

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

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

**2 511 376**

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21) **N° 81 15805**

(54) Nouveaux dérivés de la céphalosporine et leur préparation.

(51) Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 501/26, 498/04 // A 61 K 31/545.

(22) Date de dépôt..... 17 août 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée :

(41) Date de la mise à la disposition du  
public de la demande ..... B.O.P.I. — « Listes » n° 7 du 18-2-1983.

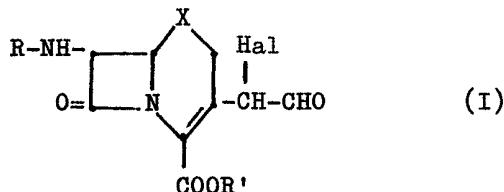
(71) Déposant : RHONE-POULENC INDUSTRIES, SA. — FR.

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

(73) Titulaire : RHONE-POULENC SANTE. — FR.

(74) Mandataire : Rhône-Poulenc Recherches, brevets Pharma,  
25, quai Paul-Doumer, 92408 Courbevoie Cedex.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de céphalosporine de formule générale :



leurs formes isomères et leurs mélanges, et leur préparation.

- 5                    Dans la formule générale (I),

  - le symbole R' représente un radical protecteur d'acide
  - le symbole Hal représente un atome d'halogène tel que le chlore, le brome et l'iode, et

A) le symbole X représente un atome de soufre ou d'oxygène et

10 le symbole R représente

un radical de formule générale :



- [dans laquelle  $R_1$  est un radical hétérocyclique tel que thiényle, furyle ou dithiol-1,3 one-2 yle-4, ou un radical phényle, p.hydroxyphényle libre ou protégé ou phenoxy et  $R_2$  est un atome d'hydrogène, ou  $R_1$  est un radical phényle ou p.hydroxyphényle libre ou protégé et  $R_2$  est un radical amino protégé] ou un radical protecteur d'amino, facilement éliminable, ou bien B) le symbole X représente un atome de soufre et 20 le symbole R représente un radical de formule générale :



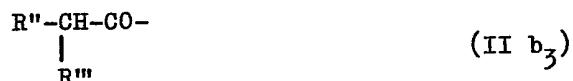
- [dans laquelle R" est choisi parmi les radicaux alcoyle contenant 1 à 7 atomes de carbone, cycloalcoyle, aryle, aralcoyle, hétéro-aryle ou hétéroaralcoyle, qui peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogènes ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, haloalcoyle, azido, cyano, amino protégé éventuellement substitué, carboxy protégé ou carboxyalcoyle protégé], ou

un radical de formule générale :



[dans laquelle  $m$  est un nombre entier de 0 à 4,  $Y$  est un atome d'oxygène ou de soufre et  $R''$  est défini comme ci-dessus], ou

5 un radical de formule générale :



[dans laquelle  $R''$  est défini comme ci-dessus et  $R'''$  est un atome d'halogène ou un radical hydroxy, hydroxy protégé, azido, acyloxy, amino protégé ou carboxy protégé], ou

10  $R-NH$  représente un groupe sulfonamido.

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

Les produits de formule générale (I), qui contiennent

15 tous un radical  $-CH(Hal)-CHO$  en position  $-3$ , présentent des formes isomères ; il est entendu que les épimères et leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

20 Lorsque  $R_2$  est un radical amino, ou lorsque  $R$  est un radical de formule générale (II b<sub>3</sub>), le substituant en position  $-7$  des produits de formule générale (I) existe sous les formes D et L ; il est également entendu que les isomères qui en résultent ainsi que leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

25 Le radical protecteur d'acide représenté par  $R'$  est un radical facilement éliminable sans altération du reste de la molécule. A titre d'exemple,  $R'$  peut représenter un radical t.butyle, méthoxyméthyle, trichloro-2,2,2 éthyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle.

30 Lorsque  $R_1$  contient un radical hydroxy protégé, ce dernier peut être protégé par tout groupement compatible avec la préparation et l'utilisation des produits de formule générale (I), par exemple trityle, tétrahydropyranyle, alcoyloxycarbonyle (t.butoxycarbonyle), aryloxycarbonyle (benzyloxycarbonyle) ou p.méthoxybenzyle.

Lorsque le symbole  $R_2$  représente un radical amino protégé, il peut être protégé par exemple par un groupement t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, trityle, benzyle, benzyloxycarbonyle, formyle, trifluoracétyle, p.nitrobenzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle ou encore diphénylphosphinoyle, ou un radical tel que défini ci-après par la formule générale (III a<sub>8</sub>) qui peuvent être introduits par application de la méthode décrite par A. MORIMOTO et coll., J. Chem. Soc. Perkin I 1109 (1980).

Lorsque le symbole R tel que défini en A) représente 10 un radical protecteur facilement éliminable, il peut être par exemple choisi parmi :

- 1) benzhydryle ou trityle,
- 2) un radical acyle de formule générale :



15 dans laquelle  $R_3$  représente

- a) un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 7 atomes de carbone ou méthyle substitué par 1 à 3 atomes d'halogène,
- b) un radical phényle (pouvant être jusqu'à 3 fois substitué par des atomes d'halogène ou des radicaux hydroxy, nitro, cyano,
- 20 trifluorométhyle, alcoyle ou alcoyloxy) ou un radical thiényle-2 ou -3,
- c) un radical de formule générale :



25 dans laquelle  $R'_3$  est un radical phényle (pouvant être substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle, alcoyloxy ou hydroxy) et Y est un atome d'oxygène ou de soufre,

- d) un radical arylalcoyle de formule générale :



15 dans laquelle  $R_3^u$  est un radical heterocyclique tel que thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3,

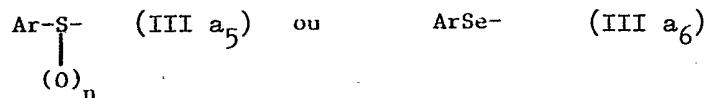
3) un radical amino-5 adipoyle dont les fonctions amine et acide sont protégées par des radicaux protecteurs tels que définis précédemment,

5 4) un radical de formule générale :



