supérieur à 150°C (décomposition).

Par simple agitation de ce composé sous rubrique à l'état brut dans de l'acétate d'éthyle sec pendant une heure, puis par filtration, lavage avec

5 de l'acétate d'éthyle et séchage sous vide, on a amélioré la pureté; rendement : 80% ; point de fusion : supérieur à 165°C (décomposition).

F) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)acétyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, ester diphénylméthyllique

10

On a ajouté 1,1 ml (4,45 millimoles) de bis-triméthylsilylacétamide à une suspension de 0,75 g (1,35 millimole) du sel trifluoracétate de (S)-N- $\square$ 3- $\square$ $\square$ $\square$ (3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -sulfonyl $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ -1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-acétamide dans 12 ml d'acétate

15

20 d'éthyle sec. Après agitation pendant 1 heure à la température ambiante, on a évaporé la solution claire sous vide et on a dissous le résidu huileux dans 12 ml d'acétate d'éthyle sec (solution A).

Dans une suspension refroidie à -30°C et constituée de 0,60 g (1,35 millimole) d'acide (Z)-2-amino- α - $\square$ $\square$ 2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxo-éthoxy $\square$ imino $\square$ -4-thiazole-acétique dans 12 ml d'acé-

25

30 tonitrile sec, on a versé goutte à goutte 0,57 ml (5,4 millimoles) de triéthylamine, puis 0,29 ml (1,35 millimole) de chlorophosphate de diphényle.

On a poursuivi l'agitation pendant une heure à -30°C et pendant une heure supplémentaire à 0°C. On a éliminé le solvant sous vide et on a précipité le résidu par agitation avec quelques millilitres d'eau (0°C).

35 On a recueilli le précipité par essorage, on l'a lavé

avec de l'eau froide, on l'a mis en suspension dans de l'eau à un pH de 2 (addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique dilué), on l'a séparé par filtration, on l'a lavé successivement avec de l'eau, du méthanol et de l'éther, puis on l'a séché sous vide. Rendement : 1,07 g ; point de fusion : supérieur à 180°C (décomposition). On a utilisé cette matière brute lors de l'étape suivante sans aucune purification complémentaire.

10 G) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)acétyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique

On a ajouté 1,01 g (1,17 millimole) d'ester diphenylméthylique d'acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)acétyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque brut à une solution à -10°C constituée de 2 ml d'anisole dans 10 ml d'acide trifluoroacétique. Après agitation pendant 20 minutes à -10°C, on a éliminé le solvant sous vide à +10°C. On a agité le résidu avec quelques millilitres de dichlorométhane, on l'a séparé par filtration, on l'a agité une fois de plus avec quelques millilitres de dichlorométhane, on l'a recueilli par essorage, on l'a lavé avec de l'hexane et on l'a séché sous vide. On a mis ce produit brut (1,06 g) en suspension dans quelques millilitres d'un mélange d'eau/acétonitrile, puis on l'a dissous en réglant le pH à 6 par addition d'hydroxyde de sodium 1N. Après concentration sous vide, on a soumis la solution aqueuse à une chromatographie

(MPLC) sur un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène en éluant avec de l'eau. On a combiné les fractions appropriées et on les a lyophilisées. Rendement : 0,10 g ; point de fusion : supérieur à 255°C.

Exemple 15

Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ 3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propényl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique

A) 2-((1-hydroxy-1-méthoxy)méthyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone

Pendant une nuit, à la température ambiante, on a agité 9 g de 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone et 26 g de dioxyde de manganèse (activé) dans 100 ml de méthanol. Il s'est formé des cristaux du produit. Après ébullition du mélange réactionnel pendant 10 minutes, puis par filtration à chaud à travers "Hyflo" et après lavage du gâteau de filtre deux fois avec 50 ml de méthanol bouillant, on a évaporé les filtrats combinés et on a agité le résidu avec 50 ml d'acétate d'éthyle. Il s'est formé des cristaux blancs du produit. Rendement : 9,7 g ; point de fusion : 156°C (décomposition).

B) Acide 3- $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\square$ -2-propénoïque, ester éthylique

Pendant 3 heures, on a agité 0,5 g d'acide p-toluène-sulfonique, 6,26 g de 2-(1-hydroxy-1-méthoxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4(1H)-pyridinone et 8,35 g de carbéthoxyméthylène-triphénylphosphorane dans 100 ml de dioxanne à 70°C. Il s'est formé une solution claire de couleur foncée. Par évaporation du solvant sous vide, on a obtenu un résidu huileux du composé

sous rubrique et d'oxyde de triphénylphosphine. On a dissous le résidu dans 30 ml d'isopropanol et les cristaux du produit ont commencé à se séparer. Après les avoir laissé reposer dans un réfrigérateur pendant une nuit, on a séparé les cristaux par filtration, on les a lavés avec de l'éther et on les a recristallisés dans de l'isopropanol. Rendement : 5,72 g ; point de fusion : 188°C.

C) Acide 3- $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\mathcal{J}$ -2-propénoïque

Pendant 2 heures, à 50°C, on a agité 1,5 g d'acide 3- $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\mathcal{J}$ -2-propénoïque et 0,29 g d'hydroxyde de potassium dans 30 ml d'éthanol. Après évaporation du solvant, on a dissous le résidu dans 100 ml d'eau et on l'a filtré. Au filtrat, on a ajouté de l'acide chlorhydrique 2N jusqu'à ce qu'on atteigne un pH de 5. On a séparé les cristaux du composé sous rubrique de la solution. On les a filtrés, on les a lavés avec de l'eau et on les a séchés sous vide. Rendement : 1,14 g ; point de fusion : 236°C.

D) 3- $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\mathcal{J}$ -N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-propénamide

Pendant 30 minutes, on a agité 10,85 g d'acide 3- $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\mathcal{J}$ -2-propénoïque, 1 g de N-hydroxybenzotriazole, 0,01 g de N,N-diméthylaminopyridine et 8,24 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 100 ml de diméthylformamide. Après refroidissement à 0°C, on a ajouté 4 g de N-amino-imidazolidinone et on a poursuivi l'agitation pendant une heure à 0°C et pendant 10 heures à la température ambiante. Ensuite, on a chauffé la suspension obtenue à 60°C et on l'a filtrée. On l'a à nouveau mise en suspension dans 50 ml de diméthylformamide, on a chauffé à 60°C et on a à nouveau

filtré. On a évaporé les filtrats combinés à 40°C (vide d'huile). On a agité le résidu huileux avec 50 ml d'eau contenant 2 g de bicarbonate de sodium. Après filtration, on a lavé le solide avec de l'eau, 5 de l'acétone et de l'éther. Après séchage, on a obtenu 12,3 g d'un solide. On l'a agité avec 8 g d'acide p-toluène-sulfonique dans 100 ml de dichlorométhane pendant une heure. Par filtration, on a obtenu 12,98 g d'un solide blanc. On a mis cette matière en sus- 10 pension dans l'eau. Par recristallisation dans un mélange d'eau et de diméthylformamide, on a obtenu 8,49 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 271°C.

E) Acide (3S)- $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ 3- $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo- 15 5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\square$ -1-oxo-2-propényl $\square$ -amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ -carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ carbamique, ester phénylméthylrique

On a mis 3,55 g de 3- $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo- 20 5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\square$ -N-(2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-propénamide en suspension dans 100 ml d'acétate d'éthyle et on a ajouté 6,3 g de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide. Après agitation pendant une heure, on a obtenu une solution claire. 25 On a ensuite ajouté la solution pendant 10 minutes à une solution refroidie (0°C) de 3,3 g de (S)-1- $\square$ $\square$ (chlorosulfonyl)amino $\square$ carbonyl $\square$ -3- $\square$ $\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-azétidinone dans 50 ml d'acétate d'éthyle. Après agitation pendant une nuit, 30 on a évaporé le solvant et on a agité le résidu huileux pendant une heure avec 50 ml d'isopropanol. On a isolé le précipité obtenu, par filtration et on l'a lavé avec de l'isopropanol et de l'éther. Rendement : 5,91 g.

F) (3S)-3-amino-N- $\square\square$ 3- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl $\square$ -1-oxo-2-propényl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ -1-azétidine-carboxamide, sel trifluoracétate

5 Pendant une nuit, à la température ambiante, on a agité 6,8 g d'ester phénylméthylque d'acide (3S)- $\square$ 1- $\square\square\square\square$ 3- $\square\square$ 3- $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\square$ -1-oxo-2-propényl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -
10 2-oxo-3-azétidinyl $\square$ carbamique dans 60 ml d'un mélange 3:1 d'acide trifluoracétique et de thioanisole. Après évaporation de la solution obtenue à un tiers de son volume, on a ajouté 50 ml d'isopropanol et 10 ml d'éther. On a obtenu le sel trifluoracétate du (3S)-
15 3-amino-N- $\square\square$ 3- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl $\square$ -1-oxo-2-propényl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ -1-azétidine-carboxamide sous forme d'un précipité blanc. On l'a lavé plusieurs fois avec de l'éther et on l'a séché. Rendement :
20 4,30 g.

G) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square\square\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square\square$ 1- $\square\square\square\square$ 3- $\square\square$ 3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propényl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique

On a dissous 2,2 g d'acide (Z)-2-amino- α - $\square\square$ 2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy $\square$ -imino $\square$ -4-thiazole-acétique et 1,5 g de triéthylamine
30 dans 150 ml d'acétonitrile. A -30°C, on a ajouté goutte à goutte 1,4 g de chlorophosphate de diphenyle et on a agité le mélange pendant une heure.

On a traité 3,3 g du sel 2,0-trifluoracétate de (3S)-3-amino-N- $\square\square$ 3- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl $\square$ -1-oxo-2-propényl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-

1-imidazolidinyl]sulfonyl]-1-azétidine-carboxamide en suspension dans 100 ml d'acétate d'éthyle avec 6 ml de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide et on a agité pendant une heure à la température ambiante. On a ajouté goutte à goutte la solution à l'acide activé à -30°C (15 minutes). On a ensuite agité pendant une heure à -10°C et pendant 30 minutes à 0°C. On a évaporé le solvant sous vide et on a agité l'huile résiduelle avec de l'eau glacée à un pH de 2 (acide phosphorique 2N). On a éliminé l'eau glacée et on a lavé à nouveau le résidu avec de l'eau glacée, puis on l'a dissous dans 100 ml de tétrahydrofuranne. On a séché la solution sur du sulfate de sodium et on a évaporé le filtrat. On a isolé l'ester diphenylméthylique du composé sous rubrique sous forme d'une mousse solide (1,81 g).

