RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication : **2 494 279**
(A n'utiliser que pour les commandes de reproduction).

A1

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

(21) **N° 80 24639**

(54) **Nouvelles oxacéphalosporines, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.**

(51) Classification internationale (Int. Cl.³). **C 07 D 501/36; A 61 K 31/545.**

(22) Date de dépôt..... 20 novembre 1980.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 20 du 21-5-1982.

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

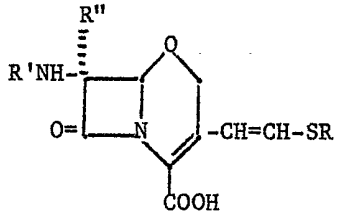
(72) Invention de : Daniel Farge, Pierre Le Roy, Claude Moutonnier, Bernard Plau et Jean-François Peyronel.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

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

2e demande divisionnaire déposée le 11 mai 1981, n° 81 09320.
3e demande divisionnaire déposée le 11 mai 1981, n° 81 09321.

La présente invention concerne de nouvelles oxacéphalosporines de formule générale :



(I)

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

Dans la formule générale (I),

le symbole R est choisi parmi les significations :

1) pyridyl-2, -3 ou -4 éventuellement N-oxydés

2) pyrimidinyl-2

3) méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3

4) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 par

a) un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical alcoyloxy, alcoylthio, formyle,

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

c) un radical alcoyle contenant 2 ou 3 atomes de carbone substitué par hydroxy, carbamoyloxy, acyloxy ou acylamino (dont les portions acyles sont non substituées ou substituées par amino), alcoylsulfonylamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido.

5) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -1 ou dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -2 par un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical formyle

6) alcoyl-2 dihydro-2,5 oxo-5 triazine-1,2,4 yl-3 éventuellement substitué en position -6 par un radical alcoyle, alcoyloxy dont les portions et radicaux alcoyles contiennent 1 ou 2 atomes de carbone

7) amino-1 dihydro-1,2 oxo-2 pyrimidinyl-4

8) thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par alcoyle, dialcoylaminoalcoyle ou acylaminoalcoyle, ou

9) tétrazolyl-5 substitué en position -1 par

a) un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical formyle,

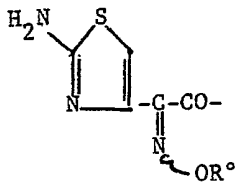
b) un radical alcoyle contenant 2 ou 3 atomes de carbone substitué par hydroxy, acylamino, ou dialcoylamino, ou

c) par un radical dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2

10)a) alcoyl-1 triazol-1,2,4 yl-5 éventuellement substitué en position -3 par un radical alcoyloxycarbonyle dont les radicaux alcoyle et alcoyloxy contiennent 1 ou 2 atomes de carbone,

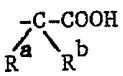
b) alcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5,

le symbole R' représente un radical de formule générale :



(II)

[dans laquelle R° est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle, ou carboxyalcoyle représenté par la formule générale :



(III)

dans laquelle les radicaux R^a et R^b, qui sont identiques ou différents, représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle, ou forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone], ou

R' représente un radical α-carboxyarylacétyle dans lequel aryle représente phényle éventuellement substitué par un radical p.hydroxy, ou thiényl-2 ou -3, et

le symbole R" représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en position 7α.

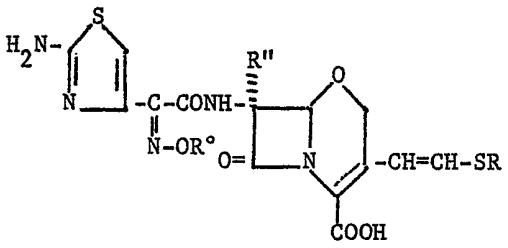
Il est entendu que les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus (ou qui seront cités ci-après) sont (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone.

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

Dans ce qui suit la stéréoisomérie trans sera désignée par E et la stéréoisomérie cis sera désignée par Z.

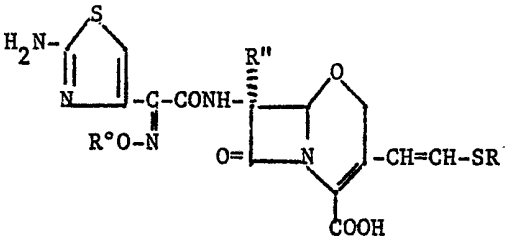
Par ailleurs, il est entendu que le groupement OR° du radical de formule générale (II) peut se trouver dans l'une des positions syn ou anti et que ces isomères et leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

La forme syn peut être représentée par la formule :



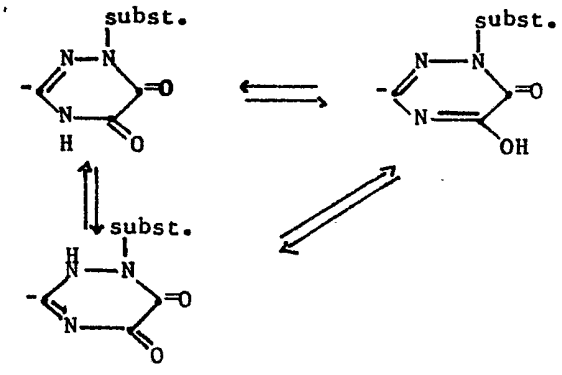
(Ia)

La forme anti peut être représentée par la formule :

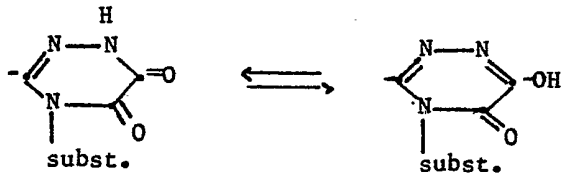


(Ib)

Lorsque le radical R est un radical tétrahydro-1,4,5,6 triazinyle substitué en position -1 ou -4 ou tétrahydro-1,2,5,6 triazinyle substitué en position -2, il peut être représenté par les formes tautomères :

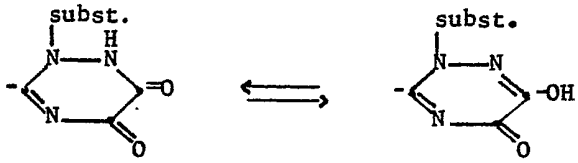


(IVa)



(IVb)

ou



(IVc)

Lorsque le radical R contient un substituant formyl-alcoyle, il peut se présenter sous sa forme aldéhyde libre ou hydrate d'aldéhyde. On observe notamment ces formes dans les conditions décrites ci-dessous.

Les études de résonance magnétique nucléaire montrent en particulier que lorsque R est dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4, 5,6 triazine-1,2,4 yl-3 :

- en solvant acide, tel que l'acide formique ou trifluoroacétique (deutérés), en présence ou non d'eau (lourde) le produit se présente principalement sous la forme d'aldéhyde libre.
- en solvant basique tel que l'eau (lourde) additionnée de bicarbonate de sodium, il se présente principalement sous la forme d'hydrate d'aldéhyde.
- en solvant neutre tel que diméthylsulfoxyde (d_6), les formes aldéhyde libre et hydrate d'aldéhyde sont présentes, l'addition d'eau entraînant progressivement la conversion de la forme aldéhyde libre en forme hydrate d'aldéhyde.

En général on préfère les produits de formule générale (Ia).