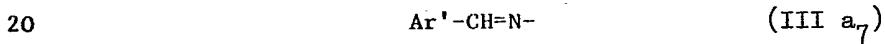
10 dans laquelle  $R_4^u$  est un radical alcoyle ramifié non substitué, un radical alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants [tels que des atomes d'halogène ou des radicaux cyano, trialcoylsilyle, phényle ou phényle substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, nitro ou phényle)] ou un radical quinolyle,

5) un radical de formule générale :

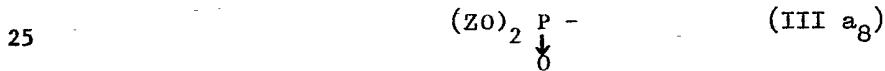


15 dans lesquelles le reste Ar est un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle ou nitro et n est égal à 0 ou 1,

6) ou bien  $R NH-$  peut être remplacé par un radical dialcoylamino-méthylèneamino ou par un radical de formule générale :



10 dans laquelle  $Ar'$  est un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux tels que alcoyle, alcoyloxy, hydroxy ou nitro, 7) ou encore R est un radical diphénylphosphinoyle ou un radical de formule générale :



15 dans laquelle Z est alcoyle, trichloro-2,2,2 éthyle, phényle ou benzyle, ces deux derniers étant éventuellement substitués par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle, alcoyloxy ou nitro, ou les symboles Z forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone.

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

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

5 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

10 triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyle

benzyloxycarbonyle

p.méthoxybenzyloxycarbonyle

diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle

p.nitrobenzyloxycarbonyle

15 diphénylméthoxycarbonyle

(biphényl-4)-2 isopropyloxycarbonyle

quinolyl-8 oxycarbonyle

o.nitrophénylthio

p.nitrophénylthio

20 diméthoxyphosphoryle

diéthoxyphosphoryle

diphénoxyphosphoryle

dibenzyloxypyrophosphoryle

Comme exemples de radicaux méthylèneamino définis précédemment

25 en 6), on peut citer :

diméthylaminométhylèneamino

diméthoxy-3,4 benzylidèneamino

nitro-4 benzylidèneamino

A titre d'exemple, le symbole R" défini précédemment

30 peut représenter notamment : benzyle, p.hydroxybenzyle, amino-4 carboxy-4 butyle dont les fonctions amine et acide sont protégées, méthyle, éthyle, n.amyle, heptyle, nitro-3 (ou -4) benzyle, phénéthyle, méthoxy-2 phényle, diméthoxy-2,6 phényle, p. (ou o.) aminobenzyle protégés, p.méthoxybenzyle, naphtyl-1 méthyle,

35 isothiazolyl-3 méthyle, isothiazolyl-4 (ou -5) méthyle, pyridyl-4 méthyle, isoxazolyl-5 méthyle, benzofuranyl méthyle, indolyl-2

méthyle, (méthyl-3 imidazolyl)-1 méthyle, (méthyl-5 thiényl)-2 (ou -3) méthyle, (méthoxy-5 thiényl)-2 (ou -3) méthyle, (chloro-4 thiényl)-2 (ou -3) méthyle, (thiadiazol-1,2,5 yl-3) méthyle, (méthoxy-4 thiadiazol-1,2,5 yl-3) méthyle ou tétrazolylméthyle.

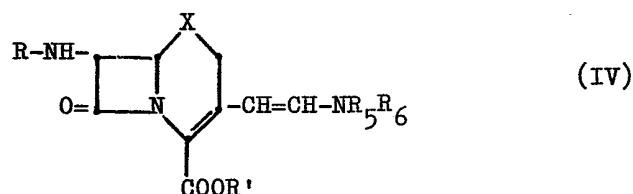
5        Lorsque R" contient un radical amino ou carboxy protégés, ces derniers peuvent être protégés par tout groupement protecteur compatible avec les réactions mises en oeuvre pour la préparation et l'utilisation des produits et notamment: lorsque R" contient un radical amino, par un groupement protecteur défini pour R<sub>2</sub>  
 10      et lorsque R" contient un radical carboxy, par un groupement tel que défini précédemment pour R'.

Lorsque le symbole R représente un radical de formule générale (II b<sub>2</sub>), à titre d'exemple il peut représenter phénoxy-méthyle, pyridyl-4 thiométhyle, thiazolyl-2 thiométhyle ou pyridinyl-2 thiométhyle.

Lorsque le symbole R représente un radical de formule générale (II b<sub>3</sub>), à titre d'exemple le groupement -CR"R'" peut représenter  $\alpha$ -hydroxybenzyle,  $\alpha$ -amino chloro-3 hydroxy-4 benzyle ou  $\alpha$ -amino thiényl-3 méthyle.

20        Lorsque R NH- représente un groupe sulfonamido, il peut être à titre d'exemple éthylsulfonamido, benzylsulfonamido, chloro-4 phénylsulfonamido ou méthoxy-4 phénylsulfonamido.

Selon l'invention, les dérivés de la céphalosporine de formule générale (I) peuvent être préparés par action d'un agent 25 d'halogénéation sur une énamine de formule générale :



[dans laquelle R, R' et X sont définis comme précédemment pour la formule (I) et R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>, 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 attachés, un hétérocycle à 5 ou 6 chainons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un 5 radical alcoyle]], suivie de l'hydrolyse du produit formé.

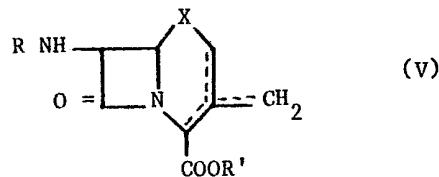
De préférence on met en oeuvre une énamine de formule générale (IV) dans laquelle R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> sont chacun un radical méthyle.

Parmi les agents d'halogénéation peuvent être cités : les halogènes, les N-haloamides [par exemple N-bromo (ou N-chloro) 10 succinimide, N-bromo (ou N-chloro) acétamide, dibromohydantoïne], les hypohalogénites d'alcoyle (par exemple hypochlorite d'éthyle ou de t.butyle, hypobromite de t.butyle).

On opère généralement l'halogénéation dans un solvant organique tel qu'un éther (par exemple tétrahydrofurane, dioxanne), 15 un solvant chloré (par exemple chlorure de méthylène, chloroforme) un ester (par exemple acétate d'éthyle), un alcool (par exemple méthanol, éthanol), un amide (par exemple diméthylformamide, diméthyl-acétamide), un nitrile (par exemple acétonitrile) ou une cétone (par exemple acétone), ou dans un mélange de tels solvants, à une 20 température comprise entre -70 et 0°C.

L'hydrolyse s'effectue à une température comprise entre -70 et 20°C.

Les énamines de formule générale (IV) peuvent être préparées par application de la méthode décrite dans le brevet belge 883 416, à 25 partir de dérivés de céphalosporines de formule générale :



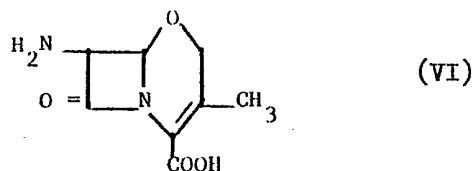
dans laquelle X, R et R' ont une définition correspondante.

Les dérivés de céphalosporine de formule générale (V) dans laquelle X est un atome de soufre peuvent être obtenus comme décrit dans 30 le brevet belge 883 416 ou, lorsque R est un radical facilement éliminable tel que défini précédemment en 7), par application de la méthode décrite

par A. MORIMOTO et coll., J.C.S. Perkin I, 1109 (1980), à partir de l'halogénure correspondant R-Hal [qui peut être lui-même obtenu selon 1'une des méthodes décrites par K. SASSE, Methoden den Organischen Chemie, Vol. 12, part. 2, page 274, Houben Weyl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)].

Les oxacéphalosporines de formule générale (V) peuvent être obtenues 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
- 10 - par Y. HAMASHIMA et coll., Tet. Lett. 4943 (1979), et
- par G.L. BRANCH et coll., J.C.S. Perkin I, 2268 (1979)
- ou à partir de l'oxacéphalosporine de formule



par analogie avec les méthodes employées en chimie des céphalosporines, 15 et décrites par exemple par

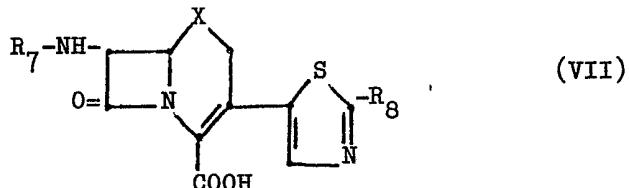
S. SEKI et coll., Tet. Lett., 33, 2915 (1977),  
 R.R. CHAUVENTTE et coll., J. Org. Chem., 38 (17), 2994 (1973),  
 J.C. SHEEHAN et coll., J. Amer. Chem. Soc. 80, 1156 (1958),  
 E.H. FLYNN, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),  
 20 L. MORODER et coll., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357 1651 (1976),  
 J. UGI et coll., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17 (5), 361 (1978),  
 L. ZERVAS et coll., J. Amer. Chem. Soc. 85, 3660 (1963),  
 J.F. FITT, J. Org. Chem., 42 (15), 2639 (1977),  
 A. MORIMOTO et coll., J. Chem. Soc. Perkin I, 1109 (1980),  
 25 dans le brevet belge 788 885 ou <sup>dans</sup> Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),  

- lorsque R représente diphenylméthoxycarbonyle : par action de l'azidoformate correspondant en milieu hydroorganique, en présence d'un bicarbonate alcalin,
- lorsque R représente quinolyl-8 oxycarbonyle:

 30 par action du carbonate correspondant en milieu hydroorganique basique,  

- lorsque R-NH- est remplacé par nitro-4 benzylidèneamino ou diméthoxy-3,4 benzylidèneamino : selon la méthode décrite par R.A. SIRESTONE, Tetrahedron Lett., 375 (1972).

Les dérivés de la céphalosporine selon l'invention sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de thiazolyl-3 céphalosporines de formule générale :



5 dans laquelle

- A<sub>1</sub>) le symbole X représente un atome d'oxygène ou de soufre, le symbole R<sub>7</sub> représente un radical de formule générale (II a) dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont définis comme précédemment à l'exception de contenir un groupement hydroxy ou amino protégé et
- 10 le symbole R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène, un radical phényle (éventuellement substitué par un radical acylamino), alcoylthio, alcoylamino, dialcoylamino, anilino, acylamino, benzoylamino ou thénoylamino (ces radicaux étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle ou phényle), alcoyloxy-
- 15 carbonylamino, dialcoylaminométhylèneamino ou alcoylidènehydrazo, ou bien
- B<sub>1</sub>) le symbole X représente un atome de soufre, le symbole R<sub>7</sub> prend l'une des significations données précédemment pour R en B), étant entendu que les groupements amino, carboxy ou hydroxy que
- 20 contiennent certains radicaux sont à l'état libre, et le symbole R<sub>8</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, alcoyloxycarbonyle, acylamino ou dialcoylamino.

Les produits de formule générale (VII) peuvent être obtenus à partir des produits de formule générale (I) en opérant

25 comme suit :

1° - On fait agir un produit de formule générale :



dans laquelle R<sub>8</sub> est défini comme précédemment sur un dérivé de la céphalosporine de formule générale (I) [dans laquelle R représente soit un radical de formule générale (II), soit prend une

30

des significations données précédemment en B), et X, Hal et R' sont définis comme précédemment dans la formule (I)], puis éventuellement on fait agir un agent de déshydratation, et on élimine les groupements protecteurs.

5 On opère généralement en milieu organique ou hydroorganique, par exemple dans des solvants (ou des mélanges de solvants) tels que des alcools (méthanol, éthanol), des éthers (tétrahydrofurane, dioxane), des cétones (acétone), des nitriles (acétonitrile), des amides secondaires (diméthylformamide, diméthylacétamide), des esters 10 (acétate d'éthyle) ou des acides (acide acétique, acide formique), en présence ou non d'une base (soude, potasse, carbonates, carbonates acides de métaux alcalins, sels d'acides carboxyliques et de métaux alcalins, amines tertiaires), à une température comprise entre -50°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

15 Il est parfois préférable d'introduire un agent de déshydration. C'est le cas notamment lorsque R<sub>3</sub> représente un radical phényle ou phényle substitué.

20 Parmi les agents de déshydratation utilisables, on peut citer : les halogénures d'acides sulfoniques [par exemple chlorure de tosyle, chlorure de méthanesulfonyle ou un halogénure du type R<sub>2</sub>SO<sub>2</sub>Cl dans lequel R est alcoyle, trifluoro (ou trichloro) méthyle ou phényle éventuellement substitué par halogène ou nitro], les halogénures de phosphoryle (par exemple oxychlorure de phosphore) ou le chlorure de sulfonyle, soit 25 dans un solvant basique [pyridine, amide (par exemple diméthylformamide, diméthylacétamide, hexaméthylphosphorotriamide)] soit dans un solvant chloré (par exemple chloroforme, chlorure de méthylène), un éther (par exemple tétrahydrofurane), un ester, une cétone, un nitrile, ou un solvant aromatique, en présence d'une amine tertiaire (par exemple pyridine, quinoléine, triéthylamine).

30 L'élimination des groupements protecteurs d'acide peut s'effectuer par exemple :

- lorsqu'il s'agit d'un groupement t.butyle, p.méthoxybenzyle ou benzhydryle : par traitement en milieu acide, dans les conditions décrites ci-après pour l'élimination du radical trityle protecteur d'amino. Dans le cas du radical benzhydryle, on peut opérer en présence d'anisole ; l'élimination s'effectue avantageusement par traitement par le chlorure d'aluminium dans les conditions décrites par T. Tsuji et coll., *Tet. Lett.*, 30, 2793 (1979) ;

- lorsqu'il s'agit d'un groupement méthoxyméthyle : par traitement en milieu acide dilué ;
- lorsqu'il s'agit d'un groupement trichloro-2,2,2 éthyle ou p.nitrobenzyle : par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique, ou lorsqu'il s'agit du groupement p.nitrobenzyle par hydrogénolyse).

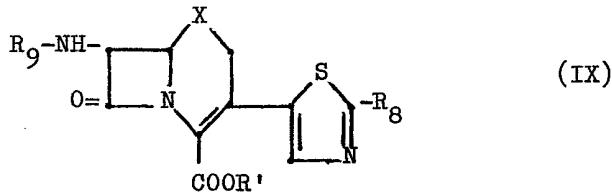
L'élimination des groupements protecteurs d'amine peut s'effectuer par exemple :

- lorsqu'il s'agit d'un radical t.butoxycarbonyle,
- 10 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, phosphorique ou polyphosphorique anhydres ou aqueux à une température comprise entre 20 et 60°C, ou encore l'acide para-toluenesulfonique ou méthanesulfonique dans l'acétone ou l'acetonitrile, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Dans ces conditions le produit de formule générale (I) peut être obtenu sous forme de trifluoracétate, de solvate avec l'acide formique, de phosphate, de méthanesulfonate ou de para-toluènesulfonate, 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 ;
- 25 - lorsqu'il s'agit d'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou p.nitrobenzyloxycarbonyle ou d'un radical de formule générale (III a<sub>8</sub>) dans laquelle Z est trichloro-2,2,2 éthyle ou nitrobenzyle : par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique) ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical chloracétyle ou trichloracétyle :
- 30 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 ou benzyloxycarbonyle : par hydrogénéation catalytique ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical trifluoracétyle : par traitement en
- 35 milieu basique ;

- lorsqu'il s'agit d'un radical de formule générale (III a<sub>8</sub>): selon la méthode décrite dans le brevet belge 833 619 ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical diphenylphosphinoyle : selon la méthode décrite par P. HAAKE et coll., J. Am. Chem. Soc., 95, 8073 (1973).

- 5 L'élimination des groupements protecteurs du radical hydroxy s'effectue le cas échéant :
- lorsqu'il s'agit de groupement trityle, tétrahydropyranyle ou méthoxybenzyle : par acidolyse, par exemple par l'acide trifluoracétique, l'acide formique aqueux ou non, ou l'acide paratoluènesulfonique ;
  - lorsqu'il s'agit des groupements alcoyloxycarbonyle ou aryloxycarbonyle : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 871 213.

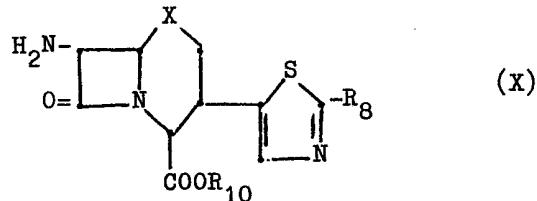
- 2° - On peut aussi faire agir un produit de formule générale (VIII) sur un dérivé de la céphalosporine de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical protecteur et X, Hal et R' sont définis comme précédemment, puis éventuellement un agent de déshydratation, pour préparer un produit de formule générale :



- 20 dans laquelle X, R<sub>8</sub> et R' sont définis comme précédemment et R<sub>9</sub> représente un radical protecteur d'amino, facilement éliminable.

La réaction s'effectue dans les conditions décrites précédemment.

- On élimine alors le radical protecteur d'amino R<sub>9</sub> ou le cas échéant on élimine simultanément les radicaux protecteurs R<sub>9</sub> et R' du produit de formule générale (IX), pour préparer une amino-7 céphalosporine (ou oxacéphalosporine) de formule générale :



dans laquelle  $R_8$  et  $X$  sont définis comme précédemment et  $R_{10}$  est défini comme  $R'$  ou représente un atome d'hydrogène.

L'élimination du radical protecteur  $R_9$  s'effectue par 5 toute méthode connue pour libérer une fonction amine sans toucher au reste de la molécule.

On opère notamment dans les conditions décrites dans le brevet belge 883 415 ou décrites ci-avant en 1°.

Puis on acyle le dérivé d'amino-7 céphalosporine de 10 formule générale (X) au moyen d'un acide représenté par la formule générale :



[dans laquelle  $R_7$  est défini comme précédemment et dont, le cas échéant, la fonction amine et/ou la fonction acide sont préalable- 15 ment protégées], ou d'un dérivé réactif de cet acide, et on élimine les radicaux protecteurs.

Lorsque  $R_7$  contient un radical hydroxy, ce dernier peut être libre ou protégé par un radical protecteur tel que défini précédemment.

20 Lorsque  $R_7$  contient un radical amino, celui-ci est protégé par un radical tel que défini précédemment pour  $R_2$ .

Lorsque  $R_7$  contient une fonction acide, cette dernière est protégée par un radical tel que défini précédemment.

25 Lorsque l'on utilise le produit de formule générale (XI) sous sa forme acide, on effectue la condensation sur l'amino-7 céphalosporine de formule générale (X) dans laquelle  $R_{10}$  est un radical protecteur, en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple dicyclohexylcarbodiimide), le NN'-carbonyldiimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 30 qui moléine, à une température comprise entre -20 et 40°C, puis on élimine les groupements protecteurs.

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

Il est également avantageux d'utiliser un halogénure d'acide. Dans ce dernier cas, lorsque  $R_7$  contient un groupement amino, on peut faire réagir le chlorhydrate du chlorure d'acide ce qui évite dans ce cas particulier la protection préalable du radical amino.

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 tétrahydrofurane 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 en présence d'un agent de silylation tel que le bistriméthylsilylacétamide, ou bien dans un <sup>milieu</sup> / 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 les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

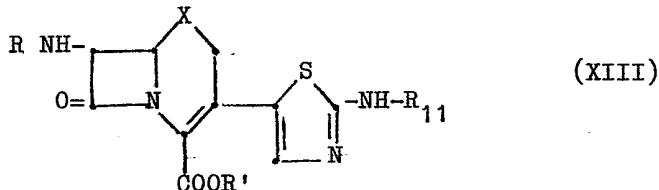
Lorsque l'on met en oeuvre un ester réactif de formule générale (XII), on opère généralement en présence d'une amine tertiaire (par exemple triéthylamine) dans un solvant organique tel que 35 le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 40°C, puis on remplace le ou les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

L'élimination des radicaux protecteurs s'effectue dans les conditions décrites précédemment.

Les produits de formule générale (VIII) peuvent être préparés

- 5 - lorsque  $R_8$  est un atome d'hydrogène : selon la méthode décrite par A.W. HOFMANN, Chem. Ber. 11, 340 (1878),
- lorsque  $R_8$  est un radical acylaminophényle : par application de la méthode de L. Stephenson et coll., J. Chem. Soc. (C), 861 (1969),
- lorsque  $R_8$  représente un radical alcoylthio : par action du dithiocarbamate d'ammonium sur l'halogénure d'alcoyle convenable,
- 10 - lorsque  $R_8$  représente dialcoylamino : par application de la méthode de MAMELI, Ann. Chimica, 46, 545 (1956),
- lorsque  $R_8$  représente acylamino : selon la méthode décrite par M.L. MOORE et F.S. CROSSLEY, J. Am. Chem. Soc., 62, 3274 (1940),
- 15 - lorsque  $R_8$  représente benzoylamino ou thénoylamino : selon la méthode de W.H. PIKE, Chem. Ber., 6, 755 (1873),
- lorsque  $R_8$  représente acylamino, benzoylamino ou thénoylamino substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle : par analogie avec la méthode décrite par KURZER, J. Chem. Soc., 1957, 4461 à
- 20 partir de N-cyanoacétamides, de N-cyanobenzamides ou de N-cyano-thénoylamides obtenus respectivement par application de la méthode de R. HUFFMANN et F.C. SCHAEFER, J. Org. Chem., 28, 1816 (1963) ou de K. HARTKE et E. PALOU, Chem. Ber., 99 (10) 3155 (1966),
- lorsque  $R_8$  est un radical acylamino, benzoylamino ou thénoylamino substitués sur l'atome d'azote par un radical phényle : selon la méthode décrite par P.K. SRIVASTAVA, Ind. J. Chem., 7 (4), 323 (1969),
- 25 - lorsque  $R_8$  est un radical alcoyloxycarbonylamino : par application de la méthode décrite par R.E. DORAN, J. Chem. Soc., 69, 331 (1896),
- lorsque  $R_8$  est un radical dialcoylaminométhylèneamino : par application de la méthode décrite par H. BREDERECK et coll., Ber., 97, 61 (1964),
- lorsque  $R_8$  est alcoylidènehydrazo : par action de la thiosemicarbazide sur la cétone ou l'aldéhyde convenable.
- lorsque  $R_8$  est un radical alcoyloxycarbonyle : selon la méthode décrite par W.R. BOON, J. Chem. Soc., 602 (1945).

3° - Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (VII) dans laquelle  $R_8$  est acylamino, benzoylamino ou thénoylamino éventuellement substitués sur l'atome d'azote, alcoyloxycarbonyl-amino ou dialcoylaminométhylèneamino, il est également possible de 5 préparer un produit de formule générale :



dans laquelle R, R' et X sont définis comme précédemment et  $R_{11}$  est un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle ou phényle, en faisant agir un produit de formule générale :



dans laquelle  $R_{11}$  est défini comme ci-dessus, sur un produit de formule générale (I), par analogie avec les procédés 1° et 2°, puis de préparer le produit de formule générale (VII) ou le produit de formule générale (IX) correspondant par toute méthode connue 15 pour former une fonction amide, carbamate ou amidine sans toucher au reste de la molécule puis, lorsque l'on a préparé un produit de formule générale (VII), on élimine les groupements protecteurs.

Lorsque l'on a préparé un produit de formule générale (IX), le dérivé de céphalosporine de formule générale (VII) est 20 obtenu selon le procédé décrit en 2°.

Les nouveaux produits selon la présente invention et les produits de formule générale (VII) peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation, la chromatographie, ou l'ultrafiltration.

25 Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (VII) dans laquelle les radicaux sont définis en A<sub>1</sub>) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables sont des agents antibactériens à spectre étroit particulièrement intéressants, qui manifestent une activité remarquable *in vitro* et *in vivo* sur les germes gram-positifs, parti- 30 culièrement sur staphylocoques et surtout sur streptocoques.

In vitro, les produits de formule générale (VII) se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 0,03 et 8 µg/cm<sup>3</sup> sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (Staphylococcus aureus Smith), à une concentration comprise entre 0,00006 et 0,03 µg/cm<sup>3</sup> sur Streptococcus pyogenes Dig 7 et Streptococcus pneumoniae TIL et surtout à des concentrations comprises entre 8 et 60 µg/cm<sup>3</sup> sur Streptococcus faecalis ATCC 9790.

5 In vivo les produits de formule générale (VII) se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à Staphylococcus aureus Smith à une dose comprise entre 0,2 et 5 mg/kg par jour, par voie 10 sous-cutanée.

Par ailleurs, la DL<sub>50</sub> des produits de formule générale (VII) est comprise entre 0,5 g/kg et des doses supérieures à 2,5 g/kg par voie 15 sous-cutanée chez la souris.

15 Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (VII) dans laquelle les radicaux sont définis en B<sub>1</sub>) ont été décrits dans la demande de brevet français 2 206 085 comme agents antibactériens à spectre large, actifs sur les germes à gram-positifs et surtout gram-négatifs. Cette demande française décrit la préparation des dérivés de céphalosporine par synthèse totale. La 20 synthèse de ces produits par l'intermédiaire des produits selon l'invention est considérablement plus facile.

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

25 EXEMPLE 1 -

A une solution refroidie à -55°C de 2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère E) dans 11 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec on ajoute goutte à goutte, en 5 minutes, une 30 solution de 0,2 cm<sup>3</sup> de brome dans 2 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à -60°C puis versé dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 200 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. La couche organique est lavée par 100 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium puis par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et 100 cm<sup>3</sup> de solution 35 demi-saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium en

présence de noir décolorant. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est repris par 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle que l'on évapore sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 1,8 g 5 de benzhydryloxycarbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 t.butoxycarbonyl-amino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide beige clair (mélange des deux épimères du bromoaldehyde).

10 Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3420, 1790, 1725, 1505, 1455, 1390, 1370, 1245, 1225, 760, 745

15 Spectre de RMN du proton (CDCl<sub>3</sub>, 350 MHz, δ en ppm, J en Hz)  
épimère A

1,42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-) ; 3,71 et 3,55 (AB, J = 17,5, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
5,06 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,22 (d, J = 9, 1H, -NH-) ; 5,65  
(dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,01 (s, 1H, -CHBr-) ; 6,99 (s, 1H,  
-CHAr<sub>2</sub>) ; 7,3 à 7,5 (m, 10H, aromatiques) ; 9,31 (s, 1H, -CHO).

20 épimère B

1,42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>C-) ; 3,35 et 3,65 (AB, J = 17,5, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ;  
5,01 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,29 (d, J = 9, 1H, -NH-) ; 5,72 (dd,  
J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,00 (s, 1H, -CHBr-) ; 6,92 (s, 1H,  
-CHAr<sub>2</sub>) ; 7,3 à 7,5 (m, 10H, aromatiques) ; 9,30 (s, 1H, -CHO).

Le benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère E) peut être préparé comme décrit dans le brevet belge 883 415.

EXEMPLE 2 -

25 En opérant de façon similaire à l'exemple 1 mais en traitant une solution de 21,4 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (forme E) dans 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec à -60°C par 40 cm<sup>3</sup> d'une solution chlorométhylénique de chlore à 10 % (poids/volume), on 30 obtient 21,6 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (chloro-1 oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des deux épimères du chloroaldehyde).

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

3420, 1785, 1720, 1505, 1450, 1390, 1365, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)

épimère A

5 1,44 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ) ; 3,46 et 3,60 (AB,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ) ; 5,06 (d,  $J = 5$ , 1H, H en 6) ; 5,24 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{NH}-$ ) ; 5,67 (dd,  $J = 5$  et 9, 1H, H en 7) ; 5,90 (s, 1H,  $-\text{CHCl}-$ ) ; 6,96 (s, 1H,  $\text{CHAr}_2$ ) ; 7,20 à 7,60 (m, 10H, aromatiques) ; 9,38 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ).

épimère B

10 1,44 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}-$ ) ; 3,23 et 3,63 (AB,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{SCH}_2-$ ) ; 5,0 (d,  $J = 5$ , 1H, H en 6) ; 5,28 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{NH}-$ ) ; 5,71 (dd,  $J = 5$  et 9, 1H, H en 7) ; 5,94 (s, 1H,  $-\text{CHCl}-$ ) ; 6,91 (s, 1H,  $-\text{CHAr}_2$ ) ; 7,20 à 7,60 (m, 10H, aromatiques) ; 9,45 (s, 1H,  $-\text{CHO}$ ).

EXEMPLE 3 -

15 On ajoute 0,08 cm<sup>3</sup> d'une solution 0,5 M de brome dans du dichlorométhane à une solution refroidie à -70°C de 0,02 g de (diméthylamino-2 vinyl)-3 (nitro-4 benzyloxycarbonyl)-2 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 et agite pendant 5 minutes à -70°C. Le mélange réactionnel est dilué par 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé par 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et par 20 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium. La solution organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 0,02 g d'une laque brun clair constituée essentiellement du mélange des deux épimères (bromoaldehyde) du (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 (nitro-4 benzyloxycarbonyl)-2 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 en proportions égales.

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)

3,33 et 3,51 (2D, 1H du  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  pour les deux isomères) ;

30 3,57 à 3,77 (Mt, l'autre -H du  $-\text{S}-\text{CH}_2-$  et  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}$  pour les deux isomères) ; 4,98 et 5,04 (2D,  $J \approx 4,5$ , -H en 6) ; 5,29 et 5,38 + 5,30 et 5,39 (4D,  $J \approx 12$ ,  $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{Ar}$  des deux isomères) ; 5,88 et 5,93 (2DD,  $J \approx 4,5$  et 9, -H en 7 des deux isomères) ; 6,09 et 6,21 (2S,  $\text{CHBr}$  des deux isomères) ; 7,2 à 7,4 (aromatiques +  $-\text{CONH}$  en 7 des deux isomères) ; 7,56 (D,  $J \approx 7,5$ , H aromatiques en méta du  $\text{NO}_2$  des deux isomères) ; 8,23 (D,  $J \approx 7,5$ , -H aromatiques en ortho du  $\text{NO}_2$  des deux isomères) ; 9,4 et 9,44 (2S,  $-\text{C}=\text{O}$  des deux isomères).

EXEMPLE 4 -

On traite 1,4 g de (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 (nitro-4 benzylloxycarbonyl)-2 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E) purifié, par 0,132 cm<sup>3</sup> de 5 brome en opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1 et on obtient 1,4 g de (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 oxo-8(nitro-4 benzyl-oxycarbonyl)-2 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (mélange des épimères du bromoaldéhyde dans les proportions 50/50) sous la forme de meringue beige.

10 Spectre RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) 3,39 et 3,68 + 3,57 et 3,78 (2 séries de 2D, J ≈ 18, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-) ; 4,57 (s, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-CO- des deux isomères) ; 5,05 et 5,11 (2D, J ≈ 5, 1H, -H en 6) ; 5,32 et 5,41 + 5,33 et 5,42 (2 séries de 2D, J ≈ 13, 2H, -COOCH<sub>2</sub>-) ; 5,96 et 6,02 (2DD, J ≈ 5 et 9, 1H, -H en 7) ; 15 6,11 et 6,22 (2S, 1H, >CH Br) ; 6,93 (D, J ≈ 7,5, 2H, aromatiques en ortho du phénoxy) ; 7,05 (T, J ≈ 7,5, 1H, aromatiques en para du phénoxy) ; 7,33 (T, J ≈ 7,5 + D, J ≈ 9, (3H), aromatiques en méta du phénoxy + -CO-NH-) ; 7,59 et 7,60 (2D, J ≈ 7,5, 2H, aromatiques en méta du nitro) ; 8,23 (D, J ≈ 7,5, 2H, aromatiques 20 en ortho du nitro) ; 9,43 et 9,46 (2S, 1H, -C≡<sub>H</sub><sup>0</sup>).

EXEMPLE 5 -

A une solution refroidie à -78°C de 7,14 g de benzhydryl-oxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne sec, on ajoute en 10 minutes 1,72 g de brome en solution dans 7 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec ; on agite pendant 10 minutes à -78°C puis on laisse remonter la température jusqu'à -40°C et ajoute 0,39 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après 10 minutes, on prélève une fraction alioquante de 5 cm<sup>3</sup> du mélange réactionnel, que l'on dilue dans 10 cm<sup>3</sup> 25 d'acétate d'éthyle. Cette phase organique est lavée par 5 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, puis par 5 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de chlorure de 30

sodium. Elle est alors séchée sur sulfate de sodium anhydre et concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 20°C. Le résidu (0,61 g) est chromatographié sur une colonne (hauteur : 21 cm ; diamètre : 1,8 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous

- 5 40 kPa par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 75-25 (en volumes) et en recueillant des fractions de 25 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 et 4 contenant le mélange de épimères de benzhydryloxycarbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sont rassemblées et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de ; 4 kPa) à 20°C. On obtient 0,03 g de mélange des deux bromoaldehydes, 10 sous la forme d'une meringue marron.

Position des pics caractéristiques du spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
6,22 et 6,41 (s, 2H, >CHBr) ; 9,27 (s, 2H, -CHO).

- 15 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 20 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 20 cm<sup>3</sup> de diméthylformamide. On ajoute, goutte à goutte pendant 7 minutes, dans la solution maintenue sous agitation à 80°C, 1,55 cm<sup>3</sup> 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 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, 25 la phase organique est lavée par 3 fois 60 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 60 cm<sup>3</sup> 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 trituré dans 150 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique, la suspension obtenue est filtrée et le filtrat est 30 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.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

1780, 1660, 1615, 1490, 1450, 745, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)

2,77 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) ; 3,71 (d,  $J = 3,5$ , 1H, H en 6) ; 4,12 et 4,53  
 5 (2d,  $J = 17$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 4,26 (mf, 1H, H en 7) ; 6,24 et 6,40 (2d,  
 $J = 13$ , 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-$ ) ; 6,81 (s, 1H,  $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ).

7,74 g de benzhydryloxycarbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 trityl-amino-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 10 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.

15 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

3340, 1780, 1715, 1620, 1595, 1585, 1490, 1450, 1220, 745, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)

1,90 (s, 3H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,75 (d,  $J = 3,5$ , 1H, H en 6) ; 3,87 et 4,08  
 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 4,30 (d,  $J = 3,5$ , 1H, H en 7) ; 6,85 (s, 1H,  
 20  $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ; 7,15 à 7,4 (mt, 26H, aromatiques et  $-\text{HN}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ).

#### EXEMPLE 6 -

Selon le mode opératoire de l'exemple 1, on traite 2,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 diéthoxy-phosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E) dans 12 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec par une solution de 0,2 cm<sup>3</sup> de brome dans 0,8 cm<sup>3</sup> de dichlorométhane puis on verse le mélange réactionnel dans un mélange de 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> d'eau glacée. La couche organique est lavée par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau glacée puis séchée sur sulfate de magnésium. Après 30 évaporation du solvant sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C on obtient 2,49 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (mélange des bromoaldehydes diastéréoisomères) sous la forme d'une meringue beige.

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3380, 2730, 1785, 1720, 1490, 1245, 1020, 975, 760, 740

Spectre RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 55/45 (A/B)

- 5 1,30 à 1,40 (Mt,  $\simeq 6\text{H}$ ,  $-\text{CH}_3$  de A et B) ; 3,36 et 3,68 + 3,53 et  
3,74 (2 séries de 2D,  $J \simeq 18$ ,  $-\text{CH}_2\text{S}-$  de A et B) ; 3,50 et 3,56  
(2T,  $J \simeq 11$ ,  $\text{>P-NH-}$  de A et B) ; 4 à 4,2 (Mt,  $\simeq 4\text{H}$ ,  $-\text{O-CH}_2-$  de  
A et B) ; 5,01 et 5,06 (2D,  $J \simeq 5$ ,  $-\text{H}$  en 6 de A et B) ;  
5,16 et 5,24 (2DT,  $J \simeq 5$  et 11, 2H,  $-\text{H}$  en 7 de A et B) ;  
10 5,97 (s, 1H,  $\text{>CH-Br}$  de A et B) ; 6,90 (s,  $-\text{COO-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  de B) ;  
6,97 (s,  $-\text{COO-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  de A) ; 7,25 à 7,45 (Mt, aromatiques de  
A et B) ; 9,30 (s,  $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{O}$  de B) ; 9,32 (s,  $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix} \text{O}$  de A).

Le benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3  
diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0]

- 15 octène-2 (isomère E) peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 10 g de benzhydryloxycarbonyl-2  
diéthoxyphosphorylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo  
[4.2.0] octène-2 dans 100 cm<sup>3</sup> de N,N-diméthylformamide sec à  
80°C on ajoute 6 cm<sup>3</sup> de t.butoxy bisdiméthylaminométhane. Après  
20 12 minutes à 80°C le mélange réactionnel est versé dans 400 cm<sup>3</sup>  
d'acétate d'éthyle et lavé 5 fois par 250 cm<sup>3</sup> d'eau distillée.  
Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant  
sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C on  
obtient 10,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2  
25 vinyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo  
[4.2.0] octène-2 (isomère E) sous la forme d'un solide cristal-  
lisé orange. Ce produit est purifié par cristallisation dans  
30 30 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et on obtient 5,3 g de benzhydryoxy-  
carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7  
35 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E) sous  
la forme d'une poudre cristalline jaune (F. = 193-194°C).

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
3370, 3320, 2800, 1760, 1680, 1610, 1530, 1230, 1010, 970, 750

Spectre RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)

1,35 et 1,40 (2T,  $J \approx 7$ , 6H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 2,90 (s, 6H,  $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) ;  
 3,08 et 3,18 (2D,  $J \approx 15$ , 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ) ; 3,84 (T,  $J \approx 10$ , 1H,  
 $\text{>P-NH-}$ ) ; 4,15 et 4,22 (2Q,  $J \approx 7$ , 4H,  $-\text{OCH}_2-$ ) ; 4,81 (DT,  $J \approx 4,5$   
 5  $\text{^0}$  et 10, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ; 5,08 (D,  $J \approx 4,5$ , 1H,  $-\text{H}$  en 6) ;  
 6,53 et 6,78 (2D,  $J \approx 14$ , 2H,  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{N}^<$ ) ; 6,88 (s, 1H,  
 $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ; 7,20 à 7,50 (Mt, 10H, aromatiques)

Le benzhydryloxy carbonyl-2 diéthoxyphosphoryl amino-7  
 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 peut être  
 10 préparé selon la méthode de AKIRA et MORIMOTO : J. Chem. Soc., (1980),  
 1109.

EXEMPLE 7 -

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple 2,  
 on traite par 18,4 cm<sup>3</sup> d'une solution à 5 % de chlore dans le  
 15 dichlorométhane, une solution refroidie à 70°C de 7,3 g de benzhy-  
 dryloxy carbonyl-2 diéthoxyphosphoryl amino-7 (diméthylamino-2  
 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E)  
 dans 36 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec. On obtient 7 g de benzhy-  
 dryloxy carbonyl-2 (chloro-1 oxo-2 éthyl)-3 diéthoxyphosphoryl amino-7  
 20 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (mélange des diastéréo-  
 isomères du chloroaldehyde) sous la forme d'une meringue orangée.

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3380, 2730, 1785, 1720, 1490, 1245, 1020, 975, 760, 740

Spectre RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)

25 mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 55:45 (A et B)  
 1,30 à 1,40 (Mt,  $\approx 6$ H,  $-\text{CH}_3$  de A et B) ; 3,23 et 3,64 + 3,51  
 (2D,  $J \approx 18$  + AB limite,  $J \approx 18$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{S}-$  de A et B) ;  
 3,54 (T,  $J \approx 10$ , 1H,  $\text{>P-NH-}$  de A et B) ; 4,03 à 4,17 (Mt,  $\approx 4$ H,  
 $-\text{O}-\text{CH}_2$  de A et B) ;  $\text{^0}$  4,98 et 5,05 (2D,  $J \approx 5$ , 1H,  $-\text{H}$  en 6 de  
 30 A et B) ; 5,17 et 5,25 (2DT,  $J \approx 10$  et 5, H en 7 de A et B) ;  
 5,87 (s,  $\text{>CH-Cl}$  de B) ; 5,91 (s,  $\text{>CH-Cl}$  de A) ; 6,90 (s,  
 $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  de B) ; 6,95 (s,  $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$  de A) ; 7,25 à 7,50  
 (Mt, aromatiques de A et B) ; 9,38 (s,  $-\text{C}=\text{O}$  de A) ; 9,42 (s,  $-\text{C}^<\text{H}$   
 de B).

EXEMPLE 8 -

A une solution de 2,67 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E) dans 30 cm<sup>3</sup> de tétra-5 hydrofuranne refroidie à -20°C on ajoute en 25 minutes une solution de 0,89 g de N-bromosuccinimide dans 20 cm<sup>3</sup> de tétra-hydrofuranne. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à -20°C puis concentré à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C.

10 Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne (hauteur : 22 cm, diamètre : 4,4 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,4 bar par un mélange de cyclo-hexane et d'acétate d'éthyle (60/40 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 3 à 6 contenant le produit pur 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure, 4 kPa) à 30°C. On obtient 1,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (mélange d'épimères du bromoaldéhyde) sous la forme d'une meringue orangée dont les spectres 20 infra-rouge et de RMN du proton sont identiques à ceux du produit décrit dans l'exemple 1.

Les exemples suivants illustrent la préparation et l'utilisation des produits selon l'invention, sans qu'il soit nécessaire d'isoler le produit de formule générale (I) pour le 25 mettre en oeuvre dans une nouvelle phase réactionnelle.

EXEMPLE 9 -

A une solution refroidie à -55°C de 5,35 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 forme E 30 dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne sec on ajoute en 5 minutes une suspension de 2,54 g d'iode dans 20 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures en laissant progressivement remonter la température à 0°C puis traité par 0,36 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et agité pendant 2 heures à +5°C. 35 A 25 cm<sup>3</sup> de ce mélange réactionnel contenant en solution le mélange des épimères du benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7

(iodo-1 oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, on ajoute une solution de 0,57 g de thiourée dans un mélange de 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 2 cm<sup>3</sup> d'eau puis on laisse agiter pendant 16 heures à 25°C. On ajoute 5 0,57 g de thiourée et agite encore pendant 3 heures à 25°C puis on dilue par 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium, 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 100 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium 10 le solvant est évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne (hauteur : 30 cm ; diamètre : 2 cm) de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous 0,4 bar (40 kPa) par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 45-55 (en volumes). Après évaporation des solvants on recueille 0,08 g 15 d'(*amino-2 thiazolyl-5*)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 *t.butoxycarbonylamino-7* oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue orangée dont les caractéristiques sont les suivantes :  
 Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 3480, 3420, 3380, 1780, 1720, 1600, 1495, 1455, 1390, 1370, 1240,  
 20 1220, 755, 740  
 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 1,47 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,46 et 3,61 (2d, J = 18, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-) ;  
 5,01 (d, J = 4,5, 1H, -H en 6) ; 5,27 (mf, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 5,57 (d,  
 J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 5,64 (dd, