CH 645 635 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(51) Int. Cl.³: C 07 D 253/06
C 07 D 249/12
C 07 D 257/04

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

(12) **FASCICULE DU BREVET** A5

(11) **645 635**

(21) Numéro de la demande: 277/81

(22) Date de dépôt: 16.01.1981

(30) Priorité(s): 17.01.1980 FR 80 00979
13.05.1980 FR 80 10708

(24) Brevet délivré le: 15.10.1984

(45) Fascicule du brevet publié le: 15.10.1984

(73) Titulaire(s):
Rhône-Poulenc Industries, Paris 8e (FR)

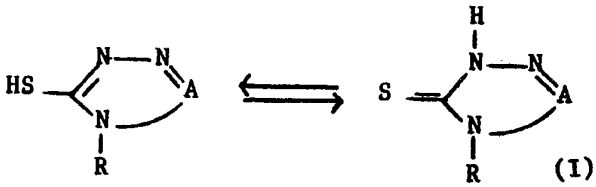
(72) Inventeur(s):
Farge, Daniel, Thiais (FR)
Le Roy, Pierre, Thiais (FR)
Moutonnier, Claude, Le Plessis-Robinson (FR)
Peyronel, Jean-François, Palaiseau (FR)

(74) Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

(54) Thiols et leurs procédés de préparation.

(57) On décrit de nouveaux thiols répondant à la formule générale (I) dans laquelle =A- représente un radical hydroxy-2 oxo-1 éthanyle-1 ylidène-2 ou alcoyloxycarbonylméthine ou un atome d'azote, R représente un radical alcoyle diversement substitué, leurs sels alcalins ou alcalinoterreux.

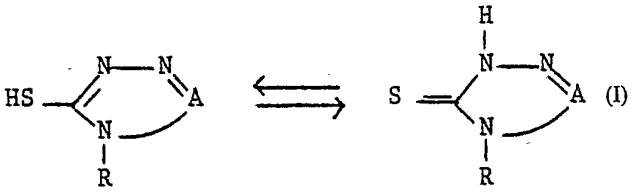
Ces nouveaux produits sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de céphalosporines anti-bactériennes.



(I)

REVENDICATIONS

1. Thiol, caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale:



(I)

dans laquelle:

le symbole =A– représente un radical trivalent choisi parmi hydroxy-2 oxo-1 éthanyle-1 ylidène-2 et alcoyloxycarbonylméthine ou un atome d'azote, et

le symbole R a la définition suivante:

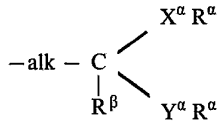
1) lorsque A est un radical hydroxy-2 oxo-1 éthanyle-1 ylidène-2, R est choisi parmi:

a) dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyle-2 protégés respectivement sous forme de radicaux diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxannyle-5,

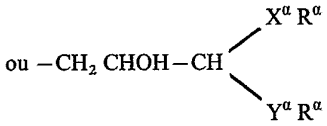
b) alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par un radical alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino dont la partie acyle est substituée par hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino, R est en outre alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido,

c) alcoyle contenant 2 à 5 atomes de carbone substitué par un radical alcoyloxyimino ou hydroxyimino,

d) un radical de formule générale:



(IIIa)



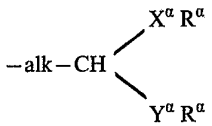
(IIIb)

dans laquelle alk est un radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes de carbone, X^α et Y^α sont identiques et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre et R^α représente un radical alcoyle, ou bien X^α et Y^α sont identiques ou différents et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre et les radicaux R^α forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone, et R^β représente un radical alcoyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, ou bien

e) carbamoyloxyalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle ou alcoylsulfonylalcoyle dans lesquels la partie alcoyle liée à la triazine contient 2 à 4 atomes de carbone,

f) phénylalcoyle ou alcoylthioalcoyle

g) un radical de formule générale:



(IIIc)

dans laquelle alk, X^α, Y^α et R^α sont définis comme dans les formules (IIIa) et (IIIb);

2) lorsque A est un radical alcoyloxycarbonylméthine, R est choisi parmi les radicaux définis ci-avant en 1a, b, c ou d;

3) lorsque A est un atome d'azote, R est choisi parmi:

a) dihydroxy-1,3 propyle-2 libre ou protégé sous la forme d'un radical diméthyl-2,2 dioxannyle-5,

b) un radical (IIIb) ou (IIIc) tel que défini ci-dessus,

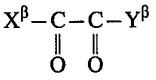
étant entendu que les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus sont, sauf mention spéciale, droits ou ramifiés et contiennent de 1 à 4 atomes de carbone,

ainsi que ses sels alcalins ou alcalino-terreux.

2. Un procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1 pour lequel A représente un radical hydroxy-2 oxo-1 éthanyle-1 ylidène-2 ou alcoyloxycarbonylméthine et R a la définition correspondante, caractérisé en ce que l'on fait agir un thiosemicarbazide de formule générale:

$$R-NH-CS-NH-NH_2$$

dans laquelle R est défini comme ci-dessus et, lorsque R contient des substituants amino ou alcoylamino, ils peuvent être à l'état protégé, sur un dérivé de l'acide oxalique de formule générale:

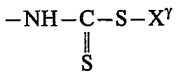


dans laquelle X^β et Y^β, qui sont identiques ou différents, représentent des atomes de chlore ou des radicaux alcoyloxy droits ou ramifiés contenant 1 à 4 atomes de carbone, en présence d'un alcoolate alcalin, puis sépare éventuellement les produits obtenus, élimine le cas échéant les radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel alcalin ou alcalino-terreux.

3. Un procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un isothiocyanate ou un dithiocarbamate de formule générale:

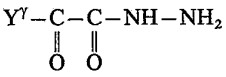
$$R-Z$$

dans laquelle R est défini comme dans la revendication 1 et, lorsque R contient des substituants amino ou alcoylamino, ils peuvent être à l'état protégé, et Z est un radical isothiocyanato ou un radical de formule générale:



dans laquelle X^γ est un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone,

— sur un produit de formule générale:

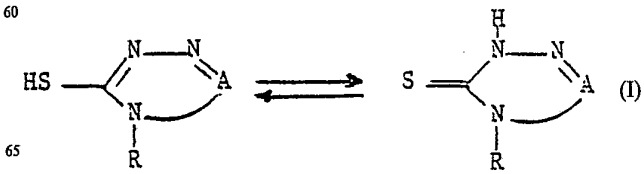


dans laquelle Y^γ est un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino dont chaque portion alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone en présence d'un agent basique, lorsque l'on veut préparer un produit selon la revendication 1 dans laquelle A est un radical hydroxy-2 oxo-2 éthanyle-1 ylidène-2 ou alcoyloxycarbonylméthine, ou

— sur l'azoture de sodium lorsque l'on veut préparer un produit selon la revendication 1 pour lequel A est un atome d'azote, puis, le cas échéant, sépare les produits obtenus, élimine s'il y a lieu les radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel alcalin ou alcalino-terreux.

4. Un procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, caractérisé en ce que l'on sépare les produits obtenus par cristallisation ou par chromatographie.

La présente invention concerne de nouveaux thiols (éventuellement sous leur forme tautomère) répondant à la formule générale:



(I)

leurs sels avec les métaux alcalins ou alcalino-terreux et leur préparation.

Dans la formule générale (I):
le symbole =A– représente un atome d'azote ou un radical trivalent choisi parmi hydroxy-2 oxo-1 éthanyle-1 ylidène-2 (IIa) et alcoyloxycarbonylméthine (IIb), et
le symbole R a la définition suivante:

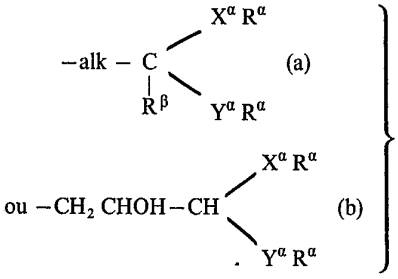
1) lorsque A est un radical (IIa), R est choisi parmi:

a) dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyle-2 protégés respectivement sous forme de radicaux diméthyl-2,2 dioxolannyle-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxannyle-5,

b) alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué par un radical alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (dont la partie acyle est substituée par hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido,

c) alcoyle contenant 2 à 5 atomes de carbone substitué par un radical alcoyloxyimino ou hydroxyimino,

d) un radical de formule générale:



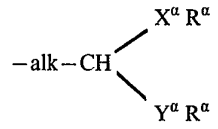
(III)

dans laquelle alk est un radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes de carbone, X^α et Y^α sont identiques et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre et R^α représente un radical alcoyle, ou bien X^α et Y^α sont identiques ou différents et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre et les radicaux R^α forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone, et R^β représente un radical alcoyle contenant 1 à 3 atomes de carbone, ou bien

e) carbamoyloxyalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle ou alcoylsulfonylalcoyle dans lesquels la partie alcoyle liée à la triazine contient 2 à 4 atomes de carbone,

f) phénylalcoyle ou alcoylthioalcoyle

g) un radical de formule générale:



(IIIc)

dans laquelle alk, X^α, Y^α et R^α sont définis comme dans les formules (IIIa) et (IIIb),

2) lorsque A est un radical (IIb), R est choisi parmi les radicaux définis ci-avant en 1a, b, c ou d,

3) lorsque A est un atome d'azote, R est choisi parmi:

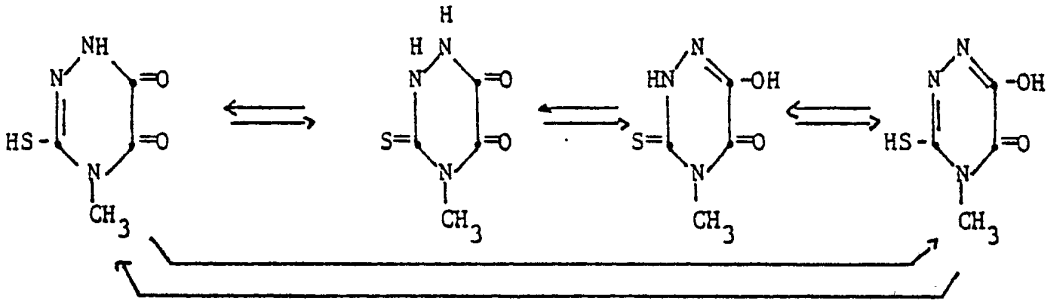
a) dihydroxy-1,3 propyle-2 libre ou protégé sous la forme d'un radical diméthyl-2,2 dioxannyle-5,

b) un radical (IIIb) ou (IIIc) tel que défini ci-dessus.

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

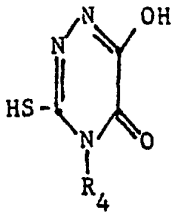
Dans «C.R. Acad. Sci.», sér. C, 267, *25*, 1726 (1968) ont été décrits la thioxo-3 méthyl-4 dioxo-5,6 hexahydrotriazine-1,2,4 et le N-méthylmercapto-3 éthoxycarbonyl-5 triazole-1,2,4, et leur préparation à partir de méthyl-4 thiosemicarbazide et du diester éthylique de l'acide oxalique.

Dans «Bull. Soc. Chim.», *4*, 1599 (1970) ont été décrites la thioxo-3 méthyl-4 dioxo-5,6 hexahydrotriazine-1,2,4 et ses formes tautomères:



Dans la demande de brevet français publiée sous le N° 2275215 ont été décrites des dioxo-5,6 mercapto-3 triazines substituées en position -4 par des radicaux alcoyle, allyle et méthoxy-2 éthyle, qui sont des intermédiaires pour la synthèse de céphalosporines.

Dans le brevet belge N° 872616 ont été décrites des triazines de formule générale:



dans laquelle R_4 est un groupement alcoyle, qui sont des intermédiaires pour la synthèse de céphalosporines.

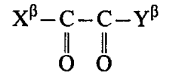
Lorsque le symbole A est un radical (IIa), les produits selon l'invention sont des triazines qui existent également sous les diverses formes tautomères décrites ci-dessus.

Par ailleurs, lorsque le radical R représente un substituant hydroxyiminoalcoyle ou alcoyloxyiminoalcoyle, ce groupement peut présenter les isoméries syn et anti, et ces isomères et leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lesquels A est un radical (IIa) ou (IIb) et R a la définition correspondante peuvent être préparés à partir d'un thiosemicarbazide de formule générale:

$$R-NH-CS-NH-NH_2 \qquad (IV)$$

dans laquelle R est défini comme précédemment (étant entendu que, lorsque R contient un radical amino ou alcoylamino, ce radical peut être protégé) et d'un dérivé de l'acide oxalique de formule générale:



(V)

dans laquelle X^β et Y^β sont identiques ou différents et représentent des atomes de chlore ou des radicaux alcoyloxy droits ou ramifiés contenant 1 à 4 atomes de carbone, en présence d'un alcoolate alcalin dans l'alcool correspondant (par exemple éthylate ou méthylate de sodium dans l'éthanol ou le méthanol ou t-butylate de potassium dans le t-butanol). On opère avantageusement à la température de reflux du mélange réactionnel.

Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (I) pour lequel A est un radical hydroxy-2 oxo-1 éthanyle-1 ylidène-2, on opère de préférence en présence de deux équivalents de l'alcoolate alcalin dans l'alcool correspondant et on isole le sel alcalin di-

rectement par cristallisation, ou éventuellement on isole le thiol par chromatographie ou cristallisation après acidification du mélange réactionnel et extraction.

Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (I) pour lequel A est un radical alcoyloxycarbonylméthine, on opère de préférence en présence d'un équivalent de l'alcoolate alcalin dans l'alcool correspondant et on isole le mercaptotriazole après acidification et extraction:

— soit du mélange réactionnel,

— soit des liqueurs mères (lorsque le sel de la triazine correspondante a cristallisé),

suivies de la chromatographie de la solution obtenue.

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent également être préparés en faisant agir un isothiocyanate ou un dithiocarbamate de formule générale:

$$R-Z \qquad (VI)$$

dans laquelle R est défini comme précédemment (étant entendu que, lorsque R contient un radical amino ou alcoylamino, ce radical peut être protégé), et Z est un radical isothiocyanato ou un radical de formule générale:

$$-NH-\overset{\overset{S}{\|}}{C}-S-X^{\gamma} \qquad (VII)$$

dans laquelle X^{γ} est un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone,

— soit sur un produit de formule générale:

$$Y^{\gamma}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-NH-NH_2 \qquad (VIII)$$

dans laquelle Y^{γ} est un radical alcoyloxy droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone ou un radical amino, alcoylamino ou dialcoylamino dont chaque portion alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, en présence d'un agent basique, lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (I) dans laquelle A est un radical (IIa) ou (IIb),

— soit sur l'azoture de sodium lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (I) dans laquelle A est un atome d'azote.

Il est entendu que, dans le cas où R est un radical dihydroxy-1,3 propyle-2, il est nécessaire de le protéger préalablement sous forme d'acétal cyclique à l'état de radical diméthyl-2,2 dioxannyle-5. On le régénère par acidolyse après la réaction. La régénération s'effectue par exemple par l'acide trifluoracétique, l'acide formique aqueux ou non, l'acide paratoluènesulfonique ou l'acide méthanesulfonique.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle A est un radical (IIa) ou (IIb), on opère généralement dans les conditions décrites précédemment pour la réaction des produits (IV) et (V).

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle A est un atome d'azote, on opère en milieu aqueux ou hydro-organique ou dans un solvant miscible à l'eau [tel qu'un alcool (par exemple méthanol ou éthanol), l'acétonitrile, l'acétone ou le diméthylformamide], à une température comprise entre 60°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Le thiosemicarbazide de formule générale (IV) et les produits de formule générale (VI) peuvent être préparés par application de l'une des méthodes décrites par K.A. Jensen et coll., «Acta Chem. Scand.», *22*, 1 (1968), ou par application de la méthode décrite par Y. Kazakov et J.Y. Potovskii, «Doklady Acad. Nauk. SSSR», 134, 824 (1960), étant entendu que, lorsque R contient un radical amino ou alcoylamino, ce radical est protégé. De plus:

— Les produits de formule générale (VI) peuvent également être obtenus par application des méthodes décrites dans «Houben Weyl», tome 9, pp. 837-845 et pp. 869-878 [G. Thieme Verlag Stuttgart (1955)].

— Lorsque R est phénylalcoyle, le thiosemicarbazide de formule générale (IV) peut être préparé par application de la méthode décrite par W. Baird et coll., «J. Chem. Soc.», 2527 (1927).

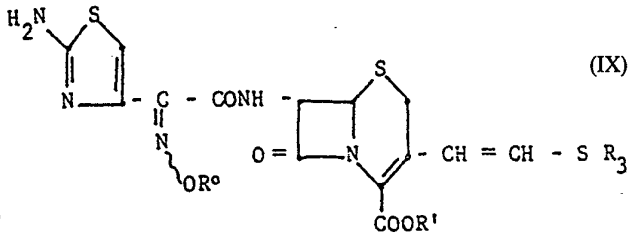
— Lorsque R est alcoylthioalcoyle, le thiosemicarbazide de formule générale (IV) peut être préparé par action d'hydrate d'hydrazine sur le N-(alcoylthioalcoyl)dithiocarbamate de méthyle dans l'éthanol, à la température de reflux du mélange réactionnel.

— Lorque R représente un radical de formule générale (IIIc), le thiosemicarbazide de formule générale (IV) peut être préparé par action d'hydrate d'hydrazine sur l'isothiocyanate correspondant dans l'éthanol, à une température comprise entre 0 et 10°C.

La protection et l'élimination du radical protecteur des groupes amino ou alcoylamino portés éventuellement par R s'effectuent selon les méthodes habituelles qui n'altèrent pas le reste de la molécule. On utilise notamment le groupement t-butoxycarbonyle, qui peut être éliminé par hydrolyse acide.

Les produits de formule générale (VIII) ont été décrits par M. Pesson et M. Antoine, «Bull. Soc. Chim. France», *4*, 1599 (1970).

Les nouveaux produits de formule générale (I) et leurs sels sont utiles notamment comme intermédiaires pour la préparation de céphalosporines de formule générale:



(IX)

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

$$-CH(R'')-OCOR''' \qquad (X)$$

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

1. R_3 représente un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 par un radical:

a) dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyle-2,

b) alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone substitué [par un radical amino, alcoylsulfonylamino, sulfamoylamino, acylamino (dont la partie acyle est substituée par hydroxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino), alcoyloxycarbonylamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido],

c) alcoyle contenant 2 à 5 atomes de carbone substitué [par un radical alcoyloxyimino ou hydroxyimino],

d) un radical de formule générale (IIIa) ou (IIIb),

e) acylalcoyle ou formyl-2 hydroxy-2 éthyle,

f) carbamoyloxyalcoyle, alcoylsulfinylalcoyle ou alcoylsulfonylalcoyle dans lesquels la partie alcoyle liée à la triazine contient 2 à 4 atomes de carbone,

g) phénylalcoyle ou alcoylthioalcoyle,

h) un radical de formule générale (IIIc), ou bien

2. R_3 représente un radical alcoyloxycarbonyl-2 triazol-1,3,4 yl-5 substitué en position -1 par un radical défini comme ci-avant en 1a, b, c, d ou e, ou bien

3. R_3 est un radical tétrazolyle-5 substitué en position −1 par un radical choisi parmi:

a) dihydroxy-1,3 propyle-2,

b) un radical de formule générale (IIIb) ou (IIIc) tel que défini ci-dessus, ou

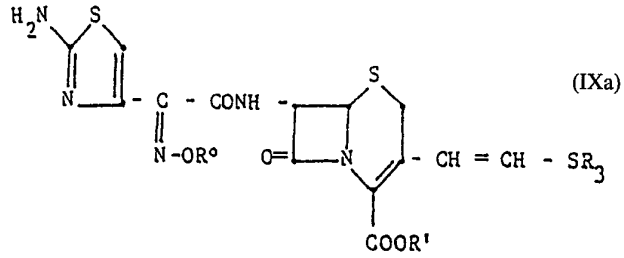
c) formylalcoyle ou formyl-2 hydroxy-2 éthyle.

Le substituant en position −3 des produits de formule générale (IX) peut se présenter sous forme cis ou trans ou sous celle d'un mélange des formes cis et trans.

Dans ce qui suit, la stéréo-isomérie trans est désignée par E et la stéréo-isomérie cis est désignée par Z.

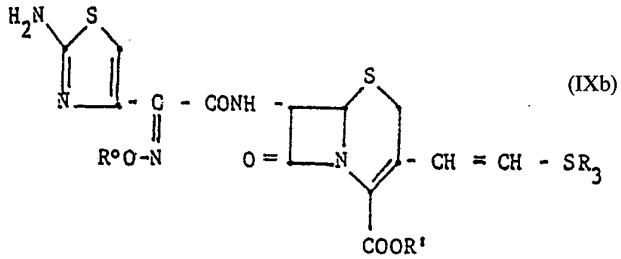
Par ailleurs, le groupement OR° peut se trouver dans l'une des positions syn ou anti et ces isomères et leurs mélanges peuvent être préparés à partir des produits de la présente invention.

La forme syn peut être représentée par la formule:



(IXa)

La forme anti peut être représentée par la formule:

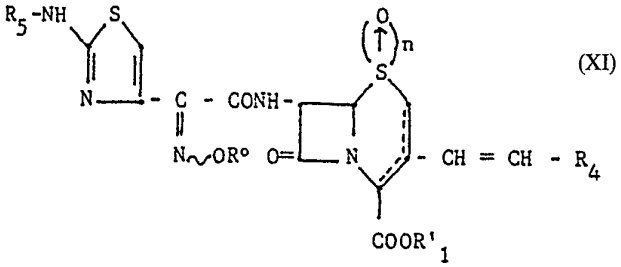


(IXb)

De plus, lorsque le radical R_3 contient un radical formylalcoyle, il peut se présenter sous sa forme aldéhyde libre ou hydrate d'aldéhyde.

Les produits selon l'invention peuvent être mis en œuvre de la manière suivante:

On fait agir un produit de formule générale (I) (ou un de ses sels alcalins ou alcalino-terreux), dans laquelle R est défini comme précédemment, sur un dérivé de la céphalosporine de formule générale:



(XI)

(ou un mélange des isomères de ce dérivé) dans laquelle R° est défini comme précédemment, R'_1 est défini comme R′ ou représente un radical protecteur facilement éliminable, par exemple méthoxyméthyle, t-butyle, benzhydryle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, n représente 0 ou 1 (lorsque n = 0, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 et, lorsque n = 1, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 selon la nomenclature des «Chemical Abstracts»), le substituant sur l'atome de carbone en position −3 du bicyclooctène présente la stéréo-isomérie E ou Z,

R_4 représente un radical de formule générale:

$$-O-SO_2-R'_4 \qquad (XII)$$

ou

$$-O-CO-R''_4 \qquad (XIII)$$

dans lesquelles R'_4 est un radical alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro, et

R''_4 est défini comme R'_4 ou représente un radical acylméthyle, acyl-2 éthyle, acyl-2 propyle, alcoyloxycarbonylméthyle, alcoyloxycarbonyl-2 éthyle ou alcoyloxycarbonyl-2 propyle, et

R_5 représente un atome d'hydrogène ou un radical protecteur du groupement amino, facilement éliminable, tel qu'un groupement t-butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloracétyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p-nitrobenzyloxycarbonyle, p-méthoxybenzyloxycarbonyle, formyle ou trifluoracétyle, puis on réduit l'oxyde obtenu (lorsque n = 1) et, s'il y a lieu, on élimine les radicaux protecteurs.

Il est entendu que, lorsque R° représente l'hydrogène, il est nécessaire de protéger l'oxime. La protection de l'oxime peut être effectuée par toute méthode connue et qui n'altère pas le reste de la molécule. On utilise notamment les groupements trityle, tétrahydropyrannyle ou méthoxy-2 propyle-2, qui sont éliminables par acidolyse, par exemple par l'acide trifluoracétique, l'acide formique aqueux ou non ou l'acide paratoluènesulfonique. L'élimination s'effectue indifféremment avant, simultanément ou après celle des autres radicaux protecteurs.

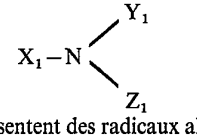
Il est également entendu que, lorsque le produit de formule générale (I) contient un substituant susceptible d'interférer avec la réaction, il est préférable de protéger ce groupement (notamment lorsqu'il contient un radical amino, alcoylamino ou hydroxy).

De plus, lorsque le produit de formule générale (I) contient un substituant susceptible d'interférer avec la réaction de réduction, il est préférable d'utiliser un produit de formule générale (XI) dans lequel n = 0 (notamment lorsqu'il contient un radical hydroxy ou sulfonyle).

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (IX) dans laquelle R_3 contient un radical formylalcoyle ou acylalcoyle, on fait agir le thiol correspondant dans lequel ce radical est protégé à l'état d'acétal de formule générale (IIIa), (IIIb) ou (IIIc), puis élimine le radical protecteur.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (IX) dans laquelle R_3 est substitué par un radical aminoalcoyle, on fait agir le thiol correspondant de formule générale (I) dans lequel ce radical est protégé par un radical t-butoxycarbonyle, puis élimine le radical protecteur après la réaction.

La réaction s'effectue généralement en présence d'une base organique, telle qu'une pyridine ou une base organique tertiaire du type:



(XIV)

où X_1, Y_1 et Z_1 représentent des radicaux alcoyle ou phényle, ou éventuellement deux d'entre eux forment un cycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés. On utilise par exemple la diisopropyléthylamine ou la diéthylphénylamine.

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

Il est également possible d'opérer en présence de bicarbonate alcalin dans un solvant tel que cité ci-dessus, éventuellement en présence d'eau.

On opère à une température comprise entre −20°C et la température de reflux du mélange réactionnel, la température choisie étant variable selon le thiol employé. De même, selon le thiol employé, le temps de réaction peut varier de 5 min à 48 h.

Eventuellement on opère sous azote.

Lorsque l'on fait agir un sel alcalin ou alcalino-terreux du produit de formule générale (I), il est préférable d'utiliser une céphalosporine de formule générale (XI) dans laquelle n = 0 et, par ailleurs, il n'est pas nécessaire d'opérer en présence d'une base organique telle que définie ci-dessus.

De préférence, lorsque l'on veut utiliser un bicyclooctène-3 de formule générale (XI), on met en œuvre un tel produit pour lequel R'_1 est autre que l'hydrogène.

La réduction du S-oxyde peut être effectuée dans les conditions décrites dans la demande de brevet allemand N° 2637176.

Selon la nature des groupements protecteurs, leur élimination peut être effectuée simultanément ou successivement selon les méthodes usuelles.

A titre d'exemples:

1. L'élimination des groupements protecteurs d'amines s'effectue:

— Lorsqu'il s'agit d'un radical t-butoxycarbonyle, trityle, p-méthoxybenzyloxycarbonyle ou formyle: par traitement en milieu acide. De préférence, on utilise l'acide trifluoracétique en opérant à une température comprise enre 0 et 20°C, ou bien on utilise l'acide formique anhydre ou aqueux, ou encore l'acide paratoluènesulfonique ou méthanesulfonique dans l'acétone à la température de reflux du mélange réactionnel. Dans ces conditions, le produit de formule générale (IX) peut être obtenu sous forme de trifluoracétate, de solvate avec l'acide formique, de méthanesulfonate ou de paratoluènesulfonate, dont on peut libérer la fonction amine par toute méthode connue en soi pour obtenir une amine à partir de l'un de ses sels sans toucher au reste de la molécule. On opère notamment par mise en contact avec une résine échangeuse d'ions ou par action d'une base organique.

— Lorsqu'il s'agit d'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou p-nitrobenzyloxycarbonyle: par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique).

— Lorsqu'il s'agit d'un radical chloracétyle ou trichloracétyle: par application de la méthode décrite dans le brevet français publié sous le N° 2243199.

— Lorsqu'il s'agit d'un radical benzyle, dibenzyle ou benzyloxycarbonyle: par hydrogénation catalytique.

— Lorsqu'il s'agit d'un radical trifluoracétyle: par traitement en milieu basique.

2. L'élimination des groupements protecteurs du radical carboxy s'effectue:

— Lorsqu'il s'agit d'un groupement t-butyle, p-méthoxybenzyle ou benzhydryle: par traitement en milieu acide, dans les conditions décrites ci-dessus pour l'élimination du radical trityle protecteur d'amino. Dans le cas du radical benzhydryle, on peut opérer en présence d'anisole.

— Lorsqu'il s'agit d'un groupement méthoxyméthyle: par traitement en milieu acide dilué.

— Lorsqu'il s'agit d'un groupement p-nitrobenzyle: par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique ou par hydrogénolyse).

3. L'élimination des groupements protecteurs de l'oxime et/ou des radicaux hydroxy s'effectue:

— Lorsqu'il s'agit de groupement trityle ou tétrahydropyrannyle, ou des radicaux diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl ou diméthyl-2,2 dioxannyl-5: par acidolyse, par exemple par l'acide trifluoracétique, l'acide formique aqueux ou non, ou l'acide paratoluènesulfonique.

— Lorqu'il s'agit du groupement méthoxy-2 propyl-2: selon la méthode décrite dans le brevet belge N° 875379.

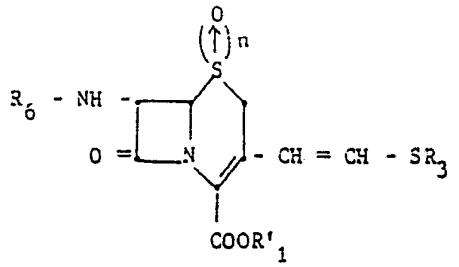
4. L'élimination des groupements protecteurs dans les radicaux de formule générale (IIIb), (IIIc) ou (IIIa) (lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (IX) dans laquelle R_3 contient un radical formylalcoyle ou acylalcoyle), s'effectue:

— En présence d'un acide sulfonique (par exemple acide méthanesulfonique ou acide p-toluènesulfonique) dans un solvant organique (par exemple acétonitrile ou acétone), éventuellement en présence d'eau et éventuellement en présence d'un réactif acétalisable tel que l'acétone, l'acide glyoxylique, le benzaldéhyde ou l'acide pyruvique, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

— Ou bien, lorsque le radical R_3 doit être un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en -4 par formylalcoyle ou acylalcoyle, par action d'acide formique aqueux (contenant de préférence moins de 10% d'eau), soit en présence ou non de silice, soit par transacétalisation en présence d'un réactif acétalisable tel que défini ci-dessus.

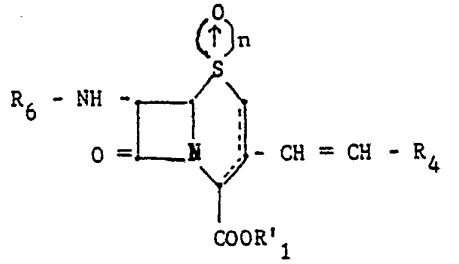
Les produits selon l'invention peuvent également être mis en œuvre pour la préparation des céphalosporines de formule générale (IX) en opérant de la manière suivante.

On prépare un produit de formule générale:



(XV)

dans laquelle R'_1, R_3 et n sont définis comme précédemment et R_6 est un radical facilement éliminable, en faisant agir un produit de formule générale (I) sur un dérivé de la céphalosporine (ou sur un mélange de ses isomères) de formule générale:



(XVI)

dans laquelle, R'_1, R_4, R_6 et n étant définis comme précédemment, lorsque n = 0, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3; lorsque n = 1, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 et le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréo-isomérie E ou Z.

Par radical R_6 facilement éliminable, on entend un radical benzydryle ou trityle, un radical trichloro-2,2,2 éthyle, un radical acyle de formule générale:

$$R_7-CO- \qquad \text{(XVII)}$$

[dans laquelle R_7 est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle (éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou par un radical phényle ou phénoxy) ou phényle], ou bien un radical de formule générale:

$$R_8OCO- \qquad \text{(XVIII)}$$

[dans laquelle R_8 est un radical alcoyle ramifié non substitué, un radical alcoyle droit ou ramifié (portant un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène, un radical cyano, trialcoylsilyle, phényle, phényle substitué — par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy, nitro ou phényle —, vinyle, allyle ou quinolyle] ou nitrophénylthio. De plus, le radical R_6NH- peut être remplacé par un radical méthylène-imino dans lequel le radical méthylène est substitué par un groupement dialcoylamino ou aryle (ce dernier éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux méthoxy ou nitro).

Comme exemples de radicaux R_6 pouvant être utilisés, on peut citer les radicaux suivants:

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

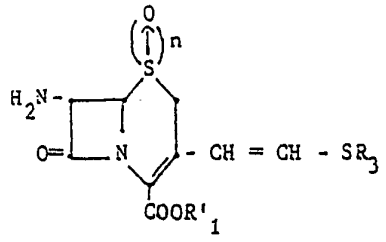
t-butoxycarbonyle
chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
trichloro-2,2-2 éthoxycarbonyle
trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyle
benzyloxycarbonyle
p-méthoxybenzyloxycarbonyle
diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle
p-nitrobenzyloxycarbonyle
diphénylméthoxycarbonyle

(biphénylyl-4)-2 isopropyloxycarbonyle
vinyloxycarbonyle
allyloxycarbonyle
quinolyl-8 oxycarbonyle
o-nitrophénylthio
p-nitrophénylthio.

Comme exemples de radicaux méthylène-imino, on peut citer:
diméthylaminométhylène-imino
diméthoxy-3,4 benzylidène-imino
nitro-4 benzylidène-imino.

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

On prépare un produit de formule générale:



(XIX)

dans laquelle R'_1, R_3 et n sont définis comme précédemment, par élimination du radical R_6 ou élimination simultanée des radicaux protecteurs R_6 et R'_1 du produit de formule générale (XV) dans laquelle R'_1, R_3, R_6 et n sont définis comme précédemment.

L'élimination du radical protecteur R_6 s'effectue par toute méthode connue pour libérer une fonction amine sans toucher au reste de la molécule.

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

— Lorsque R_6 représente trityle, benzhydryle, trichloracétyle, chloracétyle, t-butoxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, p-méthoxybenzyloxycarbonyle et p-nitrobenzyloxycarbonyle, selon les méthodes citées ci-dessus pour la libération du radical amino du produit de formule générale (IX).

— Lorsque R_6 représente formyle, chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle, diphénylméthoxycarbonyle, (biphényl-4)-2 isopropyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, quinolyl-8 oxycarbonyle, o-nitrophénylthio, p-nitrophénylthio et, lorsque R_6NH- est remplacé par diméthylaminométhylène-imino, diméthoxy-3,4 benzylidène-imino ou nitro-4 benzylidène-imino, par hydrolyse en milieu acide.

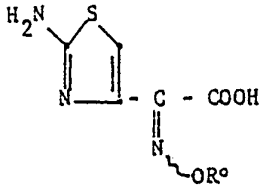
— Lorsque R_6 représente trichloro-2,2-2 éthyle ou trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, par traitement par le zinc dans l'acide acétique.

— Lorsque R_6 représente acétyle, benzoyle, phénylacétyle ou phénoxyacétyle, selon la méthode décrite dans le brevet belge N° 758800.

— Lorsque R_6 représente triméthylsilyléthoxycarbonyle, selon la méthode décrite par H. Gerlach, «Helv. Chim. Acta», *60* (8), 3039 (1977).

— Lorsque R_6 représente p-nitrobenzyloxycarbonyle, par hydrogénolyse en présence de palladium.

On prépare alors un produit de formule générale (IX) tel que défini précédemment en faisant réagir le produit de formule générale (XIX) avec un acide de formule générale:



(XX)

dans laquelle R° est défini comme précédemment et dont la fonction amine est préalablement protégée (ainsi que l'oxime lorsque R° est un atome d'hydrogène), ou avec un dérivé réactif de cet acide, puis on réduit éventuellement le sulfoxyde obtenu (lorsque n = 1) et élimine les radicaux protecteurs.

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

La protection du groupement amino s'effectue par toute méthode connue en soi pour le blocage d'une fonction amine sans toucher au reste de la molécule. On utilise en général un radical protecteur tel que défini précédemment pour R_5.

Lorsque R° est un atome d'hydrogène, la protection de l'oxime s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour le produit de formule générale (IX).

Généralement, on effectue la condensation du produit de formule générale (XX), dont la fonction acide est libre et dont la fonction amine a été préalablement protégée, sur l'amino-7 céphalosporine de formule générale (XIX) dans laquelle, R_3 et n étant définis comme précédemment, R'_1 représente un radical de formule générale (X) ou un radical protecteur facilement éliminable tel que méthoxyméthyle, t-butyle, benzhydryle, p-nitrobenzyle ou p-méthoxybenzyle, en opérant dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène ou le chloroforme, en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide), le NN'-carbonyldiimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine, à une température comprise entre −20 et 40°C, puis réduit l'oxyde obtenu lorsque l'on a utilisé une amino-7 céphalosporine de formule générale (XIX) dans laquelle n = 1, et élimine les groupements protecteurs.

Il est entendu que les groupements amino, alcoylamino ou hydroxy qui existent dans certains radicaux R_3 sont ou peuvent être protégés par tous groupements protecteurs habituellement utilisés pour la protection des amines ou des alcools et dont la mise en œuvre n'altère pas le reste de la molécule.

A titre d'exemples:

— Les groupements amino et alcoylamino sont protégés par des radicaux tels que t-butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p-nitrobenzyloxycarbonyle, p-méthoxybenzyloxycarbonyle, chloracétyle, formyle ou trifluoracétyle.

— Les groupements hydroxy peuvent être protégés par des radicaux tels que trityle, tétrahydropyrannyle ou méthoxy-2 propyl-2 ou bien sous la forme d'un radical diméthyl-2,2 dioxannyle-5 lorsqu'il s'agit de la protection du radical dihydroxy-1,3 propyle-2.

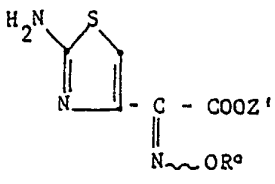
Il est également entendu que, lorsque dans la formule générale (XIX) le radical R_3 contient un groupement hydroxy libre ou sulfonyle, il est préférable de mettre en œuvre un produit dans la formule duquel n = 0.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (IX) dans laquelle R_3 contient un radical formylalcoyle ou acylalcoyle, ce radical est éventuellement protégé à l'état d'acétal, sous la forme d'un radical de formule générale (IIIa), (IIIb) ou (IIIc) tel que défini précédemment.

L'élimination du radical protecteur de R_3 est effectuée après la réduction de l'oxyde, avant, en même temps que ou après l'élimination des autres radicaux protecteurs.

La réduction du S-oxyde s'effectue par exemple dans les conditions décrites précédemment.

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



(XXI)

dans laquelle R° est défini comme ci-dessus et Z' représente un radical succinimido, benzotriazolyl-1, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido, et dont la fonction amine a été préalablement protégée (par exemple par un groupement protecteur tel que ceux cités précédememnt pour R_5). Il est également possible de mettre en œuvre un halogénure d'acide, par exemple le chlorure d'acide, en faisant réagir notamment le chlorhydrate du chlorure de l'acide de formule générale (XX) sur l'amino-7 céphalosporine de formule générale (XIX).

Lorsque l'on met en œuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un halogénure d'acide (qui peuvent être préparés *in situ*), on effectue la condensation dans un solvant organique inerte tel qu'un éther (tétrahydrofuranne ou dioxanne par exemple), un solvant chloré (chloroforme ou chlorure de méthylène par exemple), un amide (diméthylformamide ou diméthylacétamide par exemple) ou une cétone (acétone par exemple) ou dans un mélange des solvants ci-dessus, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'un époxyde (par exemple l'oxyde de propylène) ou tel qu'une base azotée organique comme la pyridine, la N-méthylmorpholine ou une trialcoylamine (triéthylamine par exemple), ou dans un milieu hydro-organique en présence d'un agent alcalin de condensation tel que le bicarbonate de sodium, et l'on opère à une température comprise entre −40 et +40°C, puis on réduit, le cas échéant, le S-oxyde obtenu et, s'il y a lieu, on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

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

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

Les produits de formules générales (XI) et (XVI) peuvent être préparés par action d'un dérivé activé des acides R'_4SO_3H et R''_4COOH du type:

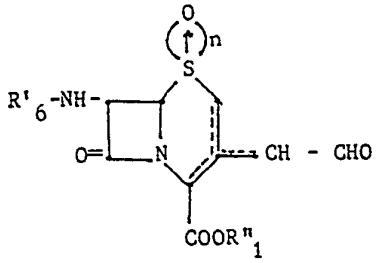
$(R'_4SO_2)_2O$ (XXII)

R'_4SO_2Hal (XXIII)

$(R''_4CO)_2O$ (XXIV)

R''_4COHal (XXV)

(dans ces formules R'_4 et R''_4 sont définis comme précédemment et Hal représente un atome d'halogène), sur un produit (ou un mélange des isomères) de formule générale:



(XXVI)

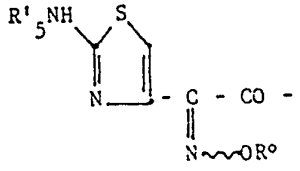
dans laquelle, n étant défini comme précédemment:

— Lorsque n = 0, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane, et

— lorsque n = 1, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane.

R''_1 est défini comme R'_1 à l'exception de représenter l'atome d'hydrogène, et

R'_6 représente un radical de formule générale:



(XXVII)

dans laquelle R° est défini comme précédemment et R'_5 est défini comme R_5 à l'exception de représenter l'hydrogène, ou R'_6 représente un radical R_6 tel que défini précédemment, suivie, s'il y a lieu, de la réduction du sulfoxyde obtenu et, s'il y a lieu, de l'élimination des radicaux protecteurs de la fonction amine et de la fonction acide (lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XI) pour lequel R'_1 et/ou R_5 sont hydrogène).

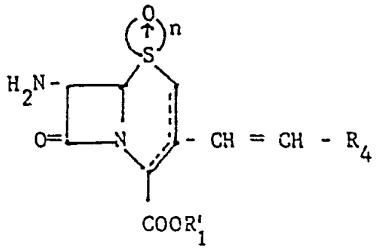
Il est entendu que, lorsque R'_6 est un radical de formule générale (XXVII) dans laquelle R° est l'hydrogène, il est nécessaire de protéger l'oxime. La protection et la libération s'effectuent selon les méthodes décrites précédemment.

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

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

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

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



(XXVIII)

dans laquelle, R'_1, R_4 et n étant définis comme précédemment,

— lorsque n = 0, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3,

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

— le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréo-isomérie E ou Z ou, le cas échéant, sur un mélange des isomères de ce produit, suivie, s'il y a lieu, de la réduction de l'oxyde obtenu puis, s'il y a lieu, de l'élimination des radicaux protecteurs.

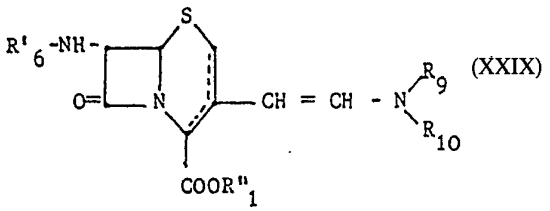
La réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un acide de formule générale (XX) sur une amino-7 céphalosporine de formule générale (XIX).

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

Le produit de formule générale (XXVIII) peut être obtenu par élimination du radical protecteur R_6 d'un produit de formule générale (XVI), ou éventuellement par élimination simultanée des radicaux R_6 et R'_1 lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXVIII) dans laquelle R'_1 est hydrogène.

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

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


(XXIX)

dans laquelle, R''_1 et R'_6 étant définis comme précédemment, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3, et le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréo-isomérie E ou Z, et R_9 et R_{10}, qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle (éventuellement substitués par un radical hydroxy, alcoyloxy, amino, alcoylamino ou dialcoylamino) ou phényle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle sur le second atome d'azote.

De préférence, on hydrolyse une énamine de formule générale (XXIX) dans laquelle R_9 et R_{10} représentent chacun un radical méthyle.

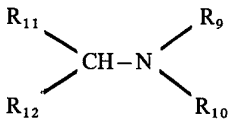
On opère généralement dans un acide organique (acide formique, acide acétique par exemple) ou minéral (acide chlorhydrique, acide sulfurique par exemple) en présence ou non d'un solvant, en milieu aqueux ou organique, à une température comprise entre $-20°C$ et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on opère en milieu organique, l'hydrolyse est réalisée par addition d'eau au mélange réactionnel, puis on traite éventuellement par une base minérale (bicarbonate alcalin) ou organique (amine tertiaire ou pyridine).

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

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

Les produits de formule générale (XXVI) dans laquelle n est égal à 1 peuvent être obtenus par oxydation des produits de formule générale (XXVI) pour lesquels n est égal à 0, par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand N° 2637176.

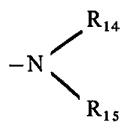
Les produits de formule générale (XXIX) dans laquelle R_9 et R_{10} ont la définition précédente, à l'exception de représenter alcoyle substitué par hydroxy, amino ou alcoylamino, peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale:


(XXX)

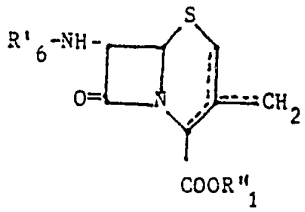
éventuellement préparé *in situ* [pour lequel R_9 et R_{10} sont définis comme précédemment et R_{11} et R_{12}, qui sont identiques ou différents, soit représentent des groupements de formule générale:

$$-X_2R_{13} \qquad \text{(XXXI)}$$

dans laquelle X_2 est un atome d'oxygène et R_{13} représente un radical alcoyle ou phényle, soit représentent l'un un radical de formule générale (XXXI) (dans lequel X_2 représente un atome d'oxygène ou de soufre et R_{13} est alcoyle ou phényle), et l'autre un radical amino de formule générale:


(XXXII)

dans laquelle R_{14} et R_{15} sont définis comme R_9 et R_{10}, soit encore représentent chacun un radical de formule générale (XXXII)] sur un dérivé céphalosporine de formule générale:


(XXXIII)

dans laquelle, R''_1 et R'_6 étant définis comme précédemment, le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 ou méthylène-3 bicyclooctane.

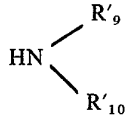
Lorsque l'on choisit un produit de formule générale (XXX) dans laquelle le radical (XXXII) est différent de $-NR_9R_{10}$, il est préférable de choisir un tel produit de manière que l'amine $HNR_{14}R_{15}$ soit plus volatile que HNR_9R_{10}.

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

Il est entendu que, lorsque R'_6 est un radical de formule générale (XXVII) dans laquelle R° est un atome d'hydrogène, il est préférable que l'oxime soit protégée dans les conditions décrites précédemment.

Les produits de formule générale (XXIX) dans laquelle R''_1 et R'_6 sont définis comme précédemment et R_9 et R_{10} représentent des radicaux alcoyle substitués par hydroxy, amino ou alcoylamino peuvent être obtenus par transénamination à partir d'un produit de formule générale (XXIX) dans laquelle R_9 et R_{10} représentent des radicaux alcoyle, de préférence méthyle.

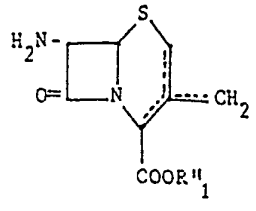
La réaction s'effectue par action d'une amine de formule générale:


(XXXIV)

dans laquelle R'_9 et R'_{10}, qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle substitués par hydroxy, amino ou alcoylamino sur le produit de formule générale (XXIX) et l'on opère dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un produit de formule générale (XXX) sur un dérivé de formule générale (XXXIII).

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

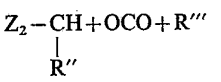
Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (XXXIII) dans laquelle R'_6 représente un radical de formule générale (XXVII) peuvent être préparés à partir des produits de formule générale:


(XXXV)

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

Les dérivés de la céphalosporine de formules générales (XXXIII) et (XXXV) dans lesquelles R''_1 représente un radical de formule générale (X) peuvent être obtenus par estérification des acides correspondants, par toute méthode connue en soi pour préparer un ester à partir d'un acide sans toucher au reste de la molécule.

Généralement, on fait réagir un sel de métal alcalin ou un sel d'amine tertiaire d'un produit de formules générales (XXXIII) ou (XXXV), formules dans lesquelles R''_1 est un atome d'hydrogène et dont, le cas échéant, la fonction amine et/ou l'oxime ont été préalablement protégées, sur un produit de formule générale:

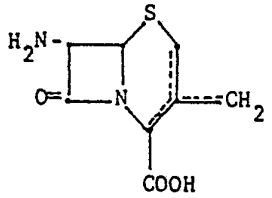


(XXXVI)

dans laquelle R'' et R''' sont définis comme précédemment et Z_2 représente un atome d'halogène, dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide, à une température comprise entre 0 et 30°C.

Les produits de formule générale (XXXVI) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand N° 2350230.

L'introduction des groupements protecteurs R''_1 et R'_6 du produit de formule générale (XXXIII) [ou (XXXV) pour R''_1] peut être effectuée sur une amino-7 céphalosporine de formule générale:



(XXXVII)

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

– Lorsque R'_6 est un radical formyle, selon J.C. Sheehan et coll., «J. Amer. Chem. Soc.», *80*, 1156 (1958).

— Lorsque R'_6 est acétyle, chloracétyle, trichloracétyle, phénylacétyle, phénoxyacétyle ou benzoyle, selon E.H. Flynn, «Cephalosporins and Penicillins», Academic Press (1972).

— Lorsque R'_6 est un radical t-butoxycarbonyle, selon L. Moroder et coll., «Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem.», *357*, 1651 (1976).

— Lorsque R'_6 est trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, selon J. Ugi et coll., «Angew. Chem. Int. Ed. Engl.», *17(5)*, 361 (1978).

— Lorsque R'_6 est trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, p-méthoxybenzyloxycarbonyle, diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle, p-nitrobenzyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, par action d'un chloroformiate en milieu hydro-organique en présence d'un bicarbonate alcalin, ou selon le brevet belge N° 788885.

— Lorsque R'_6 est diphénylméthoxycarbonyle, par action de l'azidoformiate correspondant en milieu hydro-organique, en présence d'un bicarbonate alcalin.

— Lorque R'_6 est (biphénylyl-4)-2 isopropyloxycarbonyle, par analogie avec la méthode décrite dans «Helv. Chim. Acta», *51*, 924 (1968).

— Lorsque R'_6 est quinolyl-8 oxycarbonyle ou allyloxycarbonyle, par action du carbonate correspondant en milieu hydro-organique basique.

— Lorsque R'_6 est o-nitrophénylthio ou p-nitrophénylthio, par analogie avec la méthode décrite par L. Zervas et coll., «J. Amer. Chem. Soc.», *85*, 3660 (1963).

— Lorsque R'_6NH- est remplacé par diméthylaminométhylène-imino, par analogie avec la méthode décrite par J.F. Fitt, «J. Org. Chem.», *42(15)*, 2639 (1977).

— Lorsque R'_6NH- est remplacé par nitro-4 benzylidène-imino ou diméthoxy-3,4 benzilidène-imino selon la méthode décrite par R.A. Sirestone, «Tetrahedron Letters», *33*, 2915 (1977).

— Lorsque R''_1 est méthoxyméthyle, selon S. Seki et coll., «Tetrahedron Letters», *33*, 2915 (1977).

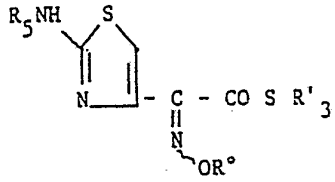
— Lorsque R''_1 est t-butyle, selon R.J. Stedman, «J. Med. Chem.», *9*, 444 (1966).

— Lorsque R''_1 est benzhydryle, selon la demande de brevet néerlandais N° 73.03263.

— Lorsque R''_1 est p-nitrobenzyle ou p-méthoxybenzyle, selon R.R. Chauvette et coll., «J. Org. Chem.», *38(17)*, 2994 (1973).

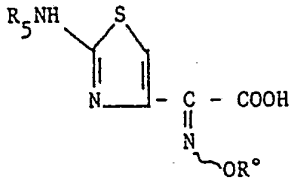
Les produits selon l'invention peuvent également être mis en œuvre pour la préparation des céphalosporines de formule générale (IX) en opérant de la manière suivante.

On prépare un thioloester de formule générale:



(XXXVIII)

dans laquelle R_5 est défini comme précédemment, R° est défini comme précédemment ou représente un radical protecteur choisi parmi trityle, tétrahydropyrannyle ou méthoxy-2 propyle-2 et R'_3 est défini comme R_3, étant entendu que les groupements amino ou alcoylamino contenus dans ce radical sont obligatoirement protégés et que les groupements hydroxy sont libres ou protégés par action d'un thiol de formule générale (I) (ou un de ses sels alcalins ou alcalino-terreux) sur un acide ou un dérivé réactif de l'acide de formule générale:



(XXa)

dans laquelle R_5 et R° sont définis comme ci-dessus à l'exception de représenter un atome d'hydrogène, suivie de l'élimination du radical protecteur de l'aminothiazole lorsque l'on veut obtenir un thioloester de formule générale (XXXVIII) dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène, et éventuellement des autres radicaux protecteurs.

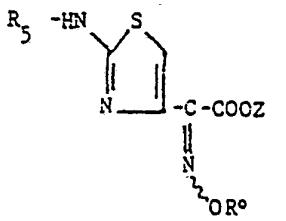
Lorsque l'on veut obtenir un thioloester pour lequel R° est un atome d'hydrogène, la protection de l'oxime peut être effectuée par toute méthode qui n'altère pas le reste de la molécule, notamment par le radical trityle qui peut être éliminé après la réaction.

Lorsque l'on veut obtenir un produit pour lequel R'_3 contient un radical hydroxy, il est préférable de protéger préalablement ce groupement, par exemple par un radical trityle.

Il est avantageux de n'éliminer ces groupements protecteurs qu'après la mise en œuvre des thioloesters pour la préparation des produits de formule générale (IX).

a) Lorsque l'on utilise le produit de formule générale (XXa) sous forme acide, la condensation s'effectue généralement dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne, le chlorure de méthylène, le chloroforme ou l'acétate d'éthyle, en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide), le NN'-carbonyldiimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine, à une température comprise entre −20 et 40°C, puis on élimine éventuellement les groupements protecteurs.

b) Lorsque l'on utilise un dérivé réactif de l'acide de formule générale (XXa), il est possible de mettre en œuvre l'anhydride, un anhydride mixte, un halogénure d'acide ou un ester réactif de formule générale:



(XXIa)

dans laquelle R° et R^5 sont définis comme ci-dessus et Z représente un radical tel que succinimido, benzotriazolyl-1, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido.

c) Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXXVIII) dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène, il est également possible de mettre en œuvre un halogénure d'acide, par exemple le chlorure d'acide, en faisant réagir le chlorhydrate du chlorure de l'acide de formule générale (XX) sur le thiol, ou sur un de ses sels.

Lorsque l'on met en œuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un halogénure d'acide (qui peuvent être préparés *in situ*), on effectue la condensation dans un solvant organique inerte tel qu'un éther (par exemple tétrahydrofuranne ou dioxanne), un solvant chloré (par exemple chloroforme ou chlorure de méthylène), un amide (par exemple diméthylformamide ou diméthylacétamide) ou une cétone (par exemple acétone), ainsi que des mélanges des solvants ci-dessus, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'un époxyde (oxyde de propylène par exemple) ou tel qu'une base organique azotée comme la pyridine, la N-méthylmorpholine ou une trialcoylamine (par exemple triéthylamine) ou dans un milieu hydro-organique en présence d'un agent alcalin de condensation tel que le bicarbonate de sodium, et l'on opère à une température comprise entre −40 et +40°C, puis on élimine éventuellement le ou les groupements protecteurs.

Lorsque l'on met en œuvre un ester réactif de formule générale (XXIa), on opère généralement en présence d'une trialcoylamine (par exemple triéthylamine) dans un solvant organique tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 60°C, puis éventuellement on élimine le ou les groupements protecteurs.

A titre d'exemple, la libération des différents radicaux protégés peut être effectuée dans les conditions suivantes:

— Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXXVIII) dans laquelle R_5 est hydrogène, on élimine le radical t-butoxycarbonyle protecteur de l'aminothiazole par traitement en milieu acide anhydre. Dans ce cas, on obtient le produit soit à l'état de sel, soit à l'état de solvate avec l'acide employé. De préférence, on utilise l'acide trifluoracétique en opérant entre 0 et 20°C. Il est également possible d'éliminer le radical benzyle protecteur de l'aminothiazole par hydrogénation catalytique.

— Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XXXVIII) dans laquelle le radical R'_3 comprend un groupement hydroxy et/ou dans laquelle R° est un atome d'hydrogène, on élimine le ou les groupements trityle par acidolyse par l'acide trifluoracétique anhydre. L'élimination s'effectue avant, en même temps que ou après l'élimination du radical protecteur de l'aminothiazole.

On prépare alors un produit de formule générale (IX) tel que défini précédemment en faisant agir le thioloester de formule générale (XXXVIII) sur une amino-7 céphalosporine de formule générale (XXVIII), puis en réduisant le sulfoxyde obtenu [lorsque l'on a utilisé le sulfoxyde du produit de formule générale (XXVIII)] et en éliminant les radicaux protecteurs.

Il est entendu que les thioloesters de forme syn ou anti ou leurs mélanges conduisent respectivement aux produits de formule générale (IX) de forme syn ou anti ou leurs mélanges.

Il est également entendu que les radicaux R_3 qui comprennent un groupement susceptible d'interférer avec la réaction sont préalablement protégés. Il en est de même pour l'oxime lorsque R° représente l'atome d'hydrogène.

De même, ainsi que pour les procédés décrits précédemment, lorsque R contient un substituant hydroxy ou sulfonyle, on préfère mettre en œuvre un produit de formule générale (XXVIII) dans laquelle n = 0.

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

La réaction du thioloester avec l'amino-7 céphalosporine de formule générale (XXVIII) s'effectue généralement en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique, plus particulièrement en présence d'une pyridine ou d'une base organique tertiaire de formule générale (XIV), notamment la triéthylamine, la NN-diisopropyl N-éthylamine, la diéthylphénylamine ou la N-méthylmorpholine.

La réaction s'effectue avantageusement dans un solvant organique tel qu'un amide (par exemple diméthylformamide, diméthylacétamide), un éther (par exemple tétrahydrofuranne, dioxanne), un solvant chloré (par exemple chloroforme, chlorure de méthylène), une cétone (par exemple acétone) ou un nitrile (par exemple acétonitrile), ou bien dans un mélange de ces solvants. Il est également possible d'opérer en présence d'un bicarbonate alcalin dans l'un des solvants cités ci-dessus, éventuellement en présence d'eau.

On opère à une température comprise entre −20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. La réaction s'effectue éventuellement sous azote.

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

Les acides de formule générale (XX) dans laquelle R° est hydrogène, alcoyle ou trityle peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet belge N° 850662.

Les acides de formule générale (XX) dans laquelle R° est un radical vinyle peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet belge N° 869079.

Les acides de formule générale (XX), dans laquelle R° est un radical cyanométhyle, peuvent être préparés selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand N° 2812625.

Les acides de formule générale (XX), dans laquelle R° est un radical protecteur, peuvent être préparés par protection de l'oxime d'un tel acide dans lequel R° est hydrogène, par toute méthode connue qui n'altère pas le reste de la molécule. La protection s'effectue notamment par les groupements trityle, tétrahydropyrannyle ou méthoxy-2 propyle-2.

Les produits de formule générale (XI), (XV), (XVI), (XIX) ou (XXVIII), formules dans lesquelles n est égal à 1, peuvent être obtenus respectivement par oxydation des produits de formule générale (XI), (XV), (XVI), (XIX) ou (XXVIII) dans lesquels n est égal à 0 par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand N° 2637176.

Les isomères des produits de formule générale (IX), (XI), (XV), (XVI), (XIX), (XXVI), (XXVIII), (XXIX) ou (XXXVIII) peuvent être séparés par chromatographie ou cristallisation.

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

Les produits selon l'invention peuvent être transformés en sels alcalins ou alcalino-terreux selon les méthodes habituelles de préparation des thiolates qui n'altèrent pas le reste de la molécule.

Les produits de formule générale (IX) peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides. Selon les procédés décrits ci-dessus, ils peuvent être obtenus sous forme de trifluoroacétate, de solvate avec l'acide formique ou avec l'eau, de paratoluènesulfonate ou de méthanesulfonate. Les produits de formule générale (IX), dans laquelle R_3 est défini selon l'invention, obtenus sous la forme de ces sels, peuvent être libérés et transformés en sels d'autres acides selon les méthodes habituelles.

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

Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (IX) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des propriétés antibactériennes particulièrement intéressantes. Ils manifestent une activité remarquable *in vitro* et *in vivo* sur les germes Gram positifs et Gram négatifs.

In vitro, les produits de formule générale (IX) sont actifs à une concentration comprise entre 0,5 et 15 µg/cm³ sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (*Staphylococcus aureus* Smith), à une concentration comprise entre 1 et 30 µg/cm³ sur des

souches de staphylocoques résistant à la pénicilline G (*Staphylococcus aureus* MB 9), à une concentration comprise entre 0,001 et 1 µg/cm³ sur *Escherichia coli* souche Monod et à une concentration comprise entre 0,06 et 30 µg/cm³ sur *Klebsiella pneumoniae*. De plus, certains se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,01 et 30 µg/cm³ sur *Proteus morganii* et à une concentration comprise entre 0,1 et 30 µg/cm³ sur *Enterobacter aerogenes*.

In vivo, les produits de formule générale (IX) sont actifs sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* Smith (sensible à la pénicilline G) à une dose comprise entre 0,2 et 15 mg/kg/d par voie sous-cutanée, et à *Escherichia coli* (souche Monod) à des doses comprises entre 0,001 et 10 mg/kg/d par voie sous-cutanée.

Par ailleurs, la DL_{50} des produits de formule générale (IX) est comprise entre 1,5 g/kg et des doses supérieures à 2,5 g/kg par voie sous-cutanée chez la souris.

D'un intérêt particulier sont les produits de formule générale (I) dans laquelle:

— A représente un radical hydroxy-2 oxo-1 éthanyle-1 ylidène-2 et R est choisi parmi dihydroxy-2,3 propyle et dihydroxy-1,3 propyle-2 protégés, alcoyle contenant 2 à 4 atomes de carbone et substitué [par un radical alcoylsulfonylamino, acylamino (dont la partie acyle est substituée par amino), alcoyloxycarbonylamino ou alcoyluréido], phénylalcoyle, alcoylthioalcoyle ou un radical de formule (IIIb) ou (IIIc), ou

— A représente un atome d'azote et R représente dihydroxy-1,3 propyle-2 éventuellement protégé ou un radical de formule générale (IIIc).

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent la présente invention.

Exemple 1:

A une solution à 20°C de 1,15 g de sodium dans 50 cm³ de méthanol, on ajoute 9,06 g de benzyl-4 thiosemicarbazide préparé selon W. Baird et coll., «J. Chem. Soc.», 2527 (1927), puis 6,76 cm³ d'oxalate de diéthyle. On chauffe au reflux pendant 2 h, refroidit à 4°C pendant 3 h et sépare le précipité sur filtre. Le sel de sodium ainsi obtenu est dissous dans 50 cm³ d'eau et la solution acidifiée à pH = 2 par addition d'acide chlorhydrique 1N en refroidissant à 4°C. Au bout de 1 h, on filtre, sèche et recueille 9,2 g de benzyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3440, 3320, 1680, 1625, 1495, 1450, 1350, 730, 695.

Exemple 2:

A une solution de 1,83 g de sodium dans 80 cm³ de méthanol, on ajoute 13,6 g de (méthylthio-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide puis goutte à goutte, en 15 min, 10,8 cm³ d'oxalate de diéthyle. On chauffe à reflux pendant 3 h, laisse refroidir et ajoute sous agitation 1 l d'éther diéthylique. On filtre le précipité. Le solide jaune obtenu est dissous dans 100 cm³ d'eau, on ajuste le pH de la solution à 2 par addition d'acide chlorhydrique 1N en refroidissant dans un bain de glace.

Après filtration et séchage, on recueille 3 g d'un solide blanc, qui est purifié par 2 cristallisations successives dans 50 cm³ d'eau bouillante. On obtient 2,4 g de dioxo-5,6 (méthylthio-2 éthyl)-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3550, 3490, 3280, 3220, 1690.

Le (méthylthio-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide peut être préparé par addition d'hydrate d'hydrazine (6,8 cm³) à une solution de 26 g de N-(méthylthio-2 éthyl)dithiocarbamate de méthyle dans 500 cm³ d'éthanol et chauffage à reflux pendant 3 h. Après concentration à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), l'huile obtenue est triturée dans 100 cm³ d'éther diéthylique. Les cristaux formés sont filtrés et séchés. On recueille 18,16 g de thiosemicarbazide, F = 70°C.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3320, 3200, 3160, 1550, 1260.

Exemple 3:

On prépare une solution de méthylate de sodium par dissolution de 4,15 g de sodium dans 140 cm³ de méthanol, ajoute 32,3 g de (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 thiosemicarbazide et ajoute 26,3 g d'oxalate d'éthyle. On porte à reflux sous agitation pendant 4 h et laisse refroidir. Après une nuit, la suspension obtenue est filtrée et le précipité lavé par 3 fois 25 cm³ d'éther. Le solide est mis en solution dans 40 cm³ d'eau et, après refroidissement vers 4°C, la solution est acidifiée à pH 3 par de l'acide chlorhydrique 4N et laissée à 4°C pendant 30 min. Après filtration et séchage, on recueille 12 g de (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 sous la forme d'un solide blanc. F. inst. (Kofler) = 172°C (déc.).

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3280, 3250, 1695, 1380, 1130, 1050.

Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 3,30 (s, 6H, $-OCH_3$); 4,38 (d, J = 5,5, 2H, $>NCH_2-$); 4,94 (t, J = 5,5, 1H, $-CH(OCH_3)_2$).

A une solution de 14,35 g d'hydrate d'hydrazine dans 40 cm³ d'éthanol on ajoute en 1 h, sous agitation à une température comprise entre 5 et 9°C, 37,7 g d'isothiocyanate de diméthoxy-2,2 éthyle. Après 12 h à 4°C, le mélange est concentré à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa). Le sirop jaune obtenu cristallise après amorçage. Le solide est dissous à chaud dans 50 cm³ de méthanol, on filtre et dilue par 200 cm³ d'éther diéthylique. Après une dizaine d'heures à 4°C, on filtre et recueille 32,3 g de (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 thiosemicarbazide sous la forme d'un solide blanc. F. inst. (Kofler) = 69°C.

Exemple 4:

A une solution de 2,07 g de sodium dans 70 cm³ de méthanol sec, on ajoute successivement 18,6 g de (diéthoxy-2,2 éthyl)-4 thiosemicarbazide et 13,15 g d'oxalate de diéthyle et chauffe à reflux sous azote pendant 4 h. Le mélange refroidi est dilué par 300 cm³ d'eau et 150 cm³ d'acétate d'éthyle puis acidifié à pH = 2 en refroidissant à 4°C par de l'acide chlorhydrique concentré. On décante, extrait la phase aqueuse par 3 fois 100 cm³ d'acétate d'éthyle, lave la phase organique par 3 fois 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 22,6 g d'une huile épaisse jaune constituée principalement de (diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4.

Spectre de RMN du (80 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,1 à 1,3 (m, 6H, CH_3-), 3,36 à 3,6 (m, 3H, $-OCH_2-$), 4,4 (d, j = 6, 2H, $-CH_2CH$), 5,1 (t, j = 6, 1H, $-CH$).

Le (diéthoxy-2,2 éthyl)-4 thiosemicarbazide peut être préparé de la manière suivante:

A une solution de 94 g d'isothiocyanate de diéthoxy-2,2 éthyle dans 150 cm³ d'éthanol, on ajoute en 1 h à 4°C 27,3 cm³ d'hydrate d'hydrazine. On agite encore pendant 20 min à 4°C et filtre le mélange, on obtient 86 g du produit recherché, solide blanc, F = 96°C.

Exemple 5:

On prépare une solution de 1,12 g de sodium dans 50 cm³ de méthanol anhydre, ajoute, sous azote et en agitant à 25°C, 10 g de (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 thiosemicarbazide puis, goutte à goutte en 10 min, 6,6 cm³ d'oxalate de diéthyle et on chauffe à reflux pendant 2 h. On laisse refroidir à 20°C, dilue par 1 l d'éther diéthylique, filtre et recueille après séchage 3,7 g d'un solide blanc. Le produit est repris dans 200 cm³ de chlorure de méthylène et agité en présence d'acide chlorhydrique 1N (10 cm³). On décante, lave par 2 fois 50 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend l'huile résiduelle dans 50 cm³ de chlorure de méthylène, amorce la cristallisation par grattage et laisse à 4°C pendant 3 h. Après filtration et séchage, on recueille 1,5 g de (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 sous la forme de cristaux blancs.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3600-3100, 1680, 1575, 1535, 1210, 1060.

Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 1,30 et 1,42 (2s, 6H, $>C(CH_3)_2$); 3,95 (m, 2H, $-CH_2O-$); 4,50 (m, 3H,

$-CHO-$ et $-N-CH_2-$).

Le diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 thiosemicarbazide peut être préparé de la manière suivante:

On chauffe à reflux pendant 2 h 30 un mélange de 23,6 g de N-(diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)dithiocarbamate de méthyle préparé selon le brevet US N° 4064242, 500 cm^3 d'éthanol absolu et 5,6 g d'hydrate d'hydrazine. On concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et reprend dans 100 cm^3 d'éther diéthylique. Après filtration et séchage, on recueille 15,2 g de (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 thiosemicarbazide sous la forme d'un solide de couleur crème fondant à 145°C.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3340, 3200, 1630, 1555, 1510, 1380, 1370, 1240, 1210, 1060.

Spectre de RMN du proton (80 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,38 et 1,48 (2s, 6H, $>C(CH_3)_2$); 3,72 (dd, J = 5 et 6, 2H, $-CH_2N<$); 3,90 (s, 2H, $-NH_2$); 4,10 (dd, J = 6 et 7, 2H, $-CH_2O-$); 4,38 (m, 1H, $>CHO-$); 7,78 (t, J = 5, 1H, $=CH_2NH-$); 7,98 (s, 1H, $-NH-N=$).

Exemple 6:

A une solution de 0,92 g de sodium dans 40 cm^3 de méthanol, on ajoute à 20°C 9,37 g de (t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide et goutte à goutte, en 10 min, 5,4 g d'oxalate de diéthyle. On chauffe à reflux pendant 3 h. On laisse refroidir, ajoute 100 cm^3 d'eau, ajoute goutte à goutte 3 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré, extrait par 2 fois 100 cm^3 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 50 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu dans 65 cm^3 de chlorure de méthylène, amorce la cristallisation, laisse pendant 2 h à 20°C, filtre et recueille 4,59 g de cristaux blancs fondant à 160°C de (t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3380, 3150, 1685, 1640, 1545, 1370.

Spectre de RMN du proton (80 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz) 1,45 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$); 3,32 (q, J = 5, 2H, $-CH_2CH_2NH-$); 4,38 (t, J = 5, 2H, $-CH_2-CH_2-NH-$); 6,72 (d, J = 5, 1H, CH_2CH_2NH-); 12,3 (s large, 1H, $-NH-$ triazine).

Le (t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide peut être préparé de la manière suivante:

On chauffe à reflux pendant 1 h 30 un mélange de 22,53 g de N-(t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)dithiocarbamate de méthyle, 90 cm^3 d'éthanol et 4,4 cm^3 d'hydrate d'hydrazine. On concentre à sec la solution à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et triture le résidu en présence de 100 cm^3 d'éther diéthylique. La cristallisation s'amorce en 5 min. On laisse pendant 1 h à 20°C, filtre et sèche. On obtient 11,3 g de cristaux blanc rosé fondant à 85°C de (t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 thiosemicarbazide.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3450, 3350, 1700, 1620, 1545, 1510, 1390, 1370, 1250, 1225 et 1160.

Spectre de RMN du proton (80 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,48 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$); 3,45 et 3,80 (2t, J = 5, 4H, $-CH_2CH_2-$).

A une solution de 17,62 g de t-butoxycarbonylamino-2 éthylamine dans 100 cm^3 d'éthanol à 95%, on ajoute 15,5 cm^3 de triéthylamine et, en maintenant la température entre 20 et 25°C, ajoute goutte à goutte en 10 min 6,65 cm^3 de sulfure de carbone. On agite pendant 1 h 30 à 22°C. On ajoute ensuite 6,85 cm^3 d'iodure de méthyle et agite pendant 1 h 30 à 22°C. On concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), reprend dans 200 cm^3 d'acétate d'éthyle, lave par 3 fois 100 cm^3 d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 23,2 g de N-(t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)dithiocarbamate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3440, 3370, 1700, 1505, 1430, 1380, 1370, 945.

Spectre de RMN du proton (60 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,50 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$); 2,65 (s, 3H, $-CH_3$); 3,50 et 3,80 (2t, J = 5, 4H, $-CH_2-CH_2-$).

La t-butoxycarbonylamino-2 éthylamine est préparée par hydrazinolyse de la N-t-butoxycarbonylphtalimidoéthylamine.

A une suspension de 53,7 g de N-t-butoxycarbonylphtalimido-2 éthylamine dans 540 cm^3 d'éthanol, on ajoute 10,8 cm^3 d'hydrate d'hydrazine et le mélange est chauffé à reflux pendant 25 min. On refroidit à 0°C et filtre le mélange. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa). On obtient ainsi 19,6 g de N-t-butoxycarbonylamino-2 éthylamine sous la forme d'une huile jaune.

Spectre infrarouge ($CHCl_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3460, 3380, 3320, 1700, 1585, 1500, 1390, 1370, 1160, 490.

Spectre de RMN du proton (60 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,48 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$; 2,20 (s large, 2H, $-NH_2$); 2,80 (t, J = 5, 2H, $H_2N-CH_2-CH_2-$); 3,18 (t, J = 5, 2H, $H_2NCH_2CH_2-$); 5,50 (s large, 1H, $-NHCO-$).

Exemple 7:

A 3,43 g d'azoture de sodium dans 80 cm^3 de diméthylformamide à 50°C, on ajoute goutte à goutte 7 g de diméthyl-2,2 isothiocyanato-5 dioxanne-1,3 dans 15 cm^3 de diméthylformamide. On chauffe ensuite à 80°C. On sépare un solide par filtration et concentre à sec sous pression réduite (0,5 mm de mercure; 0,07 kPa) à 40°C. On reprend le résidu avec 100 cm^3 d'éther éthylique et isole par filtration 8,5 g de sel de sodium du (diméthyl-2,2 dioxanne-1,3 yl-5)-1 mercapto-5 tétrazole.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 1390, 1360, 1280, 1115, 1060, 825.

Le diméthyl-2,2 isothiocyanato-5 dioxanne-1,3 peut être préparé de la manière suivante:

A une solution de 3,4 g de diméthyl-2,2 amino-5 dioxanne-1,3 dans 100 cm^3 de tétrahydrofuranne, on ajoute 5,3 g de dicyclohexylcarbodiimide. Après dissolution, on refroidit à −10°C et ajoute 12,9 g de sulfure de carbone en maintenant la température à −10°C. On laisse pendant une nuit au repos en laissant la température revenir vers 20°C.

On concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa), reprend le résidu par 50 cm^3 d'éther éthylique sous agitation, sépare un solide par filtration, le lave avec 20 cm^3 d'éther éthylique, et concentre à sec les solutions éthérées sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa). On obtient ainsi 4,1 g de diméthyl-2,2 isothiocyanato-5 dioxanne-1,3 sous la forme d'une huile visqueuse orange.

Spectre infrarouge ($CHCl_3$): $-N=C=S$, 2100 cm^{-1}.

Le diméthyl-1,2 amino-5 dioxanne-1,3 peut être préparé de la manière suivante:

22 g de diméthyl-2,2 nitro-5 dioxanne-1,3 en solution dans 200 cm^3 de tétrahydrofuranne sont réduits par de l'hydrogène à une température voisine de 20°C sous $5 \cdot 10^3$ kPa en présence de 15 g de nickel de Raney. Après séparation du catalyseur par filtration, on concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa). On obtient ainsi 16,3 g de diméthyl-2,2 amino-5 dioxanne-1,3 sous la forme d'une huile jaune pâle.

Spectre infrarouge ($CHCl_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3380, 1585, 1380, 1375, 1080, 1055 et 940.

Le diméthyl-2,2 nitro-5 dioxanne-1,3 peut être préparé selon la méthode décrite par G.B. Linden et M.H. Gold, «J. Org. Chem.», *21*, 1175 (1956).

Exemple 8:

A 22 g de sel de sodium du (diméthyl-2,2 dioxanne-1,3 yl-5)-1 mercapto-5 tétrazole (tel qu'obtenu selon l'exemple 7) dans 100 cm³ d'eau, on ajoute 50 cm³ d'acide chlorhydrique 4N et on chauffe pendant 30 min à 80°C. On ajoute 25 cm³ de soude 4N et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa). On reprend deux fois par 100 cm³ d'acétonitrile bouillant, sépare un insoluble par filtration, évapore l'acétonitrile sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) et reprend par 100 cm³ d'éther éthylique. On isole par filtration 11 g de (dihydroxy-1,3 propyl-2) mercapto-5 tétrazole fondant à 138°C.

Exemple 9:

On prépare une solution de 0,46 g de sodium dans 60 cm³ de méthanol, ajoute 4,74 g de (diéthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)-4 thiosemicarbazide et 2,73 cm³ d'oxalate d'éthyle, puis chauffe à reflux en agitant sous azote pendant 5 h. On concentre le mélange réactionnel jusqu'à 20 cm³ à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), filtre, lave le solide blanc par 3 cm³ de méthanol et 2 fois 5 cm³ d'éther diéthylique, sèche à 20°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa) et recueille 3,2 g du sel de sodium de la (diéthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 sous la forme d'une poudre blanche.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3190, 1685, 1595, 1560, 1095, 1065.

Le thiosemicarbazide peut être préparé de la manière suivante:

On chauffe à reflux pendant 1 h 30 une solution de 15,8 g de N-(diéthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)dithiocarbamate de méthyle et de 3,03 cm³ d'hydrate d'hydrazine dans 60 cm³ d'éthanol, puis abandonne pendant 12 h à 20°C et chasse le solvant sous vide à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On dissout le résidu dans 25 cm³ d'acétate d'éthyle et chromatographie la solution sur une colonne de 100 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne: 3 cm, hauteur: 41 cm); on élue par 1 l d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 100 cm³. On évapore à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) les fractions 3 à 8, reprend le résidu dans 35 cm³ d'éther diéthylique et amorce la cristallisation, laisse pendant 30 min à 5°C, filtre, sèche et recueille 6,1 g de (diéthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)-4 thiosemicarbazide sous la forme de cristaux blancs fondant à 83°C.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3560, 3340, 1615, 1540, 1085, 1055.

A une solution à 20°C de 10,6 g de (diéthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)hydrazine (préparée selon le brevet US N° 2875248) dans 50 cm³ d'éthanol à 95% (p/p), on ajoute 9,11 cm³ de triéthylamine puis, goutte à goutte, 3,92 cm³ de sulfure de carbone. Après 1 h 15 d'agitation, on ajoute 4,04 cm³ d'iodure de méthyle; la température monte à 35°C; on agite pendant 2 h et évapore à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le résidu est repris dans 240 cm³ d'acétate d'éthyle, on lave par 2 fois 100 cm³ d'une solution (0,1M) de thiosulfate de sodium et 100 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 15,9 g de N-(diéthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)-dithiocarbamate de méthyle sous la forme d'une huile jaune.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3560, 3360, 1495, 1370, 1060, 940.

Exemple 10:

On chauffe à reflux une solution de 65 g d'azoture de sodium dans 1680 cm³ d'éthanol à 95%. On ajoute goutte à goutte sous agitation, en 1 h 30, une solution de 147,2 g d'isothiocyanate de diméthoxy-2,2 éthyle dans 320 cm³ d'éthanol à 95% et chauffe à reflux pendant 12 h. On concentre à sec à 40°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), reprend le résidu dans 600 cm³ d'acétone, filtre et ajoute 1 l d'éther diéthylique. On amorce la cristallisation et ajoute à nouveau 2,5 l d'éther diéthylique. On abandonne à 20°C pendant 24 h et filtre. Après séchage, on recueille 208,2 g de sel de sodium du (diméthoxy-2,2 éthyl)-1 mercapto-5 tétrazole à l'état d'hydrate.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3480, 3220, 2840, 1660, 1400, 1290, 1115, 1070, 1025, 790.

Les produits de formule générale (I) peuvent être mis en œuvre pour la préparation des produits de formule générale (IX) en opérant comme dans les exemples suivants.

Exemple de référence 1:

Le produit de l'exemple 1 peut être utilisé comme suit:

On agite à 60°C pendant 3 h un mélange de 10,04 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 200 cm³ de diméthylformamide, 2,82 g de benzyl-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm³ de diisopropyléthylamine. On verse dans 500 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 250 cm³ d'eau et 2 fois 200 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On dissout le résidu dans 30 cm³ d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (20/80 en volumes) et cette solution est chromatographiée sur une colonne de 200 g de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne: 8 cm, hauteur: 30 cm). On élue par 2 l de mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (20/80 en volumes), 2 l de mélange (10/90 en volumes) et 2 l d'acétate d'éthyle sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 100 cm³. On évapore à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) les fractions 45 à 60 et obtient 2,68 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(benzyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido] -7 oxo-8 oxyde-5 thio-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue de couleur crème.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3380, 1800, 1720, 1670, 1520, 1495, 1450, 1045, 940, 755.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 3,32 et 4 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,97 (s, 3H, $-OCH_3$); 4,60 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,0 (s, 2H, $>NCH_2-$); 6,02 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,70 (s, 1H, H du thiazole); 6,80 (d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$); 6,94 (s, 1H, $-COOCH-$; 11,87 (s large, 1H, $=\overline{N}NHCO-$).

On traite à −10°C sous agitation pendant 30 min une solution de 2,68 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(benzyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 ara-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans un mélange de 25 cm³ de chlorure de méthylène et 0,95 cm³ de diméthylacétamide par 0,44 cm³ de trichlorure de phosphore. On dilue par 200 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 50 cm³ d'une solution à 5% de bicarbonate de sodium, 2 fois 50 cm³ d'eau et 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le produit préalablement fixé sur 20 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) est déposé sur une colonne de 40 g de gel de silice (diamètre de la colonne: 1,4 cm, hauteur: 15 cm). On élue par 1 l d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle (20/80 en volumes) en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 2 à 13 sont évaporées à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 1,78 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(benzyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue de couleur crème.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3390, 1785, 1720, 1680, 1520, 1495, 1450, 1045, 940.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 3,54 et 3,64 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$; 4,02 (s, 3H, $-OCH_3$); 5,06 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,10 (s, 2H, $>NCH_2-$); 5,92 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,74 (s, 1H, H du thiazole); 6,82 (d, J = 16, 1H,

$-CH = CHS-$); 6,95 (s, 1H, $-COOCH-$); 7,03 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$); 11,60 (s, 1H, $= NNHCO-$).

On agite à 50°C pendant 30 min une solution de 1,78 g de benzhydryl-2 [(benzyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans un mélange de 16 cm³ d'acide formique et 8 cm³ d'eau. On filtre la solution refroidie et concentre à sec à 50°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu dans 50 cm³ d'éthanol, évapore à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et répète cette opération 2 fois. Le solide jaune obtenu est traité à reflux par 100 cm³ d'éthanol, on élimine un léger insoluble par filtration et concentre la solution à 50 cm³ (20°C, 20 mm de mercure; 2,7 kPa). Après refroidissement pendant 3 h à 4°C, on filtre, sèche le précipité et obtient 69 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 [(benzyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3500, 2300, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1045, 945.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 3,58 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$; 3,88 (s, 3H, $-OCH_3$); 5,10 (s, 2H, $>NCH_2$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,75 (s, 1H, H du thiazole); 6,86 (d, J = 16, 1H, $-CH = CHS-$); 7,05 (d, J = 16, 1H, $= CHS-$); 7,20 (s, 3H, $-NH_3^+$); 9,60 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$); 12,69 (s, 1H, $= NNHCO-$).

Exemple de référence 2:

Le produit de l'exemple 2 peut être utilisé comme suit:

On agite à 60°C pendant 4 h un mélange de 8,03 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 ara-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 150 cm³ de diméthylformamide, 2,19 g de dioxo-5,6 (méthylthio-2 éthyl)-4 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 1,7 cm³ de diisopropyléthylamine. On verse le mélange dans 300 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 3 fois 200 cm³ d'eau et 200 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le produit préalablement fixé sur 20 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) est chromatographié sur 200 g de gel de silice (diamètre de la colonne: 3,4 cm, hauteur: 40 cm). On élue successivement par les mélanges cyclohexane/acétate d'éthyle suivants: 40/60 (vol.) 500 cm³, 30/70 (vol.) 500 cm³, 20/80 (vol.) 500 cm³, 10/90 (vol.) 500 cm³ et on termine par 2 l d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 120 cm³. On concentre à sec les fractions 22 à 32 et obtient 5,66 g de benzhydryloxycarbonyl-2 ([dioxo-5,6 (méthylthio-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-9] thio-2 vinyl)-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue de couleur crème.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 1795, 1715, 1670, 1525, 1495, 1455, 1040, 945, 755, 700.

On traite à −10°C pendant 30 min et sous agitation une solution de 5,6 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[dioxo-5,6 (méthylthio-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans un mélange de 53,8 cm³ de chlorure de méthylène et de 1,99 cm³ de diméthylacétamide par 0,941 cm³ de trichlorure de phosphore. On dilue le mélange par 200 cm³ d'acétate d'éthyle, lave successivement par 100 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa).

Le produit est fixé sur 15 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et la poudre est déposée sur une colonne de 100 g de gel de silice (diamètre de la colonne: 3 cm, hauteur: 30 cm). On élue par 1,5 l de mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 20/80 (vol.) en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 3 à 18 sont concentrées à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On obtient 4,16 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[dioxo-5,6 (méthylthio-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue jaune.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 1785, 1715, 1680, 1525, 1490, 1445, 1040, 940, 750, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz)·2,18 (s, 3H, $-SCH_3$); 2,78 (t, J = 6, 2H, $-CH_2S-$); 3,58 et 3,67 (d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,95 à 4,05 (m, 5H, $-OCH_3$ et $>NCH_2-$); 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,93 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,74 (s, 1H, H du thiazole); 6,82 (d, J = 16, 1H, $-CH = CHS-$); 6,95 (s, 1H, $-COOCH-$); 11,55 (s large, 1H, $= NNHCO-$).

On agite à 50°C pendant 30 min une solution de 4,16 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[dioxo-5,6 (méthylthio-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans un mélange de 40 cm³ d'acide formique et 20 cm³ d'eau. Le mélange est ensuite filtré et concentré à sec sous pression réduite (40°C, 20 mm de mercure; 2,7 kPa). On reprend le résidu dans 100 cm³ d'éthanol et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On répète cette opération 2 fois, puis dissout le solide dans 250 cm³ d'éthanol bouillant, filtre à chaud et concentre la solution à 20 cm³ (20°C, 20 mm de mercure; 2,7 kPa). On sépare le précipité sur filtre, sèche et obtient 1,95 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[dioxo-5,6 (méthylthio-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3600, 2200, 1770, 1710, 1680, 1585, 1535, 1040, 945.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) 2,12 (s, 3H, $-SCH_3$); 2,73 (t, J = 7, 2H, $-CH_2S-CH_3$); 3,64 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,85 (s, 3H, $-OCH_3$); 4,0 (t, J = 7, 2H, $>NCH_2-$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,78 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,73 (s, 1H, H du thiazole); 6,92 (d, J = 16, 1H, $-CH = CHS-$); 7,12 (d, J = 16, 1H, $=CHS-$); 7,15 (s, 3H, $-NH_3^+$); 9,66 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$); 12,61 (s, 1H, $= NNHCO-$).

Exemple de référence 3:

Le produit de l'exemple 3 peut être utilisé comme suit:

On agite à 60°C sous azote pendant 2 h 30 un mélange de 10 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 triazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 50 cm³ de diméthylformamide, 2,56 g de (diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 1,9 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 600 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 125 cm³ d'eau, 150 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, 2 fois 150 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20°C, 20 mm de mercure; 2,7 kPa). Le résidu, mis en solution dans 30 cm³ de chlorure de méthylène, est chromatographié sur une colonne de gel de silice Merck (0,02-0,06) (diamètre de la colonne: 7 cm, hauteur: 35 cm). On élue par 7 l d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 40/60 (vol.) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 27 à 46 sont concentrées à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa). On recueille 8,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acét-

amido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue de couleur beige.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3380, 3250, 1795, 1720, 1685, 1520, 1490, 1445, 1040, 940, 760, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 3,34 et 4,12 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,40 (s, 6H, $-OCH_3$); 3,94 à 4,06 (m, 5H, $-OCH_3$ et $\geq NCH_2-$); 4,60 à 4,68 (m, 2H, H en 6 et $-CH(OCH_3)_2$); 6,07 (d, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,70 (s, 1H, H du thiazole); 6,82 (d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$); 6,96 (s, 1H, $-COOCH-$).

On traite à −10°C, sous agitation, une solution de 8,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, et de 3 cm^3 de diméthylacétamide dans 100 cm^3 de chlorure de méthylène par 1,40 cm^3 de trichlorure de phosphore; au bout de 1 h 30, puis de 2 h, on ajoute (à chaque fois) 0,7 cm^3 de trichlorure de phosphore. On dilue le mélange par 600 cm^3 d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 150 cm^3 d'une solution à 2% de bicarbonate de sodium et 2 fois 150 cm^3 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous une pression de 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le résidu est repris dans 50 cm^3 d'acétate d'éthyle et la solution est chromatographiée sur une colonne de 100 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne: 3 cm, hauteur: 25 cm). On élue par 1 l d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 200 cm^3. Les fractions 3, 4 et 5 sont concentrées à sec (20 mm de mercure; 2,7 kPa) à 20°C. On recueille 7,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue orangée.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3380, 1780, 1720, 1680, 1515, 1490, 1445, 755, 740.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 3,40 (s, 6H, $-OCH_3$); 3,54 et 3,66 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,98 (d, J = 5, 2H, $\geq NCH_2-$); 4,02 (s, 3H, $=NOCH_3$); 4,65 (t, J = 5, 1H, $-CH(OCH_3)_2$); 5,08 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,92 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,73 (s, 1H, H du thiazole); 6,83 (d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$); 6,95 (s, 1H, $-COOCH-$).

a) On traite à 50°C pendant 30 min une solution de 1,05 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 20 cm^3 d'acide formique à 98%. On concentre le mélange à sec à 50°C sous une pression de 0,05 mm de mercure (0,007 kPa), reprend dans 50 cm^3 d'acétone, concentre à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) et répète cette opération une seconde fois.

Le solide obtenu est traité à 60°C pendant 10 min sous agitation par 50 cm^3 d'acétone, on filtre la suspension refroidie, sèche le résidu et obtient 0,51 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3500, 2300, 1770, 1715, 1680, 1540, 1050, 950.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CF_3COOD, δ en ppm, J en Hz) 3,87 (AB limite, 2H, $-SCH_2-$); 4,30 (s, 3H, $-OCH_3$); 5,20 (s large, 2H, $\geq NCH_2-$); 5,38 (d, J = 4, 1H, H en 6); 6,03 (d, J = 4, 1H, H en 7); 7,22 (d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$); 7,50 (s, 1H, H du thiazole); 7,72 (d, J = 16, 1H, $=CHS-$); 9,74 (s large, 1H, $-CHO$).

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CF_3COOD + D_2O$, δ en ppm, J en Hz) 3,82 (AB limite, 2H, $-SCH_2-$); 4,26 (s, 1H, $-OCH_3$); 5,10 (s large 2H, $\geq NCH_2-$); 5,31 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,96 (d, J = 4, 1H, H en 7); 7,06 (d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$); 7,43 (s, 1H, H du thiazole); 7,56 (d, J = 16, 1H, $=CHS-$); 9,67 (s large, 1H, $-CHO$).

b) On peut également opérer de la manière suivante:

On chauffe à 50°C pendant 30 min et sous agitation un mélange de 1 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diméthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 40 cm^3 d'acide formique pur, 1,27 cm^3 d'eau et 6 g de gel de silice Merck (0,05-0,2). On concentre à sec à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et dépose la poudre obtenue sur une colonne de 20 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne: 2 cm, hauteur: 17 cm). On élue par un mélange acétate d'éthyle/acide formique/eau 3/1/1 (vol.) en recueillant des fractions de 10 cm^3. On concentre à sec les fractions 3 à 26 à 27°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa). Le solide jaune obtenu est trituré dans 60 cm^3 d'éther, on filtre, sèche le résidu et obtient 0,4 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dont les caractéristiques RMN et infrarouges sont identiques à celles du produit de l'exemple de référence 3a.

c) On agite jusqu'à dissolution et sous azote un mélange de 0,297 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 10 cm^3 d'eau et 0,042 g de bicarbonate de sodium, filtre et lyophilise la solution. On recueille 0,28 g du sel de sodium d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, hydrate d'aldéhyde.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3420, 3200, 1760, 1710, 1670, 1600, 1530, 1040, 945.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO $d_6 + D_2O$, δ en ppm, J en Hz) 3,54 (AB limite, 2H, $-SCH_2-$); 5,06 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,08 (s, 1H, $-CH(OH)_2$); 5,63 (d, J = 4, 1H, H en 7); 6,44 (d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$); 6,76 (s, 1H, H du thiazole); 7,24 (d, J = 16, 1H, $=CHS-$). 9,60 (s, 0,05H, $-CHO$).

Le spectre de RMN de ce sel de sodium, hydrate d'aldéhyde tiré dans CF_3COOD montre qu'en solution dans ce solvant le produit est sous forme aldéhyde [spectre indentique à celui décrit dans l'exemple de référence 3a].

Exemple de référence 4:

Le produit de l'exemple 4 peut être utilisé comme suit:

On prépare le benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0.] octène-2, isomère syn, forme E comme décrit à l'exemple de référence 3 mais à partir de 15,06 g de tosylate et de 8 g de (diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 en présence de 2,85 cm^3 de N,N-diisopropyléthylamine dans 75 cm^3 de diméthylformamide. La chromatographie est réalisée sur une colonne de 250 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne: 5 cm, hauteur: 40 cm) en éluant par 5 l d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 30/70 (vol.). On recueille 8,35 g de produit attendu sous la forme d'une meringue brun-rouge.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,15 (t, J = 7, 6H, $-CH_3$); 3,38 (d, J = 18, 1H, $-SCH<$); 3,50 et 3,72 (2 q AB, J = 9 et 7, 4H, $-OCH_2-$); 3,90 à 4,20 (massif, 6H, $\geq NCH_2-$, $-OCH_3$ et $-SCH<$); 4,65 (d, J = 4, 1H, H en 6); 4,72 (t, J = 5, 1H, $-CH(O\,Et)_2$); 6,04 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,70 (s, 1H, H du thiazole); 6,85 (d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$); 6,97 (s, 1H, $-COOCH-$); 11,94 (s large, 1H, $=NNHCO-$).

On traite à −10°C pendant 2 h une solution de 8,30 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, form E dans 100 cm³ de chlorure de méthylène et 2,88 cm³ de diméthylacétamide par 1,33 cm³ de trichlorure de phosphore. On traite comme décrit à l'exemple de référence 3a en chromatographiant sur une colonne de 200 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) (diamètre de la colonne: 4 cm, hauteur: 44 cm) et en éluant par 2 l d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 30/70 (vol.). On recueille 5,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0.] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue jaune-orange. Le produit est purifié par dissolution dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle et addition de 100 cm³ d'oxyde de diisopropyle, on obtient ainsi 4,5 g de solide de couleur crème.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3390, 1785, 1720, 1685, 1585, 1515, 1495, 1445, 1050, 940, 750, 740.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$. δ en ppm, J en Hz) 1,18 (t, J = 7, 6H, $-CH_3$); 3,52 et 3,75 (2 q AB, J = 7 et 10, 4H, $-OCH_2-$); 3,60 (d, J = 18, 1H, −SCH =); 3,97 à 4,06 (massif, 6H, $-OCH_3$, $>NCH_2-$, −SCH =); 4,76 (t, J = 5, 1H, $-CH(O\,Et)_2$); 5,09 (d, J = 4, H, H en 6); 5,92 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,75 (s, 1H, H du thiazole); 6,85 (d, J = 16, 1H, −CH = CHS−); 6,92 (d, J = 9, 1H, −CONH−); 6,92 (s, 1H, −COOCH−); 11,30 (s large, 1H, = NNHCO−).

On chauffe à 50°C pendant 30 min une solution de 1 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diéthoxy-2,2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4-(2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 25 cm³ d'acide formique pur. On concentre à sec à 40°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), reprend le résidu par 20 cm³ d'acétone, concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa), répète l'opération 2 fois, triture le résidu dans 40 cm³ d'acétone, chauffe à reflux pendant 10 min en agitant et filtre la suspension refroidie. On obtient 0,6 g de poudre jaune que l'on purifie de la manière suivante:

On dissout 50 mg du produit précédent dans 5 cm³ d'acide formique pur, ajoute 2,5 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et concentre à sec à 30°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa). On dépose la poudre sur une colonne de 5 g de gel de silice (diamètre de la colonne: 2,5 cm, hauteur: 3 cm) et élue par un mélange acétate d'éthyle/acide acétique/eau 3/2/2 (vol.) en recueillant des fractions de 1 cm³. On concentre à sec les fractions 2 à 7 (30°C sous 0,05 mm de mercure; 0,007 kPa) et obtient 30 mg d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre de couleur crème dont les caractéristiques infrarouges et RMN sont identiques à celles du produit de l'exemple de référence 3a.

Exemple de référence 5:

On agite à 60°C, sous azote, pendant 3 h un mélange de 5,02 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (trritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 93 cm³ de diméthylformamide, 1,5 g de (diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 1,05 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue le mélange par 200 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 4 fois 200 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On fixe le résidu sur 10 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) et dépose la poudre sur une colonne de 100 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne: 2,5 cm, hauteur: 40 cm). On élue par 1,3 l d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 60 cm³. On concentre à sec les fractions 6 à 20 à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et recueille 2,48 g de benzydryloxycarbonyl-2 {[(diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl} [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue jaune.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,32 et 1,43 (2s, 6H, $-C(CH_3)_2$); 3,34 et 4,05 (2d, J = 18, 2H, $-S\overset{O}{\overset{|}{C}}H_2-$); 3,74 (t, J = 6, 2H, $-CH_2-O-$); 3,84 (s, 3H, $=NOCH_3$); 3,95 (t, J = 6, 2H, $>N-CH_2-$); 4,38 (quin., J = 6, 1H, $>CH-O-$); 4,65 (d, J = 4, 1H, H en 6); 6,06 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,71 (s, 1H, H du thiazole); 6,84 (d, J = 16, 1H, $-\underline{CH}$ = CHS−); 6,96 (s, 1H, $-COOCH<$); 11,60 (s, 1H, = N−NHCO−).

On traite à −10°C pendant 40 min une solution de 2,48 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 22,9 cm³ de chlorure de méthylène et 0,85 cm³ de diméthylacétamide par 0,4 cm³ de trichlorure de phosphore. On verse le mélange dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle, lave successivement par 200 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On reprend le résidu dans 20 cm³ de chlorure de méthylène, ajoute 10 g de gel de silice Merck (0,06-0,2), concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure et dépose la poudre obtenue sur une colonne de 40 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne: 1,5 cm, hauteur: 15 cm). On élue par 500 cm³ de chlorure de méthylène en recueillant des fractions de 60 cm³. On réunit les fractions 2 à 7, concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure et recueille 1,4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue jaune.

On chauffe à 50°C pendant 30 min un mélange de 1,4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 13 cm³ d'acide formique et 6,5 cm³ d'eau. On refroidit à 20°C, filtre et concentre à sec à 30°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa). On reprend le résidu dans 100 cm³ d'éthanol, chasse le solvant à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et répète l'opération 2 fois. On reprend le solide jaune dans 100 cm³ d'éthanol bouillant, filtre, concentre le filtrat à 50 cm³ à 20°C (20 mm de mercure; 2,7 kPa), filtre, lave le solide par 20 cm³ d'éther diéthylique et sèche. On recueille 0,49 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[(dihydroy-2,3 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E.

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

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3650-2200, 1770, 1710, 1680, 1590, 1530, 1045, 945.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 + D_2O, δ en ppm, J en Hz) diol: 3,87 (s, 3H, $=NOCH_3$); 5,20 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,75 (d, J = 4, H en 7); 6,74 (s, 1H, H du thiazole); 6,95 et 7,10 (2d, J = 16, 2H, −CH = CH−S−); ester formique: 3,87 (s, 3H, $=NOCH_3$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,75 (d, J = 4, 1H, H en 7); 6,74 (s, 1H, H du thiazole); 6,93 et 7,08 (2d, J = 16, 2H, −CH = CHS−); 8,22 (s, 1H, HCOO−).

Le benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5

aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère syn, forme E et forme Z) peut être préparé de la manière suivante:

A une solution refroidie à +4°C de 7,97 g d'acide syn- méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans 100 cm³ de chlorure de méthylène, on ajoute sous agitation 1,85 g de dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 40 min à +4°C puis 30 min à 20°C et filtre la solution.

A la solution filtrée, refroidie à −30°C, on ajoute rapidement une solution de 3,47 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 brut (mélange des formes E et Z) dans 30 cm³ de chlorure de méthylène additionnée de 0,84 cm³ de triéthylamine. On enlève le bain réfrigérant dès la fin de l'addition et on agite 1 h 50 à 20°C. Le mélange réactionnel est concentré à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) et repris dans 250 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave la phase organique par 3 fois 100 cm³ d'eau, 100 cm³ d'acide chlorhydrique 0,05 N, 100 cm³ d'une solution à 1% de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm³ d'eau demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure à 20°C). Le résidu est repris dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 20 cm³ de cyclohexane, filtre et chromatographie la solution sur une colonne de 300 g de gel de silice Merck (0,04-0,06 mm) (diamètre de la colonne: 6 cm, hauteur: 30 cm). On élue par 4 l d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 40/60 (en volumes) sous une pression de 40 kPa en recueillant des fractions de 125 cm³. Les fractions 6 à 25 sont concentrées sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C; on recueille 4,8 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo-[4.2.0] octène-2 (isomère syn, mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue de couleur crème.

En opérant une seconde chromatographie identique à la précédente, on sépare dans les fractions 12 à 16, 1,21 g d'isomère Z et dans les fractions 22 à 40, 1,49 g d'isomère E; les fractions 17 à 21 contiennent 0,8 g du mélange E et Z.

Isomère Z:

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3380, 1800, 1720, 1680, 1510, 1375, 1190, 1175, 1045, 1000, 735.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$. δ en ppm, J en Hz) 2,03 (s, 3H, $-C_6H_4-\underline{CH_3}$); 3,36 et 4,07 (2 d, J = 19, 2H, $-SCH_2-$); 4,09 (s, 3H, $-\overline{OCH_3}$); 4,52 (d, J = 4, 1H, H en 6); 6,16 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,43 (AB, J = 8, 2H, $-\underline{CH} = \underline{CH}-$); 6,86 (s, 1H, $-\underset{|}{CH}-OCO-$); 6,71 (s, 1H, H en 5 du thiazole); 7,75 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosyle).

Isomère E:

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3380, 1800, 1725, 1685, 1515, 1380, 1190, 1180, 1070, 1050, 755, 735.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 2,45 (s, 3H, $-C_6H_4\underline{CH_3}$); 3,19 et 3,77 (2 d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 4,08 (s, 3H, $-\overline{OCH_3}$); 4,6 (d, J = 4, H en 6); 6,18 (dd, J = 4 et 9, H en 7); 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole); 6,93 (d, J = 12, 1H, $-\underline{CH} = CH-OSO_2-$); 7,11 (d, J = 12, 1H, $-CH = \underline{CH}\,OSO_2-$); 6,90 (s, 1H, $-\underset{|}{COOCH}-$); 7,73 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosyle).

L'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) peut être préparé de la manière suivante:

On agite à 20°C pendant 16 h une solution de 4,06 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) dans 150 cm³ d'acétonitrile avec 2,28 g d'acide p-toluènesulfonqiue monohydraté. On concentre sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C jusqu'à un volume de 10 cm³, dilue par 150 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 100 cm³ d'une solution à 2% de bicarbonate de sodium puis 2 fois 150 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On recueille 3,5 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) sous la forme d'un solide brun brut.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3430, 3360, 1780, 1725, 1370, 1170, 1180, 1070, 745, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 2,43 (s, 3H, $-CH_3$); 3,12 et 3,75 (2 d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 4,36 (d, J = 4, 1H, H en 6); 4,74 (d, J = 4, 1H, H en 7). 6,87 (d, J = 12, 1H, $-\underline{CH} = CH\,OSO_2-$); 6,90 (s, 1H, $-\underset{|}{COOCH}-$); 6,99 (d, J = 12, 1H, $= CH\,OSO_2-$); 7,40 et 7,71 (2 d, J = 9, $-C_6H_4-$).

Le benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante:

Dans une solution refroidie à −10°C de 180,56 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo-[4.2.0] octène-2 (ou -3) (mélange des formes E et Z) dans 1,4 l de chlorure de méthylène, on ajoute goutte à goutte en 2 h une solution de 55,22 g d'acide m-chloroperbenzoïque à 85% dans 600 cm³ de chlorure de méthylène. Le mélange est lavé par 1,5 l d'une solution à 5% de bicarbonate de sodium et 2 fois 1,5 l d'eau, séché sur sulfate de sodium et concentré à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) jusqu'au volume de 300 cm³. Cette solution est chromatographiée sur une colonne de 3 kg de gel de silice Merck (0,05-0,2 mm) (diamètre de la colonne: 9,2 cm; hauteur: 145 cm). On élue par des mélanges cyclohexane/acétate d'éthyle, successivement: 15 l [80/20 (en volumes)] et 32 l [70/30 (en volumes)] en recueillant des fractions de 600 cm³. Les fractions 27 et 28 sont recueillies et concentrées à sec, on obtient 5,56 g de la forme Z du benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1050, 1010, 730.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,49 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$); 2,44 (s, 3H, $-CH_3$); 3,36 et 4,04 (2 d, J = 19, 2H, $-SCH_2-$); 4,44 (d, J = 4,5, 1H, H en 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$); 5,81 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, H en 7); 6,42 (d, J = 7, 1H, $-CH = CH\,OSO_2-$); 6,46 (d, J = 7, 1H, $= CH\,OSO_2-$); 6,89 (s, 1H, $-\underset{|}{COOCH}-$); 7,77 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosyle).

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

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

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3420, 1800, 1720, 1505, 1380, 1370, 1195, 1180, 1075, 935, 745.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,48 (s, 9H, $(CH_3)_3C-$); 2,46 (s, 3H, $-CH_3$); 3,16 et 3,81 (2 d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 4,46 (d, J = 4,45, 1H, H en 6); 5,73 (d, J = 9, 1H, $-CONH=9$; 5,8 (dd, J = 9 et 4,5, 1H, H en 7); 6,83 (d, J = 13, 1H, $-\underline{CH} = CH\,OSO_2-$); 6,83 (s, 1H, $-\underset{|}{COOCH}-$); 7,08 (d, J = 13, 1H, $= CH\,OSO_2-$); 7,73 (d, J = 9, 2H, H en ortho du tosyle).

Le benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) peut être obtenu de la manière suivante:

A une solution de 113,7 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-7 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) dans 1 l de tétrahydrofuranne, on ajoute une solution de 50 cm³ d'acide formique dans 500 cm³ d'eau. On agite la solution homogène à 20°C pendant 20 min puis on la concentre au quart de son volume sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On reprend le concentrat dans 2 l d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 500 cm³ d'une solution à 5% de bicarbonate de sodium, 2 fois 500 cm³ d'eau et 2 fois 500 cm³ d'une solution

saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et évapore à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure). On recueille 112,4 g de produit brut qui sont traités en solution dans 250 cm³ de pyridine anhydre à 5°C par 57,2 g de chlorure de tosyle. Après 30 min à 5°C et 1 h à 20°C, on verse la solution dans 1 l d'un mélange eau/glace pilée. On sépare la phase aqueuse et lave l'insoluble par 300 cm³ d'eau distillée. Le produit pâteux est mis en solution dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle, on lave par 2 fois 750 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, 2 fois 750 cm³ d'une solution à 5% de bicarbonate de sodium et 4 fois 750 cm³ d'eau, sèche sur sulfate de sodium et concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 20°C. On obtient 121 g de produit constitué principalement de benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des formes E et Z) sous la forme d'une meringue brune brute.

Le benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) peut être obtenu en opérant de la manière suivante:

On dissout 90,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 400 cm³ de N,N diméthylformamide anhydre. La solution obtenue est chauffée à 80°C sous atmosphère d'azote. On ajoute alors rapidement une solution de 36,1 g de bis-diméthylamino t-butoxyméthane dans 60 cm³ de N,N diméthylformamide anhydre préchauffée à 80°C. Le mélange réactionnel est maintenu à 80°C pendant 5 min puis versé dans 3 l d'acétate d'éthyle. Après addition de 1 l d'eau distillée, la phase organique est décantée, lavée par 4 fois 1 l d'eau distillée, séchée sur sulfate de sodium et filtrée en présence de noir décolorant. On concentre à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 30°C et obtient 101 g du benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) sous la forme d'une meringue orangée.

Rf = 0,29; chromatoplaque silicagel [cyclohexane/acétate d'éthyle 50/50 (en volumes)].

Le benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être obtenu de la manière suivante:

A une solution de 188,6 g de t-butoxycabonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 2100 cm³ d'acétonitrile on ajoute goutte à goutte, en 45 min, à température comprise entre 25 et 30°C, une solution de 116,5 g de diphényldiazométhane dans 800 cm³ d'acétonitrile. Le mélange réactionnel est agité pendant 16 h à 22°C puis concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est redissous dans 2 l d'acétate d'éthyle et la solution est lavée par 700 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, puis par 700 cm³ de solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium et par 700 cm³ de solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. La solution est séchée sur sulfate de sodium, traitée au noir décolorant et filtrée puis concentrée à sec sous pression réduite (20 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est dissous dans 600 cm³ d'acétate d'éthyle à ébullition. On ajoute 1 l de cyclohexane, chauffe au reflux puis laisse refroidir. Les cristaux apparus sont séparés par filtration, lavés par 3 fois 250 cm³ d'éther diéthylique puis séchés. On obtient 191 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme de cristaux blancs (F = 179°C). En concentrant les liqueurs mères à 500 cm³, on obtient une deuxième fraction de produit (32,6 g, F = 178°C).

Le t-butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-7 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être obtenu de la manière suivante:

371 g d'amino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo-[4.2.0] octène-2 sont dissous dans une solution de 307 g de bicarbonate de sodium dans un mélange de 2 l d'eau distillée et 2 l de dioxanne. On ajoute en 10 min une solution de 421 g de di t-butyldicarbonate dans 2 l de dioxanne. Le mélange réactionnel est agité pendant 48 h à 25°C. La suspension obtenue est concentrée sous pression réduite (20 mm de mercure) à 50°C jusqu'à volume résiduel d'environ 2 l, puis diluée par 1 l d'acétate d'éthyle et 2 l d'eau distillée. La phase aqueuse est décantée, lavée par 500 cm³ d'acétate d'éthyle et acidifiée à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique 6N en présence de 1500 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est extraite 2 fois par 1 l d'acétate d'éthyle. Les phases organiques rassemblées sont lavées 2 fois par 250 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium et séchées sur sulfate de sodium. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) à 50°C. On obtient 486 g de t-butoxycarbonylamino-7 carboxy-2 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme de cristaux jaunes (F = 190°C, décomposition).

Exemple de référence 6:

On agite à 60°C pendant 3 h 30 un mélange de 10,04 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-7 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 200 cm³ de diméthylformamide, 3,46 g de (t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 et 2,1 cm³ de N,N-diisopropyléthylamine. On dilue par 800 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 400 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On chromatographie le produit en solution dans 50 cm³ de chlorure de méthylène sur une colonne de 100 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne: 3 cm, hauteur: 30 cm). On élue par 500 cm³ d'un mélange cyclohexane/acétate d'éthyle 50/50 (vol.), 500 cm³ du mélange 25/75 (vol.) et 1,5 l d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 125 cm³. On concentre à sec les fractions 9 à 21 (sous 20 mm de mercure; 2,7 kPa à 20°C) et recueille 7,69 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue brune.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3380, 1795, 1715, 1690, 1590, 1520, 1495, 1445, 1205, 1160, 1040, 940, 750, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,36 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$); 3,30 et 4,65 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,38 (m, 2H, $-CH_2NHCO-$); 3,95 (m, 2H, $-CH_2-CH_2NH-$); 4,0 (s, 3H, $CH_3ON=$); 5,20 (d, J = 4, H_6); 6,03 (dd, J = 4 et 9, H_7); 6,70 (s, H du thiazole); 6,86 (d, J = 16, $-CH=CHS-$); 6,94 (s, $-COOCH<$); 11,7 (s large, $-NH-$ triazine).

On traite à −10°C pendant 1 h 30 sous agitation une solution de 3,36 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E dans 30 cm³ de chlorure de méthylène et 1,2 cm³ de diméthylacétamide par 1,04 cm³ de trichlorure de phosphore. On dilue par 250 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 150 cm³ d'une solution à 2% de bicarbonate de sodium et 2 fois 100 cm³ d'eau demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On fixe le produit sur 5 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) et chromatographie sur une colonne de 50 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne: 3 cm, hauteur: 15 cm). On élue par 6 l d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 600 cm³. On concentre à sec les fractions 2 à 7 à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et recueille 1,97 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue jaune.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}:

3400, 3280, 1790, 1715, 1695, 1590, 1520, 1495, 1450, 1040, 945, 755, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz) 1,33 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$; 3,20 (m, 2H, $-CH_2CH_2N<$); 3,64 et 3,86 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,83 (t, J = 6, 2H, $-CH_2-CH_2N<$); 3,84 (s, 3H, $=NOCH_3$); 5,25 (d, J = 4, 1H, H_6); 5,77 (dd, J = 4 et 9, 1H, H_7); 6,72 (s, 1H, H du thiazole); 6,92 (s, 1H, $-COOCH<$); 9,93 et 7,02 (2d, J = 12, 2H, $-CH=CH-S-$); 8,82 (s, 1H, $-NH-$); 9,58 (d, J = 9, 1H, $-NHCO-$); 12,55 (s, 1H, $-NH-$triazine).

On chauffe à 50°C pendant 30 min un mélange de 1,88 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 35 cm³ d'acide formique et 15 cm³ d'eau. On ajoute ensuite 20 cm³ d'eau, laisse refroidir à 20°C, filtre et concentre à sec à 50°C sous 0,05 mm de mercure (0,007 kPa). On reprend le résidu dans 2 fois 100 cm³ d'éthanol en concentrant à chaque fois à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On traite le résidu par 50 cm³ d'éthanol à 45°C pendant 15 min, filtre, lave le solide par 2 fois 20 cm³ d'éther et sèche. On recueille 1,08 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 {[(amino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E à l'état de formiate sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3500, 2200, 1770, 1710, 1680, 1630, 1530, 1380, 1040, 930.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz) 3,12 (m, 2H, $-CH_2-CH_2-NH_2$); 3,51 et 3,60 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,85 (s, 3H, $CH_3ON=$); 4,12 (t, J = 6, 2H, $>NCH_2-CH_2-NH_2$); 5,12 (d, J = 4, 1H, H_6); 5,67 (dd, J = 4 et 9, 1H, H_7); 6,44 (d, J = 8, 1H, $-CH=CHS-$); 6,73 (s, 1H, H du thiazole); 7,2 (s large, 2H, $-NH_2$); 8,18 (s, 1H, H du formiate); 9,55 (d, J = 9, 1H, $-NHCO-$).

Exemple de référence 7:

A une suspension refroidie à 4°C de 2,17 g d'acide méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique, isomère syn, et de 1,05 g de (t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4 dans 50 cm³ d'acétate d'éthyle, on ajoute 1,11 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 4 h à 20°C, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le résidu est repris dans 20 cm³ de chlorure de méthylène et la solution versée dans 250 cm³ d'oxyde de diisopropyle. Après filtration et séchage on recueille 0,73 g de (t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétylthio]-3 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4, isomère syn, sous la forme de poudre jaune.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3440, 3390, 2820, 1710, 1585, 1530, 1450, 1390, 1370, 1050, 955, 900, 755.

On chauffe à 60°C pendant 6 h sous azote un mélange de 0,614 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, 50 cm³ de diméthylformamide et 0,70 g de (t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétylthio]-3 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4, isomère syn. On dilue le mélange par 150 cm³ d'acétate d'éthyle, lave par 2 fois 120 cm³ d'eau, 2 fois 100 cm³ d'acide chlorhydrique 1N, 100 cm³ d'eau et 100 cm³ d'eau saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le résidu est chromatographié sur une colonne de 40 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne: 2,5 cm, hauteur: 29 cm). On élue par 1 l d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 3 à 6 sont concentrées à sec à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). On recueille 0,21 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(t-butoxycarbonylamino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, sous la forme d'une meringue brune.

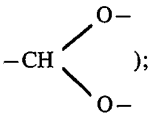
En traitant ce produit comme décrit précédemment à l'exemple de référence 6 on obtient l'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 {[(amino-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E à l'état de formiate dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit de l'exemple de référence 6.

Exemple de référence 8:

On agite à 50°C sous azote pendant 3 h 30 un mélange de 4,94 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido-7 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, 60 cm³ de diméthylformamide et 1,56 g du sel de sodium de (diéthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)-4 dioxo-5,6 thioxo-3 perhydrotriazine-1,2,4. Après traitement comme dans l'exemple 6 et chromatographie sur 150 g de gel de silice Merck (0,06-0,2) (diamètre de la colonne: 3 cm, hauteur: 77 cm) en éluant par de l'acétate d'éthyle, on recueille 4,8 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diéthoxy-3,3 hydroxy-2 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue crème.

Spectre infrarouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3540, 3390, 3200, 1785, 1715, 1680, 1585, 1515, 1495, 1445, 1045, 940, 755, 730.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) 1,22 et 1,26 (2 t, J = 7, 6H, $-CH_3$); 2,78 (s large, 1H, $-OH$); 3,60 et 4,01 (2d, J = 18, 2H, $-S-CH_2-$); 3,50 à 3,80 (mt, 5H, $(-OCH_2-)_2 + -CHOH-$); 4,02 (2, 3H, $=N-OCH_3$); 4,10 (mt, 2H, $>N-CH_2-$); 4,48 (d, J = 6, 1H,



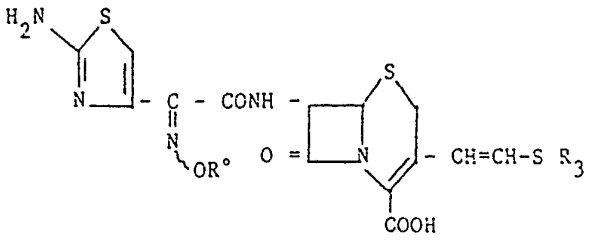
); 5,08 (d, J = 4, 1H, −H en 6); 5,92 (dd, J = 4 et 9,1H, −H en 7); 6,72 (s, 1H, −H thiazole); 6,83 et 6,84 (2d, J = 16, 1H, $-CH=CH-S-$); 6,94 (s, 1H, $-COO=CH(C_6H_5)_2$); 7,1 et 7,13 (2d, J = 9, 1H, $-CO-NH-$); 11,38 (mf, 1H, $=N-NH-CO$ ou $=N-N=\underset{|}{C}-OH$).

On chauffe à 50°C pendant 40 min une solution de 1 g de benzhydryloxycarbonyl-2 {[(diéthoxy-2,2 hydroxy-2 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 30 cm³ d'acide formique pur, dilue par 3 cm³ d'eau, chauffe à nouveau 10 min et concentre à sec à 30°C sous 0,05 mm de mercure. On reprend le résidu par 3 fois 30 cm³ d'acétone en concentrant à sec à chaque fois à 20°C sous 30 mm de mercure, puis le solide est repris dans 50 cm³ d'acétone. On chauffe à reflux 10 min sous agitation et filtre. On recueille 0,6 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 {[dioxo-5,6 (hydroxy-2 oxo-3 propyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3] thio-2 vinyl}-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

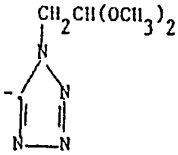
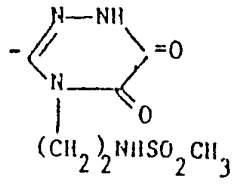
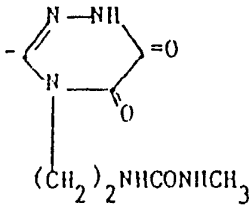
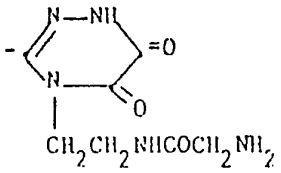
Spectre infrarouge (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1}: 3405, 3260, 1770, 1710, 1680, 1585, 1530, 1040, 940, 700.

Exemples de référence 9 à 12:

En opérant de manière analogue, les produits selon l'invention peuvent être utilisés pour préparer les produits de formule générale:



identifiés ci-après:

Ex.	R_3	R°	Stéréochimie	1) Spectre IR (KBr), bandes caractéristiques en cm^{-1} 2) Spectre de RMN du proton 350 MHz, CF_3CO_2D, δ en ppm, J en Hz
9		$-CH_3$	Isomère syn, forme E	1) 3350, 1780, 1680, 1655, 1620, 1530, 1120, 1040, 940 2) 3,61 (s, 6H, $>C(OCH_3)_2$); 3,92 (s large, 2H, $-SCH_2-$); 4,31 (s, 3H, $=NOCH_3$); 4,73 (d, J = 6, 2H, $>NCH_2-$); 5,0 (t, J = 6, 1H, $-CH_2CH<$); 5,38 (d, J = 4, H_6); 6,05 (dd, J = 4 et 9, H_7); 7,16 et 7,88 (2d, J = 16, $-CH=CH-$); 7,50 (s, H du thiazole)
10		$-CH_3$	Isomère syn, forme E	1) 3400, 3300, 3200, 1775, 1710, 1680, 1590, 1530, 1320, 1150, 1140 et 945 2) 2,90 (s, 3H, $-SO_2CH_3$); 3,20 (mt, 2H, $-CH_2NH-$); 3,61 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,96 (s, $>NOCH_3$); 3,96 (t, J = 5, 2H, $>N-CH_2-$); 5,17 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,73 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,74 (s, 1H, H du thiazole); 6,79 (d, J = 16, 1H, $-CH=CHS-$); 7,17 (s, 2H, $-NH_2$); 9,60 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$)
11		$-CH_3$	Isomère syn, forme E	1) 3320, 3200, 1775, 1710, 1680, 1635, 1585, 1535, 1040, 945 2) 3,30 (m, SH, $-CH_2NH-$ et $>NCH_3$); 3,60 et 3,78 (2 d, J = 18, 2H, $-SCH_2-$); 3,85 (s large, 5H, $-NOCH_3$ et $>NCH_2-$); 5,18 (d, J = 4, 1H, H_6); 5,74 (dd, J = 4 et 9, 1H, H_7); 6,09 (t, J = 6, 1H, $-NH-CH_2-$); 6,74 (s, 1H, H du thiazole); 6,82 et 7,12 (2d, J = 16, 2H, $-CH=CH-$); 9,58 (d, J = 9, 1H, $-CONH-$); 12,52 (s, 1H, $=N-NHCO-$ ou 
12		$-CH_3$	Isomère syn, forme E	Produit obtenu à l'état de formiate 1) 3700 à 2200, 1765, 1705, 1675, 1610, 1585, 1530, 1035, 930 2) 3,2 à 3,6 (m, 8H, $-SCH_2-$, $>NCH_2CH_2N<$ et $-COCH_2N<$); 3,85 (s, $=NOCH_3$); 5,12 (d, J = 4, H_6); 5,67 (dd, J = 4 et 9, H_7); 6,35 (d, J = 16, $-CH=CHS-$); 6,73 (s, H du thiazole); 7,15 (s large, $-NH_2$); 8,2 (s, H du formiate); 8,6 (m, $-CH_2NHCO-$); 9,54 (d, J = 9, $-NHCO-$)