On a agité 1,5 g de la matière dans 30 ml d'acide trifluoracétique/anisole à 0°C pendant 30 minutes et, après addition de 100 ml d'éther, par filtration, on a isolé 1,7 g du sel d'acide trifluoracétique du composé sous rubrique. On l'a dissous dans 10 ml d'eau et on a ajouté du bicarbonate de sodium jusqu'à ce qu'on atteigne un pH de 5,5. On a soumis la solution filtrée à une chromatographie sur un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène (400 g) en utilisant de l'eau comme éluant. Les fractions appropriées contenaient 0,64 g de produit. La bio-autographie a révélé un produit secondaire bioactif mineur. On a soumis la matière à une deuxième chromatographie en colonne sur "Merck Lobar C" en utilisant de l'eau comme éluant. Les fractions appropriées contenaient 0,17 g du composé sous rubrique.

Exemple 16

Acide $\text{C}_{35}(\text{Z})$ 7-2- C_{12} 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-
 C_{12} 1- C_{12} 2- C_{3} -(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-
 5 pyridinyl)-1-oxo-2-propényl 7hydrazino 7sulfonyl 7-
 amino 7carbonyl 7-2-oxo-3-azétidiny 7amino 7-2-oxo-
 éthylidène 7amino 7oxy 7-2-méthylpropanoïque, sel
 disodique

A) Acide 3- C_{12} 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-
 pyridinyl 7-2-propénoïque, 2- C_{12} (1,1-diméthyléthoxy)-
 10 carbonyl 7hydrazide

A 0°C, pendant 20 minutes, on a agité
 1,36 g d'acide 3- C_{12} 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-
 2-pyridinyl 7-2-propénoïque, 0,75 g de N-hydroxy-
 benzotriazole, 0,01 g de N,N-diméthylaminopyridine
 15 et 1,06 g de dicyclohexylcarbodiimide dans 20 ml de
 diméthylformamide. On a ajouté 0,66 g de N-(t-butoxy-
 carbonyl)hydrazine. Après agitation pendant une nuit,
 par filtration, on a séparé la dicyclohexylurée formée
 et on a lavé le filtrat avec 10 ml de diméthylformamide.
 20 On a évaporé le filtrat jusqu'à siccité et on a mis
 le résidu en suspension dans 30 ml d'eau, on a ajouté
 1 g de bicarbonate de sodium et, après agitation, on
 a isolé le composé sous rubrique par filtration. La
 recristallisation dans un mélange de diméthylformamide
 25 et d'eau a donné des cristaux blancs. Rendement :
 1,47 g ; point de fusion : 141°C.

B) Acide 3- C_{12} 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-
 pyridinyl 7-2-propénoïque, hydrazide

On a agité 3,86 g de 2- C_{12} (1,1-diméthyl-
 30 éthoxy)carbonyl 7hydrazide d'acide 3- C_{12} 1,4-dihydro-
 4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl 7-2-propénoïque
 pendant une demi-heure dans 30 ml d'acide trifluoracé-
 tique à 0-5°C. Le sel d'acide trifluoracétique du
 composé sous rubrique a précipité après addition de
 35 50 ml d'éther diéthylique. On a mis le sel en suspen-

sion dans 30 ml d'eau, on a agité avec 2 g de bicarbonate de sodium pendant 20 minutes et on a séparé le composé sous rubrique par filtration, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché pour obtenir une poudre beige. Rendement : 2,75 g.

C) Acide (3S)-1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique, 2- $\square\square\square\square$ 2-oxo-3- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ 1-azétidiny $\square$ carbonyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ hydrazide

Pendant une heure, on a agité 2,86 g d'hydrazide d'acide 3- $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridiny $\square$ 2-propénoïque et 8,1 g de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide dans 50 ml d'acétate d'éthyle. A la solution claire obtenue, on a ajouté une solution de 3,27 g de (S)-1- $\square\square$ (chlorosulfonyl)amino $\square$ carbonyl $\square$ 3- $\square\square$ (phénylméthoxy)-carbonyl $\square$ amino $\square$ 2-azétidinone dans 30 ml d'acétate d'éthyle (addition dans les 10 minutes) à 0°C. Après agitation pendant une nuit, on a évaporé le solvant et on a agité le résidu avec 50 ml d'isopropanol et une goutte d'acide. On a séparé le composé sous rubrique par filtration et on l'a lavé avec de l'isopropanol et de l'éther. Rendement : 5,42 g.

D) Acide (3S)-3- $\square$ 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridiny $\square$ 2-propénoïque, 2- $\square\square\square\square$ (3-amino-2-oxo-1-azétidiny)carbonyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ hydrazide, sel trifluoracétate

Pendant une nuit, à la température ambiante, on a agité 5,2 g de 2- $\square\square\square\square$ 2-oxo-3- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ 1-azétidiny $\square$ carbonyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ hydrazide d'acide (3S)-1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridine-carboxylique dans 50 ml d'un mélange 3:1 d'acide trifluoracétique et de thioanisole. A la solution claire, on a ajouté 100 ml d'un mélange 8:2 d'éther et d'isopropanol.

Par filtration, on a séparé le précipité obtenu et on l'a lavé avec de l'éther. Rendement : 4,01 g après séchage.

5 E) Acide $\text{[3S(Z) [2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-1-oxo-2-propényl]hydrazino]sulfonyl]amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, sel disodique}$

10 On a dissous 1,5 g d'acide (Z)-2-amino- α -[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]-imino]-4-thiazole-acétique et 1 g de triéthylamine dans 100 ml d'acétonitrile. A -30°C , on a ajouté goutte à goutte 1 g de chlorophosphate de diphényle et on a agité le mélange pendant une heure.

15 On a agité 2 g du sel trifluoracétate de 2-[3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl]-amino]sulfonyl]hydrazide d'acide (3S)-3-[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]-2-propénoïque et 5,5 ml de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracé-
20 tamide dans 50 ml d'acétate d'éthyle à la température ambiante pendant une heure. Il s'est formé une solution claire et, après refroidissement, on l'a ajoutée goutte à goutte à l'acide activé à -30°C . On a agité le mélange pendant 1 heure à -30°C , pendant 30 minutes
25 à -10°C et pendant une heure à 0°C . On a ensuite évaporé les solvants sous vide et on a agité le résidu avec 50 ml d'isopropanol. Il s'est formé un solide. On l'a isolé par filtration et on l'a agité avec
30 100 ml d'eau glacée pendant 20 minutes à un pH de 2 (acide phosphorique). La filtration a donné l'ester diphénylméthylque du composé sous rubrique que l'on a lavé trois fois avec des portions de 50 ml d'eau glacée et que l'on a séché (1,78 g). On a agité 1,5 g de l'ester avec 50 ml d'un mélange 4:1 d'acide
35 trifluoracétique et d'anisole pendant 30 minutes à

0°C. Après addition de 150 ml d'éther, par filtration, on a isolé le sel trifluoracétate de l'acide libre du composé sous rubrique (1,65 g).

On a mis 1 g de cette matière en suspension dans 5 ml d'eau et on a réglé le pH à 6,0 (bicarbonate de sodium). On a ensuite soumis la solution claire à une chromatographie sur 400 g de copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène en utilisant de l'eau comme éluant pour obtenir 413 g du composé sous rubrique. On a à nouveau soumis 400 mg de cette matière à une chromatographie sur "Merck Lobar C" en utilisant de l'eau comme éluant ; rendement : 160 mg.

Exemple 17

Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ éthyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ -amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique

20 A) Acide N-(4-méthoxybenzyl)-O-benzylcoménamique

Pendant 4 heures, on a chauffé à reflux 10 g d'acide O-benzylcoménamique et 10 ml de 4-méthoxybenzylamine dans 60 ml d'eau. L'acidification du mélange réactionnel à la température ambiante avec de l'acide chlorhydrique 2N à un pH de 2 a donné 15 g de cristaux. Par recristallisation dans du dioxanne, on a obtenu 12,3 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 175°C.

30 B) 1,4-dihydro-1- $\square$ (4-méthoxyphényl)méthyl $\square$ -4-oxo-5-(phénylméthoxy)-N- $\square$ 2- $\square$ (phénylméthyl)amino $\square$ éthyl $\square$ -2-pyridine-carboxamide

Pendant une heure, à la température ambiante, on a agité 3,69 g d'acide N- $\square$ (4-méthoxyphényl)-méthyl $\square$ -O-benzyl-coménamique, 1,50 g de N-hydroxybenzotriazole et 2,05 g de dicyclohexylcarbodiimide

dans 50 ml de dioxanne. On a ensuite ajouté goutte à goutte une solution de 1,35 g de N-benzyl-éthylène-diamine dans 5 ml de dioxanne. Après agitation pendant une nuit, par filtration, on a séparé la dicyclohexylurée formée et on a évaporé le dioxanne du filtrat. On a dissous le résidu (huile) dans 50 ml de dichlorométhane et on l'a extrait avec deux portions de 50 ml de bicarbonate de sodium à 10%, puis on l'a lavé avec de l'eau. Après séchage de la solution de dichlorométhane sur du sulfate de sodium et après évaporation, on a recristallisé le solide résiduel dans de l'éthanol pour obtenir des cristaux (4,2 g) du composé sous rubrique d'un point de fusion de 112°C.

C) N-(2-aminoéthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide, sel p-toluène-sulfonate.

On a traité 9,95 g de 1,4-dihydro-1- Δ (4-méthoxyphényl)méthyl Δ -4-oxo-5-(phénylméthoxy)-N- Δ 2- Δ (phénylméthyl)amino Δ éthyl Δ -2-pyridine-carboxamide et 7,7 g d'acide p-toluène-sulfonique dans 100 ml de méthanol avec 3 g de charbon palladié (10%) et on a fait barboter de l'hydrogène à travers le mélange réactionnel à 45-50°C pendant 6 heures. On a ensuite fait barboter un courant d'argon à travers le mélange réactionnel pendant 10 minutes. Par filtration et évaporation du filtrat, on a obtenu des cristaux beiges du composé sous rubrique que l'on a lavés tout d'abord avec 20 ml de méthanol froid, puis avec 50 ml d'éther. Rendement : 10,5 g ; point de fusion : 271°C.