Parmi les significations du symbole R ci-dessus, on peut citer notamment :

méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
éthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
diméthylaminométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
[diméthylamino-2 éthyl]-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
acétamidométhyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5

(acétamido-2 éthyl)-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5
méthyl-1 méthoxycarbonyl-3 triazol-1,2,4 yl-5
méthoxycarbonyl-3 éthyl-1 triazol-1,2,4 yl-5
méthyl-1 tétrazolyl-5
éthyl-1 tétrazolyl-5
(hydroxy-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5
(diméthylamino-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5
(acétamido-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5
pyridyl-2
pyridyl-3
pyridyl-4
oxyde-1 pyridyl-2
méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3
dioxo-5,6 méthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 éthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
allyl-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 méthoxyméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (méthoxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
(acétamido-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 méthylthiométhyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 méthylthioéthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
(carbamoyloxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,5 (formyloxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
(acétoxy-2 éthyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (glycyloxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
pyrimidinyl-2
(dihydroxy-2,3 propyl)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
(dihydroxy-1,3 propyl-2)-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (formyl-2 hydroxy-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (méthylsulfonylamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (glycoloylamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (glycylamino-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3

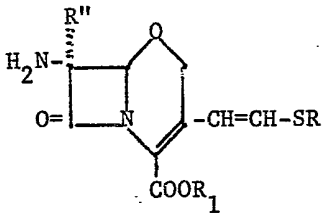
[(L) alanylamino-2 éthyl]-4 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 (uréido-2 éthyl)-4 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 [(méthyl-3 uréido)-2 éthyl]-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
méthyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
éthyl-1 dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
méthyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
éthyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 formylméthyl-1 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 formylméthyl-2 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 formylméthyl-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (formyl-2 éthyl)-1 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (formyl-2 éthyl)-2 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
dioxo-5,6 (formyl-2 éthyl)-4 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3
méthyl-1 triazol-1,2,4 yl-5
formylméthyl-1 tétrazolyl-5
(formyl-2 éthyl)-1 tétrazolyl-5
(dihydroxy-2,3 propyl)-1 tétrazolyl-5
(dihydroxy-1,3 propyl-2)-1 tétrazolyl-5

Lorsque R' représente un radical de formule générale (II), parmi les significations préférées du symbole R°, on peut citer notamment : hydrogène, méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, sec. butyle, vinyle, carboxyméthyle ou carboxy-2 propyle.

A/ - Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être préparés par action d'un acide représenté par la formule générale :

$$R'\text{-}OH \qquad (V)$$

dans laquelle R' est défini comme précédemment (étant entendu que lorsque R' est un radical de formule générale (II), la fonction amine de ce radical est protégée) ou d'un dérivé réactif de cet acide, sur une amino-7 oxacéphalosporine de formule générale :



(VI)

dans laquelle R et R" sont définis comme précédemment, R_1 représente un atome d'hydrogène, ou un radical protecteur facilement éliminable (par exemple méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, benzyle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle), suivie de l'élimination des radicaux protecteurs.

- Lorsque R' représente un radical de formule générale (II), l'acide de formule générale (V), sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, conduit respectivement aux produits de formule générale (I) de forme syn ou anti ou leurs mélanges.

Il est entendu que l'oxime est protégé lorsque R° représente un atome d'hydrogène.

Lorsque R° contient un radical carboxy, celui-ci est également protégé.

- Lorsque R' représente un radical α-carboxyarylacétyle la protection du groupement carboxy n'est pas obligatoire ; il peut dont être libre ou protégé.

Il en est de même pour le radical hydroxy lorsque le groupement aryle représente p.hydroxyphényle.

- Lorsque R contient un substituant amino ou alcoylamino, ce groupement est protégé, et lorsqu'il contient un substituant hydroxy, ce dernier est libre ou de préférence protégé.

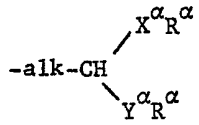
Il est entendu que les groupements amino, alcoylamino, carboxy et hydroxy qui existent dans certains radicaux sont (ou peuvent être) protégés par tous groupements protecteurs habituellement utilisés pour la protection des amines, des acides carboxyliques, des alcools ou des oximes et dont la mise en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

A titre d'exemples,

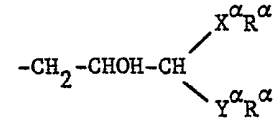
- les groupements amino et alcoylamino sont protégés par des radicaux tels que t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle, chloracétyle, formyle ou trifluoracétyle.
- les groupements carboxy sont ou peuvent être protégés par des radicaux tels que méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, benzyle, p.nitrobenzyle ou p. méthoxybenzyle.
- les groupements hydroxy, ou l'oxime de R' lorsque R° est un atome d'hydrogène peuvent être (ou sont) protégés par des radicaux tels que trityle, tétrahydropyrannyle, méthoxy-2 propyl-2, alcoyloxycarbonyle (tel que t.butoxycarbonyle), aryloxycarbonyle (tel que benzyloxycarbonyle).

Les radicaux dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2 peuvent être (ou sont) protégés sous forme d'un radical diméthyl-2,2 dioxolannyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxannyl-5.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle R contient un radical formylalcoyle, ce radical peut être éventuellement protégé à l'état d'acétal, sous forme d'un radical de formule générale :



(VIIa)



(VIIb)

dans lesquelles 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.

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

L'élimination des différents radicaux protecteurs peut s'effectuer simultanément ou successivement.

A titre d'exemple,

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 entre 0 et 20°C, ou bien on utilise l'acide formique anhydre ou aqueux, ou encore l'acide paratoluènesulfonique ou méthanesulfonique dans l'acétone ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Dans ces conditions lorsque R' est un radical de formule générale (II) le produit de formule générale (I) 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 un résine échangeuses 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° 2 243 199 ;
- 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 tritryle 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. Lorsqu'on utilise l'acide formique, aqueux ou non, la libération des radicaux hydroxy protégés à l'état d'acétal cyclique peut conduire au moins partiellement aux mono ou diesters correspondants, qui peuvent être séparés le cas échéant par chromatographie ;
- lorsqu'il s'agit du groupement méthoxy-2 propyl-2 : selon la méthode décrite dans le brevet belge 875 379.
- lorsqu'il s'agit des groupements alcoyloxycarbonyle ou aryloxycarbonyle: selon les méthodes décrites dans le brevet belge 871 213.

4/ Le déblocage des groupements de formule générale (VIIa ou b) (lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (I) dans laquelle R contient un radical formylalcoyle), 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 est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3, par action d'acide formique aqueux (contenant de 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.

a) Lorsque l'on utilise le produit de formule générale (V) sous forme acide, on effectue généralement la condensation de ce produit (dont le cas échéant les fonctions amine et/ou oxime ont été préalablement protégées), sur l'amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (VI) dans laquelle, R étant défini comme précédemment, R_1 représente un radical protecteur facilement éliminable, en opérant dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne, le dichlorométhane 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 on élimine les groupements protecteurs présents dans la molécule. Eventuellement, on opère en présence d'une quantité catalytique de N,N-diméthylamino-4 pyridine.

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

$$R'\text{-}OZ \qquad \text{(VIII)}$$

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. Lorsque R' est un radical de formule

générale (II), la fonction amine de tels dérivés est préalablement protégée (par exemple comme décrit précédemment). Les conditions de protection des différents substituants sont telles que décrites précédemment.

Il est également possible de mettre en oeuvre des dérivés réactifs tels qu'un halogénure d'acide. Dans ce dernier cas, lorsque R' est un radical de formule générale (II) on peut, par exemple, faire réagir le chlorhydrate du chlorure d'acide sur l'amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (VI), et lorsque R' est un radical α-carboxy (p.hydroxyphényl) acétyle, il est nécessaire de protéger le groupement hydroxy.

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

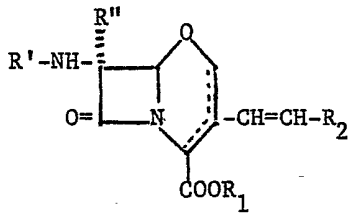
Lorsque l'on met en oeuvre un ester réactif de formule générale (VIII), on opère généralement en présence d'une trialcoylamine (par exemple triéthylamine) dans un solvant organique tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 40°C, puis on remplace les groupements protecteurs par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

B/ - Selon l'invention, les produits de formule générale (I), peuvent également être préparés par action d'un thiol de formule générale :

$$R\text{-}SH \qquad (IX)$$

(ou d'un de ses sels alcalins ou alcalinoterreux) dans laquelle R, qui est défini comme ci-dessus, est protégé à l'état d'acétal [tel que défini par

les formules générales (VIIa) et (VIIb)] lorsque l'on veut obtenir une oxacéphalosporine de formule générale (I) dans laquelle R contient un radical formyle, sur un dérivé d'oxacéphalosporine (ou le cas échéant sur un mélange des isomères de ce dérivé) de formule générale :



(X)

qui se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 (selon la nomenclature des Chemical Abstracts), et

dans laquelle R', R" et R_1 sont définis comme précédemment, le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z et R_2 représente un radical de formule générale :

$$-O-SO_2-R_3 \qquad \text{(XIa)}$$

ou $$-OCO-R'_3 \qquad \text{(XIb)}$$

[dans lesquelles R_3 est un radical alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro, et R'_3 est défini comme R_3 ou représente un radical acylméthyle, acyl-2 éthyle, acyl-2 propyle, alcoyloxycarbonylméthyle, alcoyloxycarbonyl-2 éthyle, ou alcoyloxycarbonyl-2 propyle],

ou un atome d'halogène, suivie éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs.

Lorsque le radical R' représente un groupe de formule générale (II), le radical amino est libre ou protégé, lorsque R° représente un atome d'hydrogène, l'oxime est de préférence protégée et lorsque R° contient un groupement carboxy celui-ci est libre ou protégé.

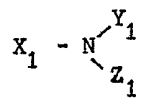
Lorsque le radical R' représente un groupe α-carboxyarylacétyle, il est préférable de protéger le radical hydroxy lorsque le substituant aryle signifie p.hydroxyphényle ; le groupement carboxy peut être libre ou protégé.

Lorsque le radical R du produit de formule générale (IX) est susceptible d'interférer avec la réaction, il est préférable de protéger ce groupement dans les conditions décrites précédemment (notamment lorsque R contient un radical amino, alcoylamino, hydroxy ou carboxy).

La protection et l'élimination de tous ces radicaux s'effectuent par exemple par l'un des groupements définis précédemment et dans les conditions décrites précédemment.

Lorsque R_2 représente un atome d'halogène, il est choisi parmi le chlore, le brome et l'iode.

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



(XII)

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.

Lorsque l'on fait agir un sel alcalin ou alcalinoterreux du thiol de formule générale (IX), il n'est pas nécessaire d'opérer en présence d'une base organique telle que définie ci-dessus.

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

Il est également possible d'opérer en présence de bicarbonate alcalin dans un solvant tel que cité ci-dessus, 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, la durée de réaction peut varier de 5 minutes à 48 heures.

Eventuellement on opère sous azote.

De préférence, lorsque l'on veut utiliser un bicyclooctène-3 de formule générale (X), on met en oeuvre un tel produit pour lequel R_1 est autre que l'hydrogène.

Les produits de formule générale (V) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet belge 850 662, ou par application de la méthode décrite dans le brevet belge 877 884, lorsque R' est un radical de formule générale (II) dans laquelle R° est hydrogène ou alcoyle.

Les produits de formule générale (V) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet belge 869 079, lorsque R' est un radical de formule générale (II) dans laquelle R° est vinyle.

Les produits de formule générale (V) peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans les brevets belges 864 810, 865 298, 876 541 et 876 542 lorsque R' est un radical de formule générale (II) dans laquelle R° est un substituant de formule générale (III).

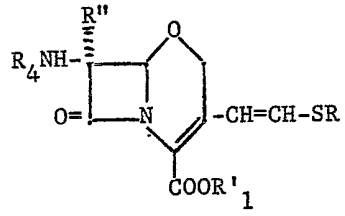
Les produits de formule générale (V), lorsque R' est un radical α-carboxyarylacétyle peuvent être préparés selon les méthodes suivantes :

-lorsque le groupement aryle représente un groupement phényle ou p.hydroxy phényle:par application des méthodes décrites par D. IVANOV et G. VASSILEV : Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci., 9, 3942 (1956) ou dans le brevet belge 852 912.

-lorsque le groupement aryle représente un groupement thiényle-2 : selon D. IVANOV et N. MAREKOV : Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci., 8(11), 29 (1955).

-lorsque le groupement aryle représente un groupement thiényle-3 selon le brevet anglais 1 125 557.

Les amino-7 oxacéphalosporines de formule générale (VI) peuvent être obtenues à partir d'un produit de formule générale :



(XIII)

[dans laquelle R et R" sont définis comme précédemment, R'_1 est défini comme R_1, à l'exception de représenter un atome d'hydrogène, et R_4 représente un radical facilement éliminable], par élimination du radical R_4 (ou éventuellement élimination successive ou simultanée des radicaux ou groupements protecteurs R_4 et R'_1, lorsque l'on veut obtenir un

produit de formule générale (VI) dans laquelle R_1 est un atome d'hydrogène).

Par radical R_4 facilement éliminable, on entend :

1) benzhydryle ou trityle

2) un radical acyle de formule générale :

$$R_5CO- \qquad (XIVa)$$

dans laquelle R_5 a les significations suivantes :

a) hydrogène, alcoyle contenant 1 à 7 atomes de carbone, alcényle contenant 3 à 7 atomes de carbone, cyanométhyle, halogénométhyle,

b) un radical phényle pouvant être jusqu'à 3 fois substitué par les groupes hydroxy, nitro, cyano, trifluorométhyle, alcoyle, alcoyloxy ou thiényle-2 ou -3,

c) un reste arylalcoyle de formule générale :

$$R'_5(Y)_mCH_2- \qquad (XIVb)$$

dans laquelle R'_5 est un radical tel que défini en b), Y est un atome de soufre ou d'oxygène et m est égal à 0 ou 1,

d) un reste arylalcoyle de formule générale :

$$R''_5CH_2- \qquad (XIVc)$$

dans laquelle R''_5 est un hétérocycle tel que thiényle-2 ou -3, furyle-2 ou -3, tétrazolyle-5,

3) un radical de formule générale :

$$R_6OCO- \qquad (XIVd)$$

dans laquelle R_6 est un radical alcoyle ramifié non substitué, un radical alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants tels que les atomes d'halogène ou les radicaux cyano, phényle, phényle substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, nitro ou phényle),

4) un radical de formule générale :

$$ArS(O)_n- \qquad (XVa) \qquad \text{ou} \qquad Ar\,Se- \qquad (XVb)$$

dans lesquelles le reste Ar est un radical alcoyle ou phényle ou phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux nitro ou alcoyle et n est égal à 0 ou 1,

5) ou bien R_4NH peut être remplacé par un radical de formule générale :

$$Ar'-CH=N- \qquad (XVc)$$

dans laquelle Ar' est un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux tels que méthoxy, nitro, alcoyle ou hydroxy.

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

formyle, acétyle, chloracétyle, trichloracétyle, phénylacétyle,
phénoxyacétyle, benzoyle,
t.butoxycarbonyle
chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle
trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyle
benzyloxycarbonyle
p.méthoxybenzyloxycarbonyle
diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle
p.nitrobenzyloxycarbonyle
diphénylméthoxycarbonyle
(biphénylyl-4)-2 isopropyloxycarbonyle
vinyloxycarbonyle
allyloxycarbonyle
quinolyl-8 oxycarbonyle
o.nitrophénylthio
p.nitrophénylthio

Comme exemples de radicaux méthylèneimino définis précédemment en 5°), on peut citer :

diméthylaminométhylèneimino
diméthoxy-3,4 benzylidèneimino
nitro-4 benzylidèneimino

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

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

- lorsque R_4 représente trityle, benzhydryle, trichloracétyle, chloracétyle, t.butoxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle et p.nitrobenzyloxycarbonyle : selon les méthodes citées ci-dessus pour la libération du radical amino du produit de formule générale (I) ;
- lorsque R_4 représente formyle, chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle, diphénylméthoxycarbonyle, (biphényl-yl-4)-2 isopropyloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, quinolyl-8 oxycarbonyle, o.nitrophénylthio, p.nitrophénylthio, et lorsque R_4NH- est remplacé par diméthylaminométhylèneimino, diméthoxy-3,4 benzylidèneimino ou nitro-4 benzylidèneimino : par hydrolyse en milieu acide ;
- lorsque R_4 représente trichloro-2,2,2 éthyle ou trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle : par traitement par le zinc dans l'acide acétique,
- lorsque R_4 représente acétyle, benzoyle, phénylacétyle ou phénoxyacétyle : selon la méthode décrite dans le brevet belge BE 758 800 ou selon la méthode décrite par YOSHIOKA, Tet. Letters 351 (1980),
- lorsque R_4 représente triméthylsilyléthoxycarbonyle : selon la méthode décrite par H. GERLACH, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3039 (1977),
- lorsque R_4 représente p.nitrobenzyloxycarbonyle et benzyle : par hydrogénolyse en présence de palladium.

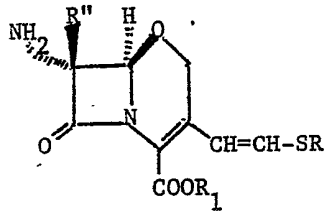
Lorsque R" est un groupe méthoxy, on pourra, de préférence aux méthodes précédentes, utiliser les méthodes suivantes :

1) Dans le cas ou R_4 représente benzhydryle ou trityle : hydrogénolyse en présence de palladium.

2) Dans le cas ou R_4 représente des radicaux de formules générales (XVa) ou (XVb) : par les méthodes décrites par E.M. GORDON, J. Am. Chem. Soc. 102(5), 1690 (1980) ; T. KOBAYASHI, Bull. Chem. Soc. Japan 52(11), 3366 (1979) et T. KOBAYASHI, Chem. Pharm. Bull. 27, 2718 (1979).

3) Dans le cas ou R_4 représente un radical de formule générale (XVc) : par traitement par le réactif T de Girard par analogie avec la méthode décrite dans le brevet belge 863 998.

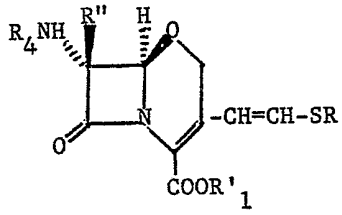
Les produits de formule générale (VI) dans laquelle R" est un radical méthoxy peuvent également être obtenus par méthoxylation d'un produit de formule générale (VI) dans laquelle R" est un atome d'hydrogène ou d'un produit de formule générale :



(VIa)

dans laquelle R et R_1 sont définis comme pour les produits de formule générale (VI) et R" représente un atome d'hydrogène en position β, ou encore d'un mélange des isomères de formules générales (VI) et (VIa) lorsque R" est un atome d'hydrogène. La méthoxylation s'effectue dans les conditions décrites dans les brevets belges 871 213 et 863 998.

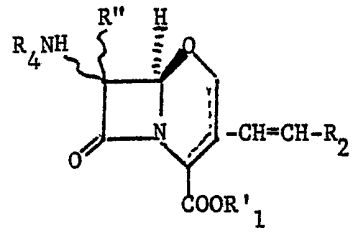
Les produits de formule générale (VIa) peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :



(XIIIa)

dans laquelle R, R'_1 et R_4 sont définis comme précédemment pour le produit de la formule générale (XIII) et R" est un atome d'hydrogène en position β, en opérant dans les conditions décrites précédemment pour l'obtention d'une amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (VI) à partir d'une oxacéphalosporine de formule générale (XIII), puis éventuellement l'élimination des radicaux protecteurs.

Les produits de formules générales (XIII) et (XIIIa) peuvent être obtenus par action d'un thiol de formule générale (IX) dont le radical R est éventuellement protégé, ou d'un de ses sels alcalins ou alcalinoterreux, sur un dérivé d'oxacéphalosporine ou le cas échéant sur un mélange d'isomères bicyclooctène-2 et -3 d'un dérivé de formule générale :



(XVI)

qui présente la même isomérie que les produits de formule générale (X), et dans laquelle R'_1, R_2 et R_4 étant définis comme précédemment, lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XIII), le substituant R" est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en 7 α, et lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XIIIa) le substituant R" est un atome d'hydrogène en 7 β.

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

Les thiols de formule générale (IX), qui peuvent être mis en oeuvre sous leur forme tautomère, peuvent être préparés par application de l'un des méthodes suivantes selon la signification du radical R :

- lorsque R est un radical pyridyl-3 : selon la méthode décrite par H.M. WUEST et E.H. SAKAL, J. Am. Chem. Soc., 73, 1210 (1951),
- lorsque R est un radical oxyde-1 pyridyl-3 : selon la méthode décrite par B. BLANK et coll., J. Med. Chem. 17, 1065 (1974),
- lorsque R est un radical oxyde-1 pyridyl-4 : selon la méthode décrite par R.A.Y. JONES et coll., J. Chem. Soc. 2937 (1960),
- lorsque R est un radical méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3 : selon la méthode décrite dans le brevet belge 787 635.
- lorsque R est

1°) un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 par un radical R^Y choisi parmi :

a) un radical allyle, alcoyle (1 ou 2 atomes de carbone), lui-même éventuellement substitué par un radical alcoyloxy ou alcoylthio,

b) un radical dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2 (éventuellement protégé sous forme d'acétal cyclique)

c) un radical alcoyle (2 ou 3 atomes de carbone) lui-même substitué par hydroxy, carbamoyloxy, dialcoylamino, alcoylsulfonylamino, acylamino (éventuellement substitué), uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido]

d) un radical de formule générale (VIIa) ou (VIIb),

2°) un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -1, ou dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -2 par un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone ou par un radical de formule générale (VIIa): en faisant agir un oxalate d'alcoyle sur une thiosemicarbazide de formules générales :

$$R^{\gamma} \text{ NH CS NH-NH}_2 \qquad \text{(XVIIa)}$$

$$H_2N \text{ CS NH NH-}R^{\gamma'} \qquad \text{(XVIIb)}$$

$$H_2NCSN\text{-}NH_2 \quad (R^{\gamma'}) \qquad \text{(XVIIc)}$$

dans lesquelles R^{γ} a la définition donnée ci-dessus en 1°) et $R^{\gamma'}$ est un substituant défini ci-dessus en 2°), en présence d'un alcoolate alcalin, par exemple l'éthylate ou le méthylate de sodium, ou le t.butylate de potassium, par application de la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970).

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

La thiosemicarbazide de formule générale (XVIIa), (XVIIb) ou (XVIIc), peut être préparée selon 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^{γ} contient un radical amino, ce dernier est protégé.

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

- Lorsque R est un radical alcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5 : par application de l'une des méthodes décrites par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970) :

- Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 par acyloxyalcoyle (éventuellement substitué) : par acylation respectivement de la dioxo-5,6 hydroxyalcoyl-4 mercapto-3 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 dont le radical mercapto a

été préalablement protégé (par exemple selon C.G. KRUSE et coll., Tet. Lett. 1725 (1976), par toute méthode connue pour acyler un alcool sans toucher au reste de la molécule, puis libération du groupement mercapto en milieu acide.

- Lorsque R est un radical alcoyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3, alcoyl-1 triazol-1,2,4 yl-5 ou alcoyl-1 alcoyloxycarbonyl-3 triazol-1,2,4 yl-5 : selon la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, C.R. Acad. Sci., Série C, 267 (25), 1726 (1968).

- Lorsque R est un radical alcoyl-2 dihydro-2,5 oxo-5 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -6 par un radical alcoyle ou alcoyloxy : selon la méthode décrite dans J. Antibiotics, 33, 783 (1980).

- Lorsque R est un radical amino-1 dihydro-1,2 oxo-2 pyridmidinyl-4 : selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 00005.

- Lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 éventuellement substitué par alcoyle : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 830 821.

- Lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par dialcoyl-aminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 446 254.

- Lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par un radical acylaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet japonais 76 80857.

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

- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical dialcoylaminoalcoyle : par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 738 711.

- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué par un radical acylamino-alcoyle : selon la méthode décrite dans le brevet US 4 117 123.

- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical dihydroxy-2,3 propyle : selon la méthode décrite dans le brevet US 4 064 242.

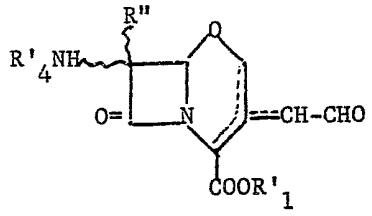
- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical dihydroxy-1,3 propyl-2 : par addition d'azoture de sodium sur un isothiocyanate de diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yl-5 (suivie éventuellement de la libération des groupements hydroxy).

- Lorsque R est un radical tétrazolyl-5 substitué en position -1 par un radical de formule générale (VIIa): par action d'azoture de sodium sur l'isothiocyanate correspondant, par analogie avec la méthode décrite par R.E. ORTH, J. Pharm. Sci. 52 (9), 909 (1963).

Les produits de formules générales (X) et (XVI) peuvent être préparés par action d'un dérivé activé des acides R_3SO_3H et R°_3COOH du type :

$$\left.\begin{array}{ll} (R_3SO_2)_2O & (a) \\ R_3SO_2Hal & (b) \\ (R'_3CO)_2O & (c) \\ R'_3COHal & (d) \end{array}\right\} \quad (XVIII)$$

(R_3 et R'_3 étant définis comme précédemment et Hal étant un atome d'halogène), ou d'un agent d'halogénation, sur un produit de formule générale :



(XIX)

(ou un mélange de ses isomères), dans laquelle R'_1 étant défini comme précédemment, le produit se présente sous forme bicyclooctène -2 ou -3, ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane et

soit R'_4 est défini comme R' dans la formule générale (X) étant entendu que lorsqu'il représente un radical de formule générale (II), l'amine de ce dernier est protégée,

et R" est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en position 7α,

soit R'_4 est défini comme R_4 dans la formule générale (XVI) et R" est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en 7α ou un atome d'hydrogène en 7β, suivie éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs.

Lorsque l'on désire mettre en oeuvre un produit de formule générale (XIX) dans laquelle R'_4 est un radical de formule générale (II) dont le reste R° est un atome d'hydrogène, il est nécessaire de protéger préalablement l'oxime.

Lorsque l'on désire mettre en oeuvre un aldéhyde de formule générale (XIX) dans laquelle R'_4 contient un groupement carboxy, ce radical peut être libre ou protégé si l'on fait agir un dérivé activé des acides R_3SO_3H ou R'_3COOH ; par contre il est nécessaire de le protéger préalablement si l'on fait agir un agent d'halogénation.

Lorsque l'on désire mettre en oeuvre un aldéhyde dans lequel le radical R'_4 est α-carboxy (p.hydroxyphényl)acétyle, il est nécessaire de protéger le radical hydroxy.

La protection et le cas échéant la libération des radicaux s'effectuent dans les conditions décrites précédemment.

On opère généralement en présence d'une base tertiaire telle que définie par la formule générale (XII), par exemple la triéthylamine ou la NN-diméthylaniline dans un solvant organique chloré (par exemple dichlorométhane), dans un ester (acétate d'éthyle), dans un éther (par exemple dioxanne, tétrahydrofuranne), dans un amide (par exemple diméthylacétamide, diméthylformamide) dans l'acétonitrile ou la N-méthylpyrrolidone ou dans un mélange de ces solvants, ou directement dans un solvant basique comme la pyridine, ou bien lorsque R_2 est autre qu'un atome d'halogène, on peut opérer en milieu hydroorganique en présence d'un agent alcalin de condensation (par exemple bicarbonate alcalin, soude ou potasse), à une température comprise entre -78°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Eventuellement on opère sous azote.

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

Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (X) ou (XVI) dans laquelle R_2 est un atome d'halogène, les agents d'halogénation peuvent être choisis parmi des dérivés halogénés du phosphore, notamment :

- les composés d'addition d'halogène et de triarylphosphite, ou bien
- le trichlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, le pentachlorure de phosphore, le dichlorotriphénylphosphorane ou le catéchyltrichlorophosphorane lorsque R_2 est un atome de chlore, ou

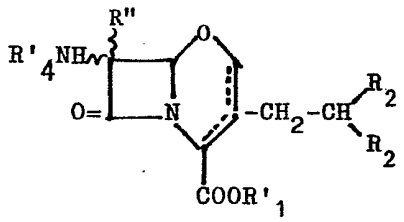
- le tribromure de phosphore, l'oxybromure de phosphore, le pentabromure de phosphore ou le catéchyltribromophosphorane lorsque R_2 est un atome de brome.

Le catéchyltrichloro (ou tribromo) phosphorane, qui peut être préparé in situ, peut être obtenu selon la méthode décrite par H. GROSS et U. KARSH, J. Prakt. Chem, 29, 315 (1965).

Les composés d'addition d'halogène et de triarylphosphite, qui peuvent être générés in situ, sont décrits par H.N. RYDON et B.L. TONGE, J. Chem. Soc., 3043 (1956), par J. MICHALSKI et coll., J. Org. Chem., 45, 3122 (1980) ou dans le brevet belge 881 424 et peuvent être préparés selon les méthodes mentionnées dans ces documents.

La préparation des dérivés halogénés de formule générale (X) ou (XVI) s'effectue en milieu anhydre.

Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (X) ou (XVI) , dans laquelle R_2 est un atome de chlore ou de brome, selon les conditions opératoires on peut isoler l'intermédiaire dihalogéné de formule générale :



(XVIa)

[dans laquelle R", R'_4, R'_1, et R_2 étant définis comme ci-dessus, le produit présente la même isomérie que le produit de formule générale (X)] qui est ensuite déhydrohalogéné.

Lorsque l'on veut isoler l'intermédiaire dihalogéné, on opère par action d'un agent d'halogénation, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane, chloroforme, tétrachlorure de carbone, dichloro-1,2 éthane), un éther (par exemple éther éthylique, oxyde de propylène, tétrahydrofuranne, dioxanne), un amide (par exemple diméthylacétamide, diméthylpropionamide, diméthylformamide, N-acétylmorpholine, N-acétylpipéridine, N-méthylpyrrolidone) ou un mélange de ces solvants, à une température un peu moins élevée que pour préparer

le dérivé halogénovinyl correspondant, c'est-à-dire comprise entre -78 et 30°C.

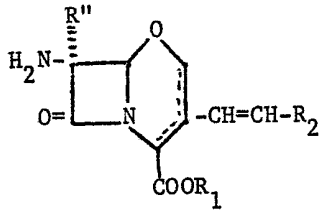
Il est également possible d'opérer en présence d'une base telle que la pyridine dans un solvant cité ci-dessus, à une température comprise entre -78 et 0°C.

La déhydrohalogénation s'effectue en présence d'une base tertiaire telle que définie précédemment, d'une amine aromatique (par exemple pyridine, picoline, quinoléine) ou d'une base minérale (telle que la soude, la potasse, un carbonate ou un bicarbonate alcalin ou alcalino-terreux), en milieu organique ou hydro-organique dans les solvants cités précédemment, à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Il n'est pas absolument nécessaire d'avoir purifié l'intermédiaire dihalogéné pour procéder à sa déhydrohalogénation.

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

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



(XX)

(ou sur un mélange de ses isomères)

dans laquelle R", R_1 et R_2 sont définis comme précédemment, qui se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 et dont le substituant en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z, suivie éventuellement de l'élimination des radicaux protecteurs.

La réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un acide de formule générale (V) ou d'un de ses

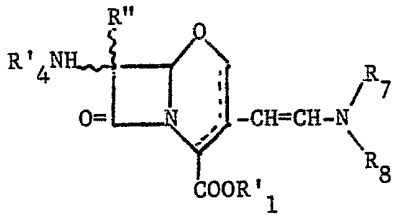
dérivés réactifs sur une amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (VI).

Le cas échéant, l'élimination des radicaux protecteurs peut être effectuée dans les conditions décrites pour obtenir le produit de formule générale (I).

Le produit de formule générale (XX) peut être obtenu par élimination du radical protecteur R_4, d'un produit de formule générale (XVI), dans laquelle R" est situé en position 7α (ou éventuellement par élimination simultanée des radicaux protecteurs R_4 et R'_1 lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XX) dans laquelle R_1 est hydrogène).