D) N-(2-aminoéthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide, dichlorhydrate

On a dissous 5,42 g du sel p-toluène-sulfonate de N-(2-aminoéthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide dans 50 ml d'acide formique et on a ajouté 7,5 ml d'acide formique/acide chlorhy-

drique gazeux (2,2 équivalents d'acide chlorhydrique), puis 150 ml d'éther; on a obtenu des cristaux blancs. Par isolation par filtration et lavage avec 200 ml d'éther, on a obtenu 2,60 g du composé sous rubrique d'un point de fusion de 287°C.

E) Acide (3S)- $\square$ 1- $\square\square\square\square\square$ 2- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ éthyl $\square$ -amino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -carbamique, ester phénylméthylque

A 4,38 g de (S)-3- $\square\square$ (phénylméthoxy)-carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-azétidinone en suspension dans 50 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 2,83 g d'isocyanate de chlorosulfonyle à la température ambiante. Après agitation pendant 30 minutes, on a obtenu une solution claire.

On a agité 5,40 g de dichlorhydrate de N-(2-aminoéthyl)-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide dans 50 ml d'acétonitrile avec 24 g (6 équivalents) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)tri-fluoracétamide à 50°C pendant une heure. On a ensuite évaporé les produits volatils sous vide. Au résidu huileux restant, on a ajouté 50 ml d'acétate d'éthyle.

On a refroidi les solutions préparées ci-dessus à 0°C et on a ajouté la deuxième solution à la première tout en agitant. Après agitation pendant une nuit, on a ajouté 200 ml d'isopropanol sous agitation à 0°C pour obtenir le composé sous rubrique sous forme de cristaux beiges. Rendement : 8,77 g ; point de fusion : 145°C.

F) (3S)-N- $\square\square\square\square\square$ (3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ éthyl $\square$ -1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide, sel 2,0-tri-fluoracétate

On a agité 2 g d'ester phénylméthylque d'acide (3S)- $\square$ 1- $\square\square\square\square\square$ 2- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-

hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]éthyl]-
amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-
carbamique dans 20 ml de thioanisole/40 ml d'acide
trifluoracétique à 0°C pendant 12 heures. Après ad-
5 dition de 100 ml d'éther, par filtration, on a isolé
des cristaux blancs (fins) du composé sous rubrique.
Par lavage avec 50 ml d'isopropanol et 100 ml d'éther,
on a obtenu 2,12 g du composé sous rubrique d'un point
de fusion de 136°C (décomposition).

10 G) Acide [3S(Z)]]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-
2-[[1-[[[[2-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-
2-pyridinyl)carbonyl]amino]éthyl]amino]sulfonyl]-
amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxo-
éthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, ester
15 diphénylméthylque

On a dissous 4,40 g d'acide (Z)-2-amino- α -
[[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]-
imino]-4-thiazole-acétique et 3 g de triéthylamine
dans 150 ml d'acétonitrile. A -30°C, on a ajouté
20 goutte à goutte 2,8 g de chlorophosphate de diphényle
et on a agité le mélange pendant une heure.

Pendant 2 heures, on a agité 6,13 g du sel
2,0-trifluoracétate de (3S)-N-[[[[(3-amino-2-oxo-
1-azétidinyl)carbonyl]amino]sulfonyl]amino]-
éthyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carbo-
25 xamide et 17 g de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluor-
acétamide dans 100 ml d'acétate d'éthyle. On a séparé
le solvant de la solution claire par distillation
sous vide et on a évaporé l'huile résiduelle pendant
30 2 heures à 30°C (vide d'huile < 0,01 mm). On a à nou-
veau dissous le résidu dans 100 ml d'acétate d'éthyle
et on l'a ajouté goutte à goutte à l'acide activé à
-30°C (30 minutes). On a agité le mélange pendant
une heure à -10°C et pendant une heure à 0°C. On a
35 évaporé le solvant et on a agité le résidu huileux

subsistant avec de l'eau glacée à un pH de 3 (acide phosphorique 2N). On a éliminé l'eau glacée et on a lavé le résidu avec de l'eau glacée, puis on l'a séché. Rendement : 7,8 g de cristaux beiges.

5 H) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 2- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ éthyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ -amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel
10 disodique

Pendant 30 minutes, on a agité 3 g d'ester diphénylméthylrique d'acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ $\square$ 2- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ éthyl $\square$ -amino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ -amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque dans 30 ml d'acide trifluoracétique/anisole.
15 On a isolé le sel trifluoracétate de l'acide libre après précipitation avec de l'éther. On a mis 7,9 g de cette matière en suspension dans 20 ml d'eau et on a réglé le pH à 6,0 avec du bicarbonate de sodium.
20 Après agitation pendant une demi-heure, on a filtré la suspension et on a soumis la solution à une chromatographie sur un copolymère macroréticulaire de
25 styrène/divinylbenzène avec de l'eau comme éluant pour obtenir 0,24 g. On a à nouveau soumis cette matière à une chromatographie dans une colonne de "Merck Lobar C" ; rendement : 0,078 g ; point de fusion : 275°C (décomposition).

2

(2S-trans)-[1-[2,3,4,5-tetrahydro-1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-méthyl-4-oxo-3-azétidiny]carbamique dans 50 ml de diméthylformamide et 3,8 g d'acide p-toluène-sulfonique hydraté, ainsi que 2,5 g de charbon palladié (10%). Après filtration sur "Hyflo", on a séparé le diméthylformamide par distillation sous vide. On a agité le résidu huileux avec 100 ml de dichlorométhane. Le composé sous rubrique (5,8 g) s'est formé immédiatement sous forme d'une matière cristalline blanche.

C) Acide [2S-[2 α ,3R(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[2,3,4,5-tetrahydro-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-méthyl-4-oxo-3-azétidiny]amino]-2-oxoéthylidène]-amino]oxy]-2-méthylpropanoïque, sel disodique

On a dissous 4,40 g d'acide (Z)-2-amino- α -[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]-imino]-4-thiazole-acétique et 3 g de triéthylamine dans 150 ml d'acétonitrile. A -30°C, on a ajouté goutte à goutte 2,8 g de chlorophosphate de diphenyle et on a agité pendant 1 heure.

Pendant 5 minutes, à -20°C, on a agité 7,90 g de di-p-toluène-sulfonate de (2S-trans)-N-[3-[2,3,4,5-tetrahydro-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide et 2,02 g de triéthylamine dans 50 ml de diméthylformamide.

On a combiné la solution et la suspension préparées ci-dessus à -30°C et on a agité pendant une heure à -30°C, pendant 1 heure à -10°C et pendant une nuit à 0-10°C. On a ensuite séparé les solvants

par distillation sous vide et on a agité le résidu avec 100 ml d'eau glacée à un pH de 3 (acide phosphorique). On a séparé l'ester diphénylméthylque du composé sous rubrique par filtration et on l'a lavé avec de l'eau. Rendement : 6,13 g d'une poudre beige.

On a agité 2 g de l'ester dans 30 ml d'un mélange 4:1 d'acide trifluoracétique et d'anisole pendant 30 minutes à 0°C. En ajoutant 100 ml d'éther, le sel trifluoracétate de l'acide libre a précipité. On l'a mis en suspension dans 10 ml d'eau et on a réglé le pH à 6. Après filtration, on a fait passer le filtrat à travers une colonne de copolymère macro-réticulaire de styrène/divinylbenzène (avec de l'eau comme éluant). Rendement : 0,48 g.

Une deuxième chromatographie en colonne sur "Merck Lobar C" avec de l'eau comme éluant a donné 0,17 g du composé sous rubrique.

Exemple 19

[3S(Z)]-2-amino-N-[1-[3-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]- α -(méthoxyimino)-4-thiazole-acétamide, sel monopotassique

A une suspension de 0,6 g (0,003 mole) d'acide (Z)-2-amino- α -(méthoxyimino)-4-thiazole-acétique, on a ajouté, à la température ambiante, 2,14 ml (0,009 mole) de tributylamine. On a refroidi la suspension à -30°C, température à laquelle on a ajouté 0,66 ml (0,003 mole) de chlorophosphate de diphényle. On a agité le mélange réactionnel à -30°C pendant une heure (mélange A).

A une suspension de 1,62 g (0,003 mole) de (3S)-3-amino-N-[1-[3-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazo-

lidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidine-carboxamide dans 20 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté, à la température ambiante, 2,6 ml de bis-triméthylsilyl-acétamide pour former une solution brunâtre claire que l'on a agitée pendant une heure à la température ambiante, puis que l'on a refroidie à 0°C (solution B).

Tout en agitant, on a ajouté goutte à goutte la solution B au mélange A, tout en maintenant la température à -30°C (environ 10 minutes). On a agité le mélange à -10°C pendant une heure et à 0°C pendant une heure et demie supplémentaire, puis on l'a évaporé sous vide. On a dissous le sirop résiduel dans 50 ml d'acétone. A cette solution, on a ajouté 6 ml d'éthylhexanoate de potassium 1M pour précipiter 3 g du produit brut. En ajoutant de l'éther au filtrat, on a obtenu une quantité supplémentaire de 0,2 g de matière brute. La chromatographie de la matière brute sur un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène a donné 1,85 g du composé sous rubrique.

Exemple 20

Acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]-amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque

On a dissous 2,2 g (voir exemple 1) du sel disodique de l'acide [3S(Z)]-2-[[[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[[1-[[[[3-[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque dans 20 ml d'un mélange 1:1 d'acétone et d'eau et on a réglé le pH à 2 avec de l'acide

chlorhydrique 2N. Par chromatographie en utilisant un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène, on a obtenu 0,7 g du composé sous rubrique.

Exemple 21

5 $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-}$
 $\text{[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridi-}$
 $\text{nyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-}$
 $\text{sulfonyl]amino]-2-oxo-3-azétidiny]-}$
 $\text{amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]N-hydroxy-2-}$
10 méthylpropanamide, sel monosodique

On a mis 4,72 g d'acide (Z)-2-amino- α -[1,1-diméthyl-2-oxo-2-(triphénylméthoxy)amino]éthoxyimino-4-thiazole-acétique en suspension dans 65 ml d'acétonitrile et, à -30°C, on a ajouté 3,72 ml de
15 triéthylamine. Après agitation pendant 10 minutes, on a versé goutte à goutte 1,97 ml de chlorophosphate de diphenyle. On a ensuite poursuivi l'agitation pendant 90 minutes (solution A).

On a mis 8,9 ml de (3S)-3-amino-N-[3-[
20 [1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl]carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]-2-oxo-1-azétidine-carboxamide en suspension dans 70 ml d'acétonitrile et on a ajouté 7,7 ml de bis-triméthylsilylacétamide. On a obtenu une solution claire
25 après agitation pendant une heure à -10°C et pendant une heure et demie à 0°C. On a évaporé sous vide le solvant et l'ester triméthylsilylique d'acide trifluoracétique formé, puis on a dissous l'huile résiduelle dans 70 ml d'acétate d'éthyle (solution B).

30 On a ensuite versé goutte à goutte la solution A dans la solution agitée B à -20°C pendant 30 minutes. L'agitation continue à -10°C pendant une heure et demie et à 0°C pendant une heure a mis un terme à la réaction.

On a ensuite séparé les solvants par distillation sous vide et on a agité le résidu huileux avec 300 ml d'eau glacée dont on a réglé le pH à 4 avec de l'acide phosphorique (10%). On a ensuite
 5 séparé le solide formé par filtration, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché sous vide pendant une nuit. Rendement : 9 g de produit brut.

On a agité 4,5 g du produit brut avec 45 ml d'acide formique (98%) et 4,5 ml de dichlorométhane
 10 à 0°C pendant une heure. On a obtenu 2,3 g du composé sous rubrique par précipitation avec de l'éther diéthylique.

Exemple 22

Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-
 15 $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 2- $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyll $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ -amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique
 20 A) 2- $\square$ $\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-imidazolidinone

On a dissous 26 g (0,257 mole) de 1-amino-2-imidazolidinone dans 200 ml d'eau. On a stratifié la solution avec 200 ml d'acétate d'éthyle et on a
 25 versé goutte à goutte 43,8 g (0,257 mole) d'ester benzylique d'acide chloroformique dans le mélange tout en agitant et tout en maintenant le pH à 8,5-9 par addition d'une solution saturée de bicarbonate de sodium. Après agitation pendant une nuit à la température
 30 ambiante, par filtration, on a séparé le composé sous rubrique, on l'a lavé tout d'abord avec de l'eau, puis avec de l'acétate d'éthyle. Rendement : 46,7 g ; point de fusion : 140-144°C.

B) 1- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ -3-(chloro-carbonyl)-2-imidazolidinone

A une suspension de 69,9 g (0,297 mole) de 2- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-imidazolidinone dans 1 l de dichlorométhane, on a ajouté une solution de 35 g de phosgène dans 200 ml de dichlorométhane. On a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante pour former une solution claire. On a éliminé le solvant sous vide et on a trituré le sirop résiduel avec de l'éther. Rendement : 76 g ; point de fusion : 102-105°C.

C) Acide 3- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidine-carboxylique, 2- $\square$ (1,1-diméthyléthoxy)-carbonyl $\square$ hydrazide

A la température ambiante, on a ajouté 76 g (0,255 mole) de 1- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ -amino $\square$ -3-(chlorocarbonyl)-2-imidazolidinone à 1,5 l d'acétate d'éthyle. Après refroidissement à 0-5°C, pendant 30 minutes, on a versé goutte à goutte une solution de 39,6 g (0,9 mole) de N-(t-butoxycarbonyl)-hydrazide et de 41,8 ml de triéthylamine (0,3 mole) dans 150 ml d'acétate d'éthyle. On a agité le mélange pendant une nuit. On a séparé le précipité par filtration, on l'a séché, on l'a agité avec 800 ml d'eau pour éliminer le chlorhydrate de triéthylamine, on l'a filtré, on l'a lavé avec de l'eau et on l'a séché. Rendement : 71,2 g ; point de fusion : 195-198°C.

D) Acide 2- $\square\square$ 3- $\square\square\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\square$ carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ carbonyl $\square$ hydrazine-carboxylique, ester 1,1-diméthyléthylque

On a dissous 31,5 g (0,08 mole) de 2- $\square$ (1,1-diméthyléthoxy)carbonyl $\square$ hydrazide d'acide 3- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidine-carboxylique dans 400 ml de diméthylformamide, on a

ajouté 16 g de charbon palladié (10%) et on a fait passer de l'hydrogène à travers le mélange réactionnel agité. Après une heure, on a séparé le catalyseur par filtration. Au filtrat, on a ajouté 19,62 g (0,08 mole) d'acide O-benzyl-coménamique, 0,48 g de diméthylaminopyridine et 0,64 g de N-hydroxybenzotriazole. On a agité le mélange pendant une heure à la température ambiante. A la température ambiante, on a ajouté une solution de 18,13 g (0,088 mole) de dicyclohexylcarbodiimide et on a agité le mélange pendant une nuit. Par filtration, on a séparé le précipité (dicyclohexylurée), on a évaporé le filtrat sous vide et on a trituré le résidu avec de l'eau à laquelle on a ajouté du bicarbonate de sodium pour régler le pH à 7,5. On a séparé le précipité par filtration pour obtenir 36 g du composé sous rubrique.

E) Acide 3--1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl carbonyl amino -2-oxo-1-imidazolidine-carboxylique, hydrazide

Tout en agitant à -10°C, on a ajouté 36 g d'ester 1,1-diméthyléthylrique d'acide 2--3--1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl carbonyl amino -2-oxo-1-imidazolidinyl carbonyl hydrazine-carboxylique à 300 ml d'acide trifluoracétique. On a agité le mélange à 0°C pendant une heure, on a éliminé l'acide trifluoracétique sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther pour obtenir 41 g du sel trifluoracétate du composé sous rubrique. Tout en refroidissant, on a mis le sel trifluoracétate en suspension dans l'eau et on a réglé le pH à 7 par addition d'hydroxyde de sodium 2N. On a séparé le précipité par filtration pour obtenir 21,9 g du composé sous rubrique.

F) Acide 3- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\sqsupset$ amino $\sqsupset$ -2-oxo-1-imidazolidine-carboxylique, hydrazide

On a mis 21,9 g d'hydrazide d'acide 3- $\square\square$
 5 $\square$ 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-2-pyridinyl $\sqsupset$ -
 $\square$ carbonyl $\sqsupset$ amino $\sqsupset$ -2-oxo-1-imidazolidine-carboxylique
 en suspension dans 250 ml d'acétonitrile. A la sus-
 pension, on a ajouté 75 ml de bis-triméthylsilylacé-
 tamide et on a agité le mélange pour former une solution.
 10 A cette solution, on a ajouté 10 g de charbon palladié
 (10%) et on a fait passer de l'hydrogène à travers
 le mélange agité vigoureusement. La débenzylation
 était achevée après une heure. Après filtration, on
 a ajouté 15 ml de méthanol et 10 gouttes d'acide acé-
 15 tique pour précipiter le composé sous rubrique. Ren-
 dement : 10,8 g. On a agité cette matière brute avec
 150 ml d'éthanol pour obtenir 8,8 g du composé sous
 rubrique d'un point de fusion inférieur à 205°C
 (décomposition).

20 G) Acide (S)- $\square$ 1- $\square\square\square\square$ 2- $\square\square$ 3- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-
 hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\sqsupset$ amino $\sqsupset$ -2-oxo-1-
 imidazolidinyl $\sqsupset$ carbonyl $\sqsupset$ hydrazino $\sqsupset$ sulfonyl $\sqsupset$ amino $\sqsupset$ -
 carbonyl $\sqsupset$ -2-oxo-3-azétidinyl $\sqsupset$ carbamique, ester
 phénylméthylique

25 A une suspension de 5,9 g (0,02 mole) d'hy-
 drazide d'acide 3- $\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-
 2-pyridinyl)carbonyl $\sqsupset$ amino $\sqsupset$ -2-oxo-1-imidazolidine-
 carboxylique brut, on a ajouté 14,9 ml (0,08 mole)
 de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide et
 30 on a agité le mélange à 50°C pour former une solution
 (solution A).

A une suspension de 4,4 g (0,02 mole) de
 (S)- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\sqsupset$ amino $\sqsupset$ -2-azétidinone
 dans 160 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 1,76 ml
 35 d'isocyanate de chlorosulfonyle à la température ambiante.

On a agité le mélange pendant 1 heure (solution B).

On a ajouté la solution A (avec refroidissement à la glace) à la solution B. Après agitation pendant une heure, on a ajouté 2,8 ml (0,02 mole) de triéthylamine au mélange que l'on a ensuite agité pendant une nuit à la température ambiante. On a ajouté une quantité supplémentaire de 2,8 ml (0,02 mole) de triéthylamine, puis de l'eau glacée. On a agité vigoureusement le mélange pendant une heure et on a séparé les couches. On a acidifié la phase aqueuse à un pH de 3 et on a isolé le précipité par filtration. Rendement : 5,3 g du composé sous rubrique à l'état brut.

On a dissous la matière brute dans un mélange d'acétone et d'eau et on a réglé le pH de la solution à 6,5 par addition d'hydroxyde de sodium 2N. Après élimination de l'acétone sous vide, on a filtré la solution aqueuse et on l'a lyophilisée pour obtenir 5,5 g du sel de sodium brut du composé sous rubrique. La chromatographie du sel de sodium brut sur un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène a donné 0,64 g de matière purifiée. On a dissous cette dernière dans l'eau et on l'a acidifiée avec de l'acide chlorhydrique 2N pour précipiter le composé sous rubrique. Rendement : 0,5 g.

H) (S)-N-[3-[2-[3-amino-2-oxo-1-azétidiny]-carbonyl]amino]sulfonyl]hydrazino]carbonyl]-2-oxo-1-imidazolidinyl]-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide

On a ajouté 0,5 g d'ester phénylméthylque d'acide (S)-[1-[2-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidiny]carbamique à un mélange de 0,5 ml de thioanisole et de 2 ml d'acide

trifluoracétique. On a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante et on l'a évaporé sous vide. On a trituré le résidu avec de l'acétate d'éthyle pour obtenir le composé sous rubrique avec un rendement quantitatif.

I) Acide $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$ (Z)-2-amino-4-thiazolyl-2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl-2-oxo-1-imidazolidinyl-2-oxo-3-azétidinyl-2-oxoéthylidène-2-amino-2-oxo-2-méthylpropanoïque, ester diphenyl-méthylque

A une solution de 0,35 g (0,0008 mole) d'acide (Z)-2-amino- α -(2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy)imino-4-thiazole-acétique dans 10 ml d'acétonitrile, on a ajouté 0,34 ml de triéthylamine. On a refroidi le mélange à -30°C et on a ajouté 0,17 ml de chlorophosphate de diphenyle. On a agité le mélange réactionnel à -30°C pendant une heure (solution A).

A une suspension de 0,008 mole de (S)-N-(3-amino-2-oxo-1-azétidinyl)carbonyl-2-oxo-1-imidazolidinyl-2-oxo-1-imidazolidinyl-1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxamide dans 6 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 0,7 ml de bis-triméthylsilylacétamide (solution B).

On a ajouté la solution B à la solution A à -30°C . On a agité le mélange à -10°C pendant 2 heures et à 0°C pendant une heure, puis on l'a évaporé sous vide. Après traitement du résidu avec de l'eau, on a obtenu 0,7 g du composé sous rubrique à l'état brut ayant un point de fusion de 155°C (décomposition).

J) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-
 2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 2- $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-
 4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazo-
 lidinyl $\square$ carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbo-
 5 nyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ -
amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel disodique

A une suspension de 0,7 g (0,00077 mole)
 d'ester diphénylméthylque d'acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2-
 $\square$ $\square$ $\square$ 1- $\square$ 2-amino-4-thiazolyl $\square$ -2- $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 2-
 10 $\square$ $\square$ 3- $\square$ $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-
 carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazolidinyl $\square$ carbonyl $\square$ -
 hydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azéti-
 dinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthyl-
 propanoïque dans 1 ml d'anisole, on a ajouté 6 ml
 15 d'acide trifluoracétique à -10°C. On a maintenu le
 mélange à -10°C pendant une heure. A -10°C, on a
 ajouté de l'éther pour précipiter le trifluoracétate
 de l'acide libre de la matière de départ ; rendement :
 0,5 g.

On a mis le précipité en suspension dans
 l'eau tout en refroidissant et on a réglé le pH à 5,5
 par addition d'hydroxyde de sodium 2N. La lyophilisa-
 tion a donné 0,55 g de matière brute. On a purifié
 la matière brute par chromatographie sur un copolymère
 25 macroréticulaire de styrène/divinylbenzène pour obtenir
 0,1 g du composé sous rubrique purifié.

Exemple 23

Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square$ $\square$ $\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-
 $\square$ $\square$ 1- $\square$ $\square$ $\square$ 2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyri-
 30 dinyl)carbonyl $\square$ -2-méthylhydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ -
 amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-
 éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, sel
disodique

A) Acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phényl-
 35 méthyl)-2-pyridine-carboxylique, 1-méthylhydrazide

On a mis 0,15 mole de chlorure de N,O-dibenzylcoménamyle en suspension dans 150 ml de dichlorométhane tout en refroidissant à la glace. A la suspension, on a ajouté 26,2 ml (0,5 mole) de méthylhydrazine, puis 150 ml d'acétonitrile. On a agité le mélange pendant une nuit à la température ambiante. On a évaporé la solution trouble sous vide et on l'a triturée avec 300 ml d'eau. On a filtré la matière solide obtenue et on l'a séchée pour obtenir 26,3 g de matière brute. En recristallisant la matière brute dans de l'eau, on a obtenu 12,7 g du composé sous rubrique à l'état pur ayant un point de fusion de 138-142°C.

B) Acide (S)-1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridine-carboxylique, 1-méthyl-2-[[[2-oxo-3-[[[phénylméthoxy]carbonyl]amino]-1-azétidiny]carbonyl]amino]sulfonyl]hydrazide

On a mis 1,82 g (0,005 mole) de 1-méthylhydrazide d'acide 1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridine-carboxylique en suspension dans 20 ml d'acétate d'éthyle. A la température ambiante, on a ajouté une quantité totale de 1,85 ml de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide (0,01 mole). On a agité le mélange pendant 4 heures à 60°C (suspension A).

On a mis 1,1 g (0,005 mole) de (S)-3-[[[phénylméthoxy]carbonyl]amino]-2-azétidinone en suspension dans 40 ml d'acétate d'éthyle à la température ambiante et on a ajouté 0,5 ml d'isocyanate de chlorosulfonyle. On a agité le mélange à la température ambiante pendant une heure pour former une solution (solution B).

A la solution B, on a ajouté 1,2 ml de triéthylamine (avec refroidissement à la glace), puis 20 ml de dichlorométhane et la suspension A. On a

agité la suspension pendant une nuit à la température ambiante. A la solution légèrement trouble, on a ajouté 30 ml de dichlorométhane et 20 ml d'eau et l'on a agité le mélange pendant une heure à la température ambiante. Le pH de la solution aqueuse était de 6,5-7. On a ajouté 60 ml d'acétate d'éthyle, on a séparé la couche organique et on a lavé deux fois la phase aqueuse avec un mélange 1:3 de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle. On a séché les phases organiques combinées (sulfate de magnésium) et on les a évaporées pour obtenir 4,5 g d'un sirop qui a cristallisé lorsqu'on l'a laissé reposer pendant une fin de semaine. Après traitement avec de l'éther, on a obtenu 2,6 g du composé sous rubrique à l'état brut.

C) Acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxylique, 2- $\square\square\square$ (3-amino-2-oxo-1-azétidiny1)carbonyl $\square$ -amino $\square$ sulfonyl $\square$ -1-méthylhydrazide, sel trifluoracétate

A une solution de 2 g de 1-méthyl-2- $\square\square\square$ 2-oxo-3- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ -1-azétidiny1 $\square$ carbonyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ hydrazide d'acide (S)-1,4-dihydro-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-1-(phénylméthyl)-2-pyridine-carboxylique dans 60 ml de diméthylformamide, on a ajouté 1,1 ml d'acide trifluoracétique, puis 1 g de charbon palladié (10%). Après balayage avec de l'azote, on a fait passer de l'hydrogène à travers la solution pendant 60 minutes tout en agitant, on a éliminé le catalyseur par filtration, on a évaporé le filtrat sous vide et on a trituré le résidu avec de l'éther pour obtenir 1,1 g du composé sous rubrique à l'état brut. Rendement : 86,6%.

D) Acide $\square$ 3S(Z) $\square$ -2- $\square\square\square$ 1-(2-amino-4-thiazoly1)-2- $\square\square$ 1- $\square\square\square$ 2- $\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridiny1)carbonyl $\square$ -2-méthylhydrazino $\square$ sulfonyl $\square$ -amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidiny1 $\square$ amino $\square$ -2-oxo-éthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, ester

diphénylméthyllique

A une suspension de 0,88 g (0,002 mole) d'acide (Z)-2-amino- α -[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino]-4-thiazole-acétique
 5 dans 30 ml d'acétonitrile, on a ajouté 0,7 ml (0,005 mole) de triéthylamine puis, à -30°C, 0,44 ml (0,002 mole) de chlorophosphate de diphényle. On a agité le mélange à -30°C pendant une heure (solution A).

A une suspension de 1,2 g (0,002 mole) de
 10 2-[3-amino-2-oxo-1-azétidiny]carbonyl]-2-amino]-sulfonyl]-1-méthylhydrazide d'acide 1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridine-carboxylique (sel trifluoracétate) dans 30 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 2 ml (environ 0,008 mole) de bis-triméthyl-
 15 silylacétamide à la température ambiante pour former, après 30 minutes, une solution claire (solution B).

A -30°C, on a ajouté goutte à goutte la solution B à la solution A (environ 10 minutes). On a maintenu la température à -10°C pendant
 20 une heure et à 0°C pendant une heure supplémentaire. On a évaporé le solvant et on a traité le résidu avec de l'eau pour obtenir, après filtration et séchage, 2,4 g du composé sous rubrique à l'état brut.

E) Acide [3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-2-méthylhydrazino]-sulfonyl]-2-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidiny]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque, sel
 25 disodique

A -10°C, on a ajouté 2,4 g d'ester diphénylméthyllique d'acide [3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]-2-méthylhydrazino]-sulfonyl]-2-amino]-carbonyl]-2-oxo-3-azétidiny]amino]-2-oxo-éthylidène]amino]-oxy]-2-méthylpropanoïque
 30
 35

noïque brut à un mélange de 20 ml d'acide trifluoracétique et de 4 ml d'anisole. On a agité le mélange à -10°C pendant une heure et on a précipité le produit réactionnel par addition d'éther à -10°C; rendement :
 5 1,12 g du trifluoracétate brut du composé sous rubrique.

On a converti la matière brute en sel de sodium par addition d'hydroxyde de sodium 2N à une suspension dans un mélange d'acétone et d'eau et par
 10 lyophilisation. On a purifié le sel de sodium par chromatographie sur un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène (élution avec l'eau).
 Rendement : 0,25 g.

Exemple 24

15 Acide (3S)-2- $\square\square\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square\square$ 1- $\square\square\square\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque

20 A) 2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one

On a traité une suspension de 56,8 g (0,4 mole) de 5-hydroxy-2-(hydroxyméthyl)-4H-pyran-4-one dans 400 ml de méthanol avec 16 g (0,4 mole) d'hydroxyde de sodium dans 200 ml de méthanol chaud, puis
 25 avec 50,6 g (46 ml, 0,4 mole) de chlorure de benzyle. On a chauffé le mélange à reflux pendant 3,5 heures, on l'a refroidi et on l'a versé dans 1 l d'eau. On a filtré le solide obtenu et on l'a lavé avec environ 1,5 l d'eau, 200 ml d'éthanol et 400 ml d'hexane.
 30 Après séchage sous un vide poussé, le produit obtenu pesait 55,7 g.

B) 1,4-dihydro-2-(hydroxyméthyl)-5-(phénylméthoxy)-4-pyridinone

Pendant une nuit, on a chauffé à reflux un
 35 mélange de 9,65 g (41,59 millimoles) de 2-hydroxy-

méthyl-5-(phénylméthoxy)-4H-pyran-4-one, de 95 ml d'ammoniac concentré et de 20 ml d'éthanol. On a ajouté une quantité supplémentaire de 75 ml d'hydroxyde d'ammonium, on a chauffé le mélange à reflux pendant 2 heures et on l'a refroidi. On a filtré le solide brun obtenu et on l'a lavé avec de l'eau jusqu'à ce que les produits de lavage soient neutres. On a mis le produit brut en suspension dans de l'éthanol, on l'a filtré, on l'a lavé avec de l'éthanol et de l'hexane et on l'a séché sous vide. Le rendement du composé sous rubrique était de 7,61 g.

C) 1-(chlorométhyl)-1,4-dihydro-5-(phénylméthoxy)-4-pyridinone, chlorhydrate

Sous une atmosphère d'argon, on a refroidi, à 0°C, une suspension de 3 g (12,99 millimoles) de 1,4-dihydro-2-(hydroxyméthyl)-5-phénylméthoxy)-4-pyridinone dans 15 ml de chloroforme et on l'a traitée avec 6,1 ml (83,62 millimoles) de chlorure de thionyle. En quelques minutes, on a obtenu une solution homogène. Après agitation pendant 5 minutes supplémentaires, un solide de couleur crème a précipité. On a éliminé le bain de refroidissement et on a chauffé le mélange à reflux pendant 45 minutes. On a refroidi le mélange à 0°C et on a filtré la matière blanche en suspension, on l'a lavée avec du chloroforme et de l'hexane et on l'a séchée sous vide. Le rendement du composé sous rubrique était de 3,65 g.

D) 2-(azidométhyl)-1,4-dihydro-5-(phénoxyméthyl)-4-pyridinone

Pendant 3,5 jours, sous une atmosphère d'argon et à la température ambiante, on a agité un mélange de 3,59 g (12,54 millimoles) de chlorhydrate de 1-(chlorométhyl)-1,4-dihydro-5-(phénylméthoxy)-4-pyridinone, de 4,08 g (62,7 millimoles) d'azide de sodium et de 2,19 ml (12,54 millimoles) de diisopro-

pyléthylamine dans 70 ml de diméthylformamide. On a ajouté une quantité supplémentaire de 4,08 g d'azide de sodium et on a chauffé le mélange à 45-50°C pendant 2 heures. Après refroidissement, on a versé le mélange réactionnel dans 500 ml d'eau pour obtenir un solide blanc insoluble. On a abaissé le pH du liquide surnageant de 8,5 à 7,5 avec de l'acide chlorhydrique dilué et on a filtré le solide blanc. Après lavage avec de l'eau, de l'acétone et de l'hexane, on a séché le solide sous vide. Le rendement du composé sous rubrique était de 2,81 g.

E) 2-(aminométhyl)-4-oxo-5-(phénylméthoxy)pyridine

Pendant 6 heures, à la température ambiante et sous une atmosphère d'hydrogène, on a agité une suspension de 2,030 g (7,93 millimoles) de 2-(azidométhyl)-1,4-dihydro-5-(phénoxyméthyl)-4-pyridinone et de 200 mg d'oxyde de platine dans 100 ml de diméthylformamide. On a éliminé le catalyseur par filtration et on a concentré la solution sous vide pour obtenir 1,5 g du composé sous rubrique sous forme d'une poudre grise.

F) (3S)-1-[[[[[(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl] amino] sulfonyl] amino] carbonyl] -
2-oxo-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl] amino] azétidine

A une suspension agitée de 2,330 g (10,13 millimoles) de 2-(aminométhyl)-4-oxo-5-(phénylméthoxy)-pyridine dans 60 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 3,76 ml (20,26 millimoles) de N-méthyl-N-(triméthylsilyl)trifluoracétamide. On a agité la solution obtenue pendant 30 minutes à la température ambiante, puis on l'a refroidie à 0°C. En même temps, à une suspension agitée de 2,228 g (10,13 millimoles) de (S)-3-[[(phénylméthoxy)carbonyl] amino] -2-azétidinone dans 60 ml d'acétate d'éthyle, on a ajouté 882 µl (10,13 millimoles) d'isocyanate de chlorosulfonyle.

On a agité la solution obtenue pendant 30 minutes à la température ambiante, puis on l'a refroidie à 0°C et on l'a traitée avec 4,23 ml (30,39 millimoles) de triéthylamine, puis avec la solution de 2-(aminométhyl)-4-oxo-5-(phénylméthoxy)pyridine silylée décrite

5 ci-dessus. On a agité le mélange pendant 2 jours à la température ambiante.

On a concentré le mélange sous vide, on a dissous le résidu dans un mélange 40:60 d'acétonitrile et d'eau et on a abaissé le pH à 2,9, après quoi une

10 huile épaisse s'est séparée. Lors du refroidissement à 5°C, l'huile s'est solidifiée. On a séparé le solide, on l'a lavé quatre fois avec de l'eau et on l'a séché sous vide pour obtenir 3,4 g du composé sous rubrique

15 à l'état brut. On a dissous le produit brut dans un volume minimum de diméthylformamide et on a chargé la solution obtenue dans une colonne (1 l) de copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène. On a élué la colonne avec un gradient étagé d'acétone

20 et d'eau. On a élué la matière désirée avec environ 65% d'acétone. On a combiné les fractions concernées et on les a lyophilisées pour obtenir 2,69 g du composé sous rubrique.

G) Acide (3S)-2- $\square\square\square$ 1-(2-amino-4-thiazolyl)-2- $\square\square$ 1- $\square\square\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)-méthyl $\square$ amino $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azétidinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-méthylpropanoïque, ester diphénylméthylque

25

Sous une atmosphère d'hydrogène, on a agité

30 912 mg (1,64 millimole) de (3S)-1- $\square\square\square\square$ (1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl $\square$ amino $\square$ -sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3- $\square\square$ (phénylméthoxy)carbonyl $\square$ amino $\square$ azétidine, 625 mg (3,28 millimoles) d'acide p-toluène-sulfonique à une molécule

35 d'eau et 190 mg de charbon palladié à 10% dans 16 ml

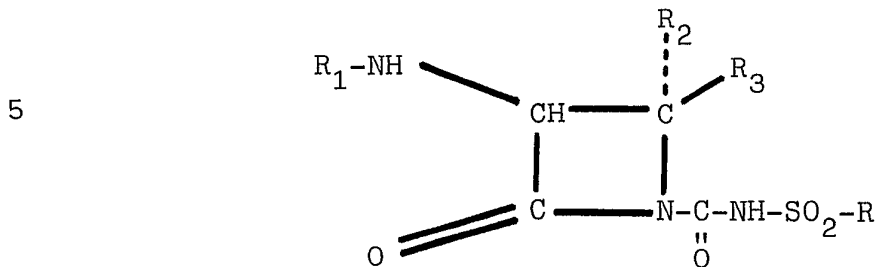
de diméthylformamide jusqu'à la consommation de 3,28 millimoles (73 ml) d'hydrogène (environ 3 heures).

A une solution agitée de 846 mg (1,804 millimole) d'acide (Z)-2-amino- α -[2-(diphénylméthoxy)-1,1-diméthyl-2-oxoéthoxy]imino-4-thiazole-acétique dans 16 ml de diméthylformamide à -20°C, on a ajouté 374 μ l (1,804 millimole) de chlorophosphate de diphenyle, puis 450 μ l (3,28 millimoles) de triéthylamine. On a agité la solution pendant une heure à -20°C, après quoi on a ajouté le mélange décrit ci-dessus du composé hydrogénolysé. On a ensuite ajouté 921 μ l (6,6 millimoles) de triéthylamine. On a agité le mélange obtenu à -20°C pendant une heure, puis à 5°C pendant une nuit. On a éliminé le catalyseur par filtration, on a éliminé les produits volatils sous vide et on a dissous l'huile obtenue dans un volume minimum d'un mélange 75:25 d'acétone et d'eau (pH : 5,2) et on a ajouté goutte à goutte la solution obtenue à une suspension agitée de 20 ml de "Dowex 50x2-400 (K⁺)" dans un mélange 35:65 d'acétone et d'eau. Après 40 minutes, on a filtré le mélange et on a lyophilisé le filtrat pour obtenir 2,1 g d'un solide. On a dissous ce solide dans une quantité minimale d'un mélange 40:60 d'acétonitrile et d'eau (pH : 5,6) et on a chargé la solution obtenue dans une colonne (800 ml) d'un copolymère macroréticulaire de styrène/divinylbenzène en éluant avec un gradient étagé d'acétonitrile et d'eau. On a élué la matière désirée avec environ 30% d'acétonitrile. On a combiné les fractions concernées et on les a lyophilisées pour obtenir le composé sous rubrique.

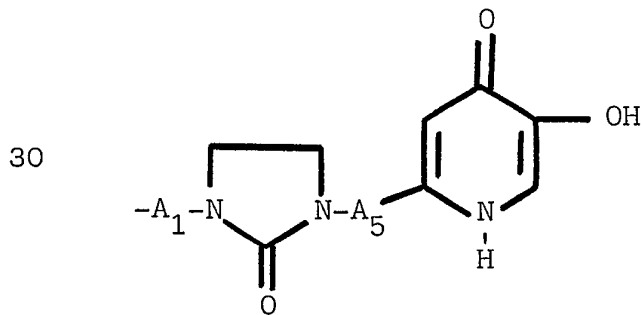
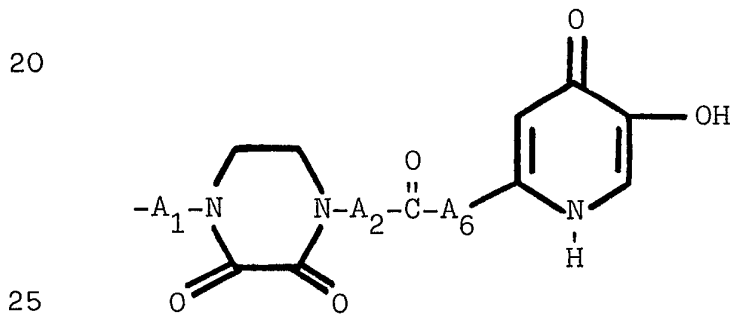
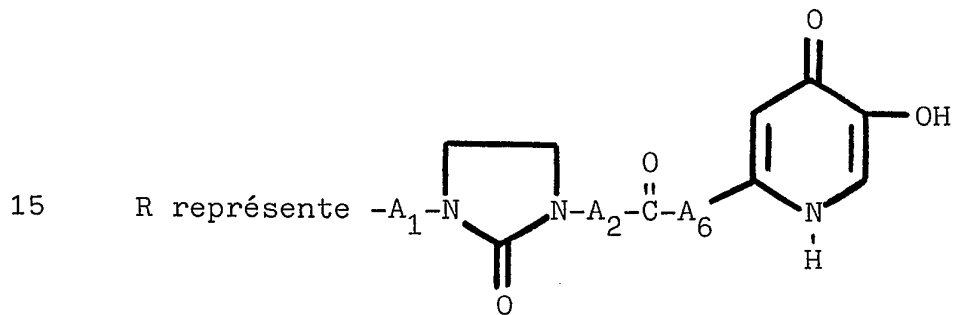
H) Acide (3S)- 2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-

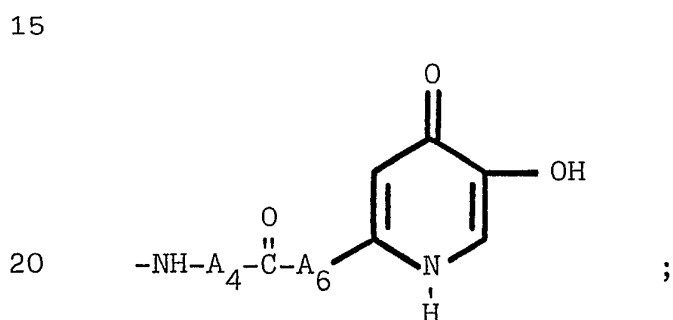
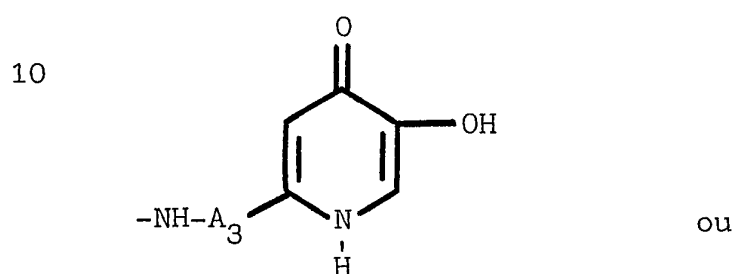
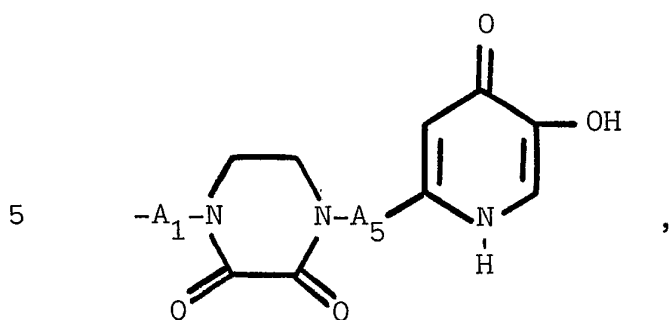
REVENDEICATIONS

1. Composé répondant à la formule :



ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables,
10 formule dans laquelle



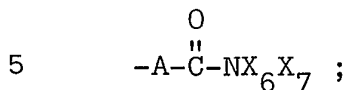
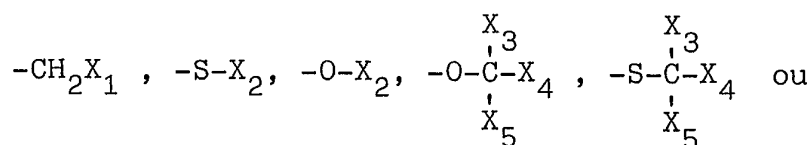


R_1 représente un groupe acyle dérivant d'un acide carboxylique ;

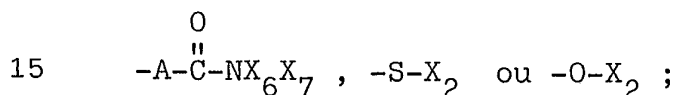
25 R_2 et R_3 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe alcényle, un groupe alcynyle, un groupe cycloalkyle, un groupe phényle, un groupe phényle substitué ou un hétérocycle tétragonal, pentagonal, hexagonal ou heptagonal ou un des radicaux

30 R_2 et R_3 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un groupe azido, un groupe halométhyle, un groupe dihalométhyle, un groupe trihalométhyle, un groupe alcoxycarbonyle, un groupe 2-phényléthényle, un groupe 2-phényléthynyle, un groupe carboxy,

35



X_1 représente un groupe azido, un groupe amino, un groupe hydroxy, un groupe carboxy, un groupe alcoxycarbonyle, un groupe alcanoylamino, un groupe phénylcarbonylamino, un groupe (phényl substitué)carbonylamino, un groupe alkylsulfonyloxy, un groupe phénylsulfonyloxy, un groupe (phényl substitué)sulfonyloxy, un groupe phényle, un groupe phényle substitué, un groupe cyano,



X_2 représente un groupe alkyle, un groupe alkyle substitué, un groupe phényle, un groupe phényle substitué, un groupe phénylalkyle, un groupe (phényl substitué)alkyle, un groupe alcanoyle, un groupe phénylalcanyole, un groupe (phényl substitué)alcanoyle, un groupe phénylcarbonyle, un groupe (phényl substitué)carbonyle ou un groupe hétéroarylcabonyle ;

un des radicaux X_3 et X_4 représente un atome d'hydrogène et l'autre représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle, ou X_3 et X_4 , pris ensemble avec l'atome de carbone auquel ils sont reliés, forment un groupe cycloalkyle ;

X_5 représente un groupe formyle, un groupe alcanoyle, un groupe phénylcarbonyle, un groupe (phényl substitué)carbonyle, un groupe phénylalkylcarbonyle, un groupe (phényl substitué)alkylcarbonyle, un groupe carboxy, un groupe alcoxycarbonyle, un groupe aminocarbonyle, un groupe (amino substitué)carbonyle ou un groupe cyano ;

X_6 et X_7 sont identiques ou différents et représentent chacun un atome d'hydrogène, un groupe alkyle, un groupe phényle ou un groupe phényle substitué ou X_6 représente un atome d'hydrogène et X_7 représente un groupe amino, un groupe amino substitué, un groupe alcanoylamino ou un groupe alcoxy, ou encore X_6 et X_7 , pris ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont reliés, forment un hétérocycle tétragonal, pentagonal, hexagonal ou heptagonal ;

A représente $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-(\text{CH}_2)_m-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_m-\text{NH}-$ ou $-\text{CH}_2-\text{S}-\text{CH}_2-$;
 m représente 0, 1 ou 2 ;

A_1 représente une liaison simple, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$,
 $-\text{NH}-$ ou $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-$;

A_2 représente une liaison simple, $-\text{NH}-$,
 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ou $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-$;

A_3 représente $-(\text{CH}_2)_p-$, $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$,
 $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-$ ou
 $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{CH}_2-$;

A_4 représente $-\text{NH}-$, $-(\text{CH}_2)_p-$, $-(\text{CH}_2)_y-\text{NH}-$,
 $-\text{NH}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-$, $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-\text{NH}-$ ou $-\overset{\text{CH}_2\text{X}}{\underset{|}{\text{N}}}-$;

A_5 représente une liaison simple, $-\text{CH}_2-$,
 $-\text{NH}-\text{CH}_2-$, $-\text{N}=\text{CH}-$ ou $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_q-$;

A_6 représente une liaison simple, $-\text{CH}=\text{CH}-$
ou $-(\text{CH}_2)_t-$;

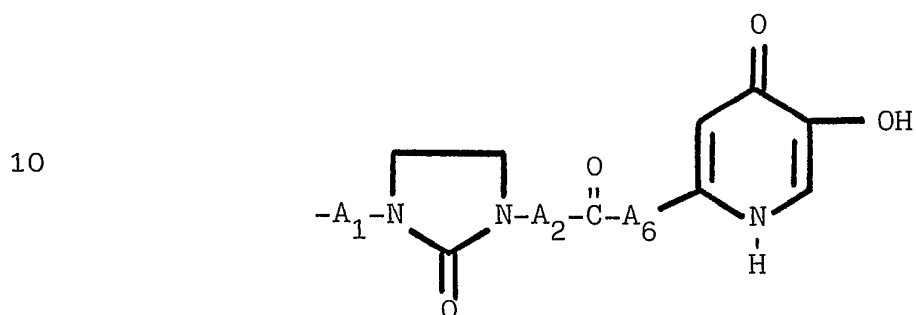
p représente 0 ou 1 ;
 y représente 2, 3 ou 4 ;

q représente 0 ou 1 ;

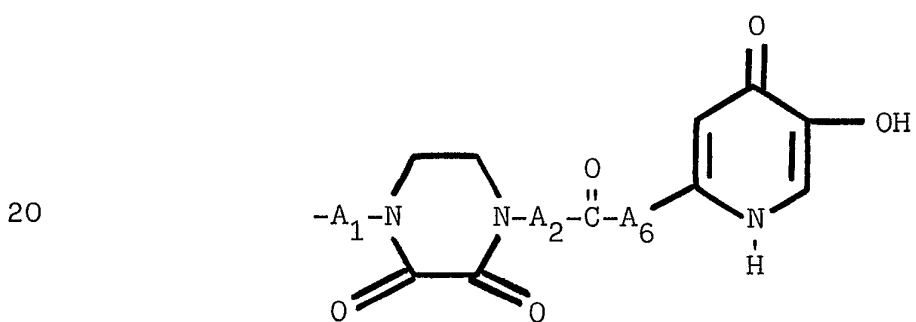
t représente 1, 2, 3 ou 4 ; et

X représente un atome d'hydrogène, un groupe carboxy ou un groupe carbamoyle.

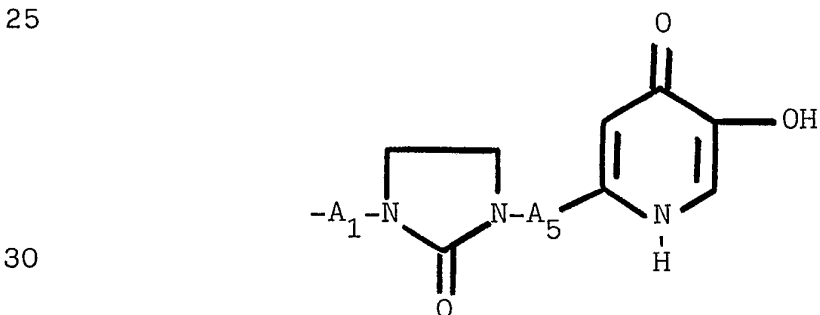
5 2. Composé selon la revendication 1 dans lequel R représente



15 3. Composé selon la revendication 1 dans lequel R représente

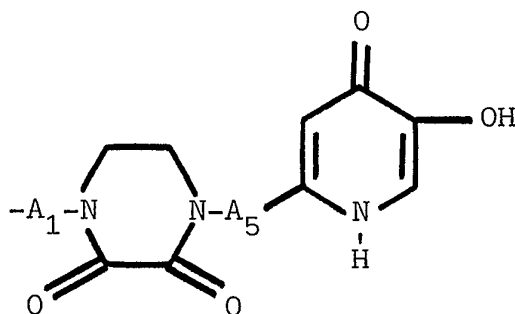


25 4. Composé selon la revendication 1 dans lequel R représente



5. Composé selon la revendication 1 dans lequel R représente

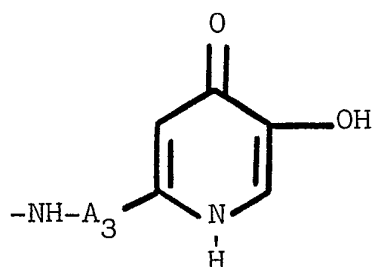
5



10

6. Composé selon la revendication 1 dans lequel R représente

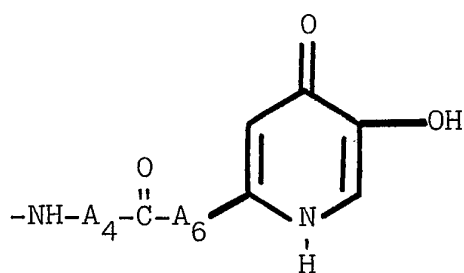
15



20

7. Composé selon la revendication 1 dans lequel R représente

25



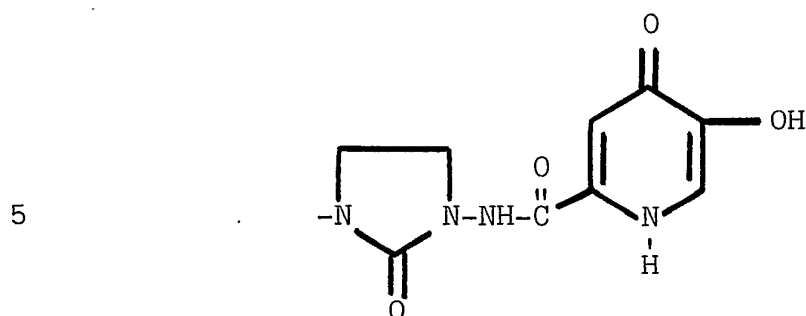
8. Composé selon la revendication 2 dans lequel A_1 représente une liaison simple.

9. Composé selon la revendication 2 dans lequel A_2 représente $-NH-$.

30

10. Composé selon la revendication 2 dans lequel A_6 représente une liaison simple.

11. Composé selon la revendication 1 dans lequel R_1 représente



12. Composé selon la revendication 1 dans lequel R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène.

13. Composé selon la revendication 1 dans

lequel R_1 représente $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}_1 \\ | \\ \text{R}_g \end{array}$ et R_g représente un

15 groupe 2-amino-4-thiazolyle, tandis que R_1 représente un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe carboxyméthyle, un groupe 1-carboxy-1-méthyléthyle, un groupe 1-carboxy-1-éthyle ou $\begin{array}{c} \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_s \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{C}-\text{COOH} \end{array}$ où s représente

20 1, 2 ou 3.

14. Composé selon la revendication 1 dans lequel R_1 représente

25 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}_1 \\ | \\ \text{R}_g \end{array}$, R_g représente un groupe 2-amino-4-thiazolyle et R_1 représente un groupe carboxyméthyle, un

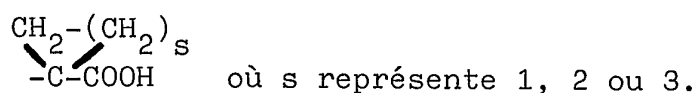
groupe 1-carboxy-1-méthyléthyle, un groupe 1-carboxy-1-éthyle ou $\begin{array}{c} \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_s \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{C}-\text{COOH} \end{array}$ où s représente 1, 2 ou 3.

30 15. Composé selon la revendication 2 dans

lequel R_1 représente $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{O}-\text{R}_1 \\ | \\ \text{R}_g \end{array}$ et R_g représente

35 un groupe 2-amino-4-thiazolyle, tandis que R_1 représente un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe

carboxyméthyle, un groupe 1-carboxy-1-méthyléthyle, un groupe 1-carboxy-1-éthyle ou



5 16. Composé selon la revendication 2 dans

lequel R_1 représente $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{N}-\text{O}-R_1 \\ | \\ R_g \end{array}$, R_g représente un groupe 2-amino-4-thiazolyle et R_i représente un groupe

10 carboxyméthyle, un groupe 1-carboxy-1-méthyléthyle,

un groupe 1-carboxy-1-éthyle ou $\begin{array}{c} \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_s \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{C}-\text{COOH} \end{array}$ où s représente 1, 2 ou 3.

15 17. Composé selon la revendication 11 dans

lequel R_1 représente $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{O}-R_1 \\ \parallel \\ R_g \end{array}$ et R_g représente

un groupe 2-amino-4-thiazolyle, tandis que R_i représente un groupe méthyle, un groupe éthyle, un groupe

20 carboxyméthyle, un groupe 1-carboxy-1-méthyléthyle,

un groupe 1-carboxy-1-éthyle ou $\begin{array}{c} \text{CH}_2-(\text{CH}_2)_s \\ \diagdown \quad \diagup \\ -\text{C}-\text{COOH} \end{array}$ où s représente 1, 2 ou 3.

25 18. Composé selon la revendication 11

dans lequel R_1 représente $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C}-\text{C}=\text{N}-\text{O}-R_1 \\ | \\ R_g \end{array}$, R_g représente

un groupe 2-amino-4-thiazolyle et R_i représente un groupe carboxyméthyle ou un groupe 1-carboxy-1-méthyl-

30 éthyle.

19. Composé selon la revendication 11 dans lequel R_2 et R_3 représentent chacun un atome d'hydrogène.

20. Composé selon la revendication 1, à savoir l'acide $\text{[3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazo-}$

lyl)-2-[1-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

21. Composé selon la revendication 1, à savoir l'acide [3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]sulfonyl]-amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

22. Composé selon la revendication 1, à savoir l'acide [3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[3-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]amino]-2-oxo-1-imidazolidinyl]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-acétique ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

23. Composé selon la revendication 1, à savoir l'acide [3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)méthyl]amino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

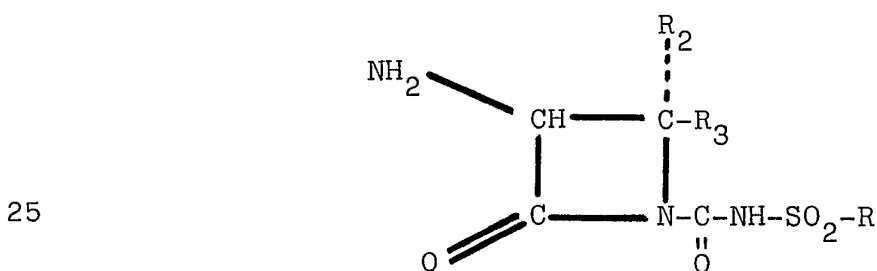
24. Composé selon la revendication 1, à savoir l'acide [3S(Z)]-2-[1-(2-amino-4-thiazolyl)-2-[1-[2-(1,4-dihydro-5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl]hydrazino]carbonyl]hydrazino]sulfonyl]amino]carbonyl]-2-oxo-3-azétidinyl]amino]-2-oxoéthylidène]amino]oxy]-2-méthylpropanoïque ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

25. Composé selon la revendication 1, à savoir l'acide $\square 3S-\square 3\alpha(Z), 4B \square \square -2-\square \square \square 1-(2-$
 amino-4-thiazolyl)-2- $\square \square 1-\square \square \square \square 2-\square (1,4$ -dihydro-
 5-hydroxy-4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ hydrazino $\square$ -
 5 sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -4-méthyl-2-oxo-3-azéti-
 dinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ -2-mé-
 thylpropanoïque ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables.

26. Composé selon la revendication 1, à savoir l'acide $\square 3S(Z) \square -1-\square \square \square 1-(2$ -amino-4-thia-
 10 zolyl)-2- $\square \square 1-\square \square \square \square 3-\square \square (1,4$ -dihydro-5-hydroxy-
 4-oxo-2-pyridinyl)carbonyl $\square$ amino $\square$ -2-oxo-1-imidazo-
 lidinyl $\square$ sulfonyl $\square$ amino $\square$ carbonyl $\square$ -2-oxo-3-azéti-
 dinyl $\square$ amino $\square$ -2-oxoéthylidène $\square$ amino $\square$ oxy $\square$ cyclo-
 15 pentane-carboxylique ou un de ses sels pharmaceuti-
 quement acceptables.

27. Procédé de préparation de composés selon les revendications 1 à 26, caractérisé en ce qu'il comprend les étapes qui consistent à :

20 (1) acyler un composé de formule :



avec un groupe acyle R₁ dérivant d'un acide R₁-carboxylique, ou

30 (2) introduire un groupe activateur -CO-NH-SO₂R dans un composé de formule :