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

Les produits de formule générale (XIX) peuvent être obtenus par hydrolyse de l'énamine (ou du mélange d'énamines isomères) de formule générale :



(XXI)

dans laquelle R", R'_1 et R'_4 étant définis comme précédemment pour la formule générale (XIX) (étant entendu que, le cas échéant, les radicaux amino et/ou carboxy contenus par R'_4 sont protégés), le produit se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3, et le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z, et

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

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

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

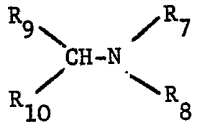
Lorsque l'on opère en présence d'un solvant, il n'est pas nécessaire que le solvant soit miscible à la phase aqueuse acide. Le contact est alors réalisé par agitation vive.

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 (XXI) pour mettre en oeuvre cette réaction.

Lorsque l'on veut obtenir un aldéhyde de formule générale (XIX) dans laquelle R'_4 contient une fonction acide libre, il est nécessaire d'opérer à partir d'une énamine dans laquelle le groupement protecteur de la fonction acide de R'_4, et R'_1 sont différents et éliminables sélectivement.

L'élimination du radical protecteur s'effectue dans les conditions décrites précédemment.

Les produits de formule générale (XXI) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale :

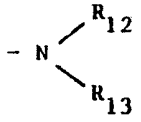


(XXII)

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

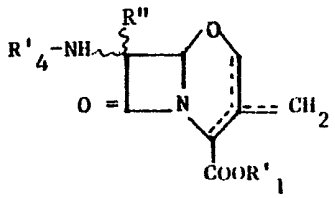
$$-X_2\ R_{11} \qquad \text{(XXIIIa)}$$

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



(XXIIIb)

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



(XXIV)

dans laquelle, R", R'_1 et R'_4 étant définis comme précédemment dans la formule générale (XXI), le produit se présente sous forme méthyl-3 bicyclooctène-2 ou -3 ou méthylène-3 bicyclooctane.

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

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

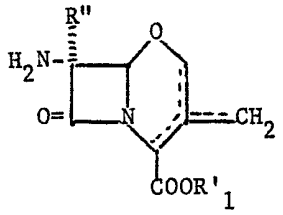
Il est entendu que lorsque R'_4 est un radical de formule générale (II) dans laquelle R^o est un atome d'hydrogène, il est préférable que l'oxime soit protégée dans les conditions décrites précédemment.

Il est également entendu que lorsque R'_4 contient un substituant hydroxy, il est préférable de protéger ce dernier.

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

Les produits de formule générale (XXII) 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 l'oxacéphalosporine de formule générale (XXIV) dans laquelle R'_4 représente un radical de formule générale (II) ou un radical α-carboxyarylacétyle dont les fonctions amine et/ou acide sont protégées peuvent être préparés à partir des produits de formule générale :



(XXV)

dans laquelle R'_1 est défini comme précédemment et R" est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en position α en opérant par action d'un acide de formule générale (V) dont les radicaux amino et/ou carboxy sont protégés ou d'un de ses dérivés, dans les conditions décrites précédemment pour l'obtention des produits de formule générale (I).

Les conditions de déblocage des substituants sont telles que décrites précédemment pour la préparation des oxacéphalosporines de formule générale (I).

Les oxacéphalosporines de formule générale (XXIV) et (XXV) peuvent être préparées selon les méthodes décrites dans la littérature ; par exemple :

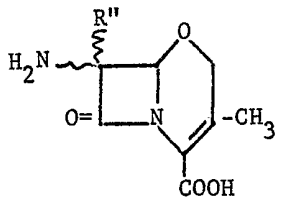
dans les brevets belges 863 998 et 848 288,

dans le brevet américain 4 108 992 ou

par Y. HAMASHIMA et coll., Tet. Let. 4 943 (1979), et

par C.L. BRANCH et coll., J.C.S. Perkin I, 2 268 (1979)

ou à partir d'une oxacéphalosporine de formule générale :



(XXVI)

dans laquelle R" est défini comme précédemment

par analogie avec les méthodes employées en chimie des céphalosporines, et décrites par exemple

par S. SEKI et coll., Tet. Lett., 33, 2915 (1977),

R.R. CHAUVETTE et coll., J. Org. Chem., 38 (17), 2994 (1973),

J.C. SHEEHAN et coll., J. Amer. Chem. Soc. 80, 1156 (1958),

E.H. FLYNN, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),

L. MORODER et coll., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357 1651 (1976),

J. UGI et coll., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17 (5), 361 (1978),

Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),

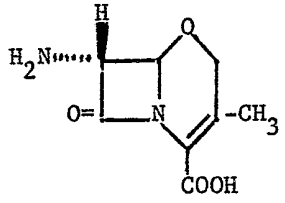
L. ZERVAS et coll., J. Amer. Chem. Soc., 85, 3660 (1963),

J.F. FITT, J. Org. Chem., 42 (15), 2639 (1977),

ou dans le brevet belge 788 885 ou

- lorsque R'_4 est diphénylméthoxycarbonyle, par action de l'azidoformiate correspondant en milieu hydroorganique, en présence d'un bicarbonate alcalin,
- lorsque R'_4 est quinolyl-8 oxycarbonyle ou allyloxycarbonyle, par action du carbonate correspondant en milieu hydroorganique basique,
- lorsque R'_4NH- est remplacé par nitro-4 benzylidèneimino ou diméthoxy-3,4 benzilidèneimino, selon la méthode décrite par R.A. SIRESTONE, Tetrahedron Lett., 375 (1972).

Les oxacéphalosporines de formule générale (XXVI) dans laquelle R" est un radical méthoxy en α peuvent être obtenues par méthoxylation d'une oxacéphalosporine de formule :



(XXVII)

obtenue selon la demande de brevet allemand 2 531 843.

Les isomères des produits de formules générales (I), (VI), (VIa), (X), (XIII), (XIIIa), (XVI), (XVIa), (XIX), (XX), (XXI), (XXIV) et (XXV) peuvent être séparés par chromatographie ou cristallisation.

Les produits selon la présente invention peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine sur un produit selon l'invention 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, décantation ou lyophilisation.

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

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalinoterreux (magnésium, calcium), le sel d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl-β-phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine), ou les sels d'addition avec des acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou organiques (succinates, fumarates, maléates, p.toluènesulfonates).

Les nouveaux produits selon la présente invention peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation ou la chromatographie.

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

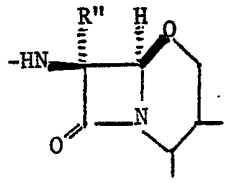
In vitro, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 1 et 15 µg/cm3 sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (Staphylococcus aureus Smith), à une concentration comprise entre 0,01 et 1 µg/cm3 sur Escherichia coli souche NIHJ.

In vivo les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à Staphylococcus aureus Smith (sensible à la pénicilline G) à une dose comprise entre 0,5 et 15 mg/kg par jour par voie sous-cutanée, et à Escherichia coli (souche NIHJ) à des doses comprises entre 0,01 et 10 mg/kg par jour par voie sous-cutanée.

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

L'exemple suivant donné à titre non limitatif, montre comment l'invention peut être mise en pratique.

Dans cet exemple, les produits sont cités selon la nomenclature des Chemical Abstracts. Il est entendu qu'en l'absence de mention particulière les dérivés d'oxacéphalosporine qui sont cités présentent la stéréochimie donnée par la formule générale partielle :



dans laquelle R" est en position α.

EXEMPLE

A une solution de 0,1 g d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E dans 20 cm3 de dichlorométhane, on ajoute 0,089 g d'acide méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique, isomère syn, 0,041 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et 0,001 g de N,N-diméthylamino-4 pyridine. Le mélange est agité à 20°C pendant 1 heure 30. On ajoute alors 0,1 cm3 d'acide acétique ; on élimine un léger insoluble par filtration, concentre à sec le filtrat à 30°C sous pression réduite (100 mm de mercure) et dissout le résidu dans 5 cm3 d'acétate d'éthyle. La solution est lavée par 2 fois 2,5 cm3 d'acide chlorhydrique 0,1 N, puis par 5 cm3 d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium, et par 5 cm3 d'eau distillée. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le résidu (0,12 g) est fixé sur 0,25 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et la poudre obtenue est chargée sur une colonne de 10 g de gel de silice (diamètre de la colonne : 1 cm). On élue successivement par 70 cm3 d'un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50 (en volumes), 30 cm3 d'un mélange 40-60 et 30 cm3 d'un mélange 20-80 en recueillant des fractions de 2,5 cm3. On concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) (2,7 kPa) les fractions 22 à 40 et recueille 0,023 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue orangée.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 1795, 1720, 1685, 1520, 1495, 1450, 1210, 1045, 750, 700.

Spectre RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) : 2,74 (s, 3H, $-CH_3$) ; 4,07 (s, 3H, $=N-O-CH_3$) ; 4,59 et 4,86 (2d, J = 18, 2H, $-CH_2-O-$) ; 5,13 (d, J = 3,5, 1H, -H en 6) ; 5,81 (dd, J = 3,5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,78 (s, 1H, -H du thiazole) ; 6,79 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 6,88 (s, 1H, $-COO-\underline{CH}(C_6H_5)_2$) ; 7,03 (mf, 1H, $-\underline{NH}-C(C_6H_5)_3$) ; 7,14 et 7,69 (2d, J = 17, 2H, -CH=CH-S-).

A une solution de 0,023 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxa-5/oxo-8/aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 1 cm3 d'acide formique, on ajoute 0,5 cm3 d'eau distillée et chauffe le mélange à 50°C sous agitation pendant 20 minutes. Après refroidissement, on filtre l'insoluble et on concentre à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure) (2,7 kPa). On reprend le résidu par 2 fois 15 cm3 d'éthanol en concentrant à sec à chaque fois à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et triture le résidu dans 20 cm3 d'éther éthylique. On obtient après filtration 0,010 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxy-imino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 1785, 1670, 1620, 1530, 1040.

Spectre RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6, δ en ppm, J en Hz) : 2,70 (s, $-CH_3$) ; 3,83 (s, $=N-OCH_3$) ; 4,50 et 4,78 (2d, J = 18, $-CH_2-O-$) ; 5,14 (d, J = 3,5, - H en 6) ; 5,45 (mf, - H en 7) ; 6,75 (s, -H du thiazole) ; 7,10 à 7,70 (mt, $-NH_2$ et -CH=CH-S-) ; 9,34 (d, J = 9, -CO-NH-).

L'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E peut être obtenu de la manière suivante :

On dissout 0,112 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E dans 1,4 cm3 d'acétone et on ajoute à la solution 0,029 g d'acide p.toluènesulfonique, monohydraté. La solution est portée au reflux pendant 45 minutes pendant lesquelles des cristaux se développent sur les parois du récipient. La suspension est filtrée et le filtrat est versé dans 10 cm3 d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 2 fois 5 cm3 d'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure) (2,7 kPa). On recueille ainsi 0,1 g d'un solide brut marron constitué essentiellement d'amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E. Rf = 0,20 [chromatoplaque de silicagel, éluant : cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (en volumes)].

Le benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E peut être obtenu de la manière suivante :

On chauffe à 80°C sous azote, une solution de 4,25 g de benzhydryloxycarbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 20 cm3 de diméthylformamide. On ajoute, goutte à goutte pendant 7 minutes, dans la solution maintenue sous agitation à 80°C, 1,55 cm3 de t.butoxy bis-diméthylaminométhane. L'addition terminée, le mélange est conservé sous agitation à 80°C pendant 17 minutes. La solution est diluée par 150 cm3 d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par trois fois 60 cm3 d'eau distillée et 60 cm3 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure) (2,7 kPa). Le résidu est triturée dans 150 cm3 d'éther éthylique, la suspension obtenue est filtrée et le filtrat est concentré à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure) (2,7 kPa). On obtient 3,14 g d'un produit brut constitué principalement de benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E utilisable sans purification supplémentaire.

Specte infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 1780, 1660, 1615, 1490, 1450, 745, 700.

Spectre RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) : 2,77 (s, 6H, $-N(CH_3)_2$) ; 3,71 (d, J = 3,5, 1H, H en 6) ; 4,12 et 4,53 (2d, J = 17, 2H, $-CH_2-O-$) ; 4,26 (mf, 1H, H en 7) ; 6,24 et 6,40 (2d, J = 13, 2H, -CH=CH-) ; 6,81 (s, 1H, $-COO-CH(C_6H_5)_2$).

Le benzhydryloxycarbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 2,4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 mélange des formes E et Z, dans 15 cm3 de diméthylformamide, on ajoute 0,28g de sel de sodium de mercapto-5 méthyl-2 thiadiazol-1,3,4. Le mélange est agité à 20°C pendant 2 heures, puis est dilué par 50 cm3 d'acétate d'éthyle. La solution est lavée par 5 fois 50 cm3 d'eau distillée et 50 cm3 d'une

solution demi-saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium. On filtre et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure) (2,7 kPa). Le résidu (2,1 g) est chromatographié sur une colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4,1 cm, hauteur : 20 cm). On élue par 1 litre d'un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle 70-30 (en volumes) sous une pression de 50 kPa en recueillant des fractions de 60 cm3. Les fractions 9 et 10 sont concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 30°C. On obtient 0,13 g de benzhydryloxycarbonyl-2 [méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E sous la forme d'une meringue jaune pâle.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 1790, 1720, 1490, 1450, 1210, 745, 700.

Spectre RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) : 2,74 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3,76 (d, J = 3,5, 1H, H en 6) ; 4,16 et 4,62 (2d, J = 18, 2H, $-CH_2-O-$) ; 4,37 (d, J = 3,5, 1H, H en 7) ; 6,84 (s, 1H, $-COO-\underline{C}H(C_6H_5)_2$) ; 6,96 (d, J = 17, 1H, $-\underline{C}H=CH-S-$).

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

On dissout 2,51 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 20 cm3 de pyridine. A la solution obtenue, on ajoute 1,13 g de chlorure de tosyle et on maintient le mélange sous agitation à 20°C pendant 1 heure 25 minutes. La solution est versée dans 150 cm3 d'eau glacée, une gomme se dépose sur les parois du récipient, la phase aqueuse est décantée et on dissout la substance gommeuse dans 45 cm3 d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée par 2 fois 50 cm3 d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique, 50 cm3 d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 30 cm3 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure) (2,7 kPa). On recueille 2,4 g d'un produit brut marron constitué essentiellement de benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, mélange des formes E et Z.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 1790, 1725, 1595, 1490, 1450, 1380, 1190, 1180, 745, 700.

Le benzhydryloxycarbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 3,0 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, dans 100 cm3 d'acétate d'éthyle est agitée vigoureusement pendant 1 heure 30 à 20°C en présence de 45 cm3 d'une solution d'acide chlorhydrique N. Le mélange est décanté et la phase organique est lavée par 50 cm3 d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium puis par 50 cm3 d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium. La phase acétate d'éthyle est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure) (2,7 kPa). On obtient 2,52 g d'un produit brut constitué principalement de benzhydryloxycarbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, sous la forme d'une meringue marron clair.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 1790, 1720, 1600, 1495, 1450, 1220, 750, 700.

Spectre RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) : 3,37 et 3,50 (2d, J = 16, 2H, $-C\underline{H}_2-C(=O)-H$) ; 3,81 (d, J = 3,5, 1H, H en 6) ; 3,92 et 4,12 (2d, J = 18, 2H, $-CH_2-O-$) ; 4,35 (dd, J = 3,5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,80 (s, 1H, $-COO-CH(C_6H_5)_2$) ; 9,49 (s, 1H, $-C(=O)-H$).

7,74 g de benzhydryloxycarbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sont préparés selon un schéma de synthèse décrit dans le brevet américain 4 108 992 dans lequel on remplace le glyoxylate de t-butyle par le glyoxylate de benzhydryle préparé selon le brevet français 1 495 047.

L'oxacéphalosporine attendue est obtenue sous la forme d'un solide blanc à partir de 13,2 g de tritylamino-3 (propyne-2 yloxy)-4 oxo-2 azétidine.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 3340, 1780, 1715, 1620, 1595, 1585, 1490, 1450, 1220, 745, 700.

Spectre RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ en ppm, J en Hz) : 1,90 (s, 3H, $-CH_3$) ; 3,75 (d, J = 3,5, 1H, H en 6) ; 3,87 et 4,08 (2d, J = 18, 2H, $-CH_2-O-$) ; 4,30 (d, J = 3,5, 1H, H en 7) ; 6,85 (s, 1H, $-COO-\underline{C}H(C_6H_5)_2$) ; 7,15 à 7,4 (Mt, 26H, aromatiques et $-\underline{H}N-C(C_6H_5)_3$).

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

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

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

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

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

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

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

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, illustre une composition selon la présente invention.

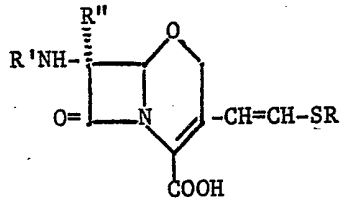
EXEMPLE

On prépare 100 cm3 d'une solution aqueuse isotonique contenant 1,61 g de bicarbonate de sodium et, comme produit actif, 10 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E. Après filtration sur filtre bactériologique, on répartit aseptiquement cette solution en ampoules (à raison de 10 cm3 par ampoule), on lyophilise et on scelle les ampoules.

Chaque ampoule contient l'équivalent de 1 g du produit actif, sous forme de son sel de sodium.

REVENDICATIONS

1 - Une nouvelle oxacéphalosporine de formule générale :



dans laquelle

le symbole R est choisi parmi

1) pyridyl-2, -3 ou -4 éventuellement N-oxydés,

2) pyrimidinyl-2,

3) méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyl-3,

4) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -4 par :

a) un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical alcoyloxy, alcoylthio ou formyle,

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

c) un radical alcoyle contenant 2 ou 3 atomes de carbone substitué par hydroxy, carbamoyloxy, acyloxy, alcoylamino ou acylamino (dont les portions acyles sont non substituées ou substituées par amino), alcoylsulfonylamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido,

5) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -1 ou dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yl-3 substitué en position -2 par un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical formyle,

6) alcoyl-2 dihydro-2,5 oxo-5 triazine-1,2,4 yl-3 éventuellement substitué en position -6 par un radical alcoyle, alcoyloxy dont les portions et radicaux alcoyles contiennent 1 ou 2 atomes de carbone,

7) amino-1 dihydro-1,2 oxo-2 pyrimidinyl-4,

8) thiadiazol-1,3,4 yl-5 substitué par alcoyle, dialcoylaminoalcoyle ou acylaminoalcoyle,

9) tétrazolyl-5 substitué en position -1 par :

a) un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical formyle,

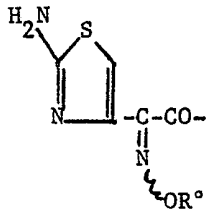
b) un radical alcoyle contenant 2 ou 3 atomes de carbone substitué par hydroxy, acylamino ou dialcoylamino, ou

c) un radical dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyl-2,

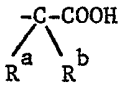
10)a) alcoyl-1 triazol-1,2,4 yl-5 éventuellement substitué en position -3 par un radical alcoyloxycarbonyle dont les radicaux alcoyle et alcoyloxy contiennent 1 ou 2 atomes de carbone ou

b) alcoyl-1 triazol-1,3,4 yl-5,

le symbole R' représente un radical de formule générale :



[dans laquelle R° est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle, ou carboxyalcoyle représenté par la formule générale :



dans laquelle les radicaux R^a et R^b qui sont identiques ou différents représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle, ou forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone], ou

R' représente un radical α-carboxyarylacétyle dans lequel aryle représente phényle éventuellement substitué par un radical p.hydroxy, ou thiényl-2 ou -3, et

le symbole R" représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en position 7α, étant entendu que les radicaux et portions alcoyles ou acyles cités ci-dessus sont (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone,

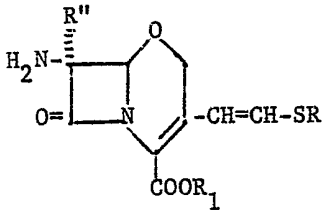
sous ses formes syn ou anti et E ou Z et leurs mélanges,

ainsi que ses sels métalliques, ses sels d'addition avec les bases azotées et lorsqu'ils existent ses sels d'addition avec les acides.

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

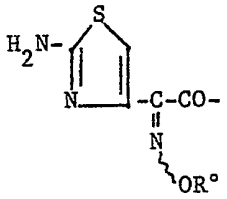
R'-OH

dans laquelle R' est défini comme dans la revendication 1 (étant entendu que, le cas échéant, la fonction amine contenue dans ce radical est protégée), ou un dérivé réactif de cet acide, sur une amino-7 oxacéphalosporine de formule générale :



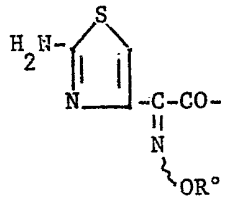
dans laquelle R" et R sont définis comme dans la revendication 1 et R_1 représente un atome d'hydrogène ou un radical protecteur, puis élimine les radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel métallique, en un sel d'addition avec une base azotée ou en un sel d'addition avec un acide.

3 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on utilise un acide R'OH dans lequel R' est un radical de formule générale :



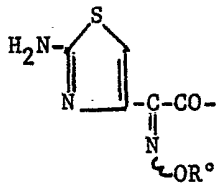
dans laquelle R° est défini selon la revendication 1, et dont la fonction amine est préalablement protégée par un groupement t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, trichloracétyle, chloracétyle, trityle, dibenzyle, benzyle, benzyloxycarbonyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle,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

4 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce qu'on utilise un acide R'OH dans lequel R' est un radical de formule générale :

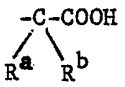


dans laquelle R° est un groupement trityle ou tétrahydropyrannyle ou méthoxy-2 propyl-2 protecteur de la fonction oxime.

5 - Procédé selon la revendication 2, caractérisé en ce que l'on utilise un acide R'OH dans lequel R' est un radical de formule générale :



dans laquelle R° est un groupement carboxyalcoyle [représenté par la formule générale :



dans laquelle R^a et R^b sont définis comme dans la revendication 1] préalablement protégé par un radical choisi parmi méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, benzyle, p.nitrobenzyle, et p.méthoxybenzyle.

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

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

R'-OH

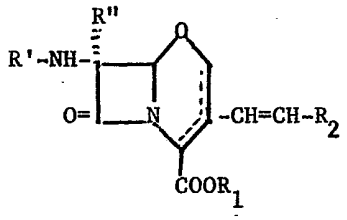
choisi parmi l'anhydride, un anhydride mixte, un ester réactif et un halogénure de cet acide.

8 - Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un thiol (libre ou à l'état de sel alcalin ou alcalino-terreux) de formule générale :

R-SH

(dans laquelle le substituant de R, qui est défini comme ci-dessus, est protégé à l'état d'acétal [défini par les formules générales
-alk-CH $(X^\alpha R^\alpha)(Y^\alpha R^\alpha)$ et $-CH_2CHOH-CH(X^\alpha R^\alpha)(Y^\alpha R^\alpha)$
dans lesquelles 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], lorsque l'on veut obtenir un produit selon la revendication 1 pour lequel R contient un radical formyle, sur un dérivé d'oxacéphalosporine (ou, le cas échéant, sur un mélange des isomères) de formule générale :



qui se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 et dans laquelle, R' et R" étant définis selon la revendication 1, R_1 étant défini selon la revendication 2,

le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z et R_2 représente un radical de formules générales:

$$-O-SO_2R_3$$

ou $$-O-COR'_3$$

[dans lesquelles R_3 est un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 4 atomes de carbone, trifluorométhyle, trichlorométhyle, ou phényle non substitué ou substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro, et

R'_3 est défini comme R_3 ou représente un radical acylméthyle, acyl-2 éthyle, acyl-2 propyle, alcoyloxycarbonylméthyle, alcoyloxycarbonyl-2 éthyle ou alcoyloxycarbonyl-2 propyle], ou un atome d'halogène, puis élimine s'il y a lieu les radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel métallique, en un sel d'addition avec une base azotée, ou en un sel d'addition avec un acide.

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

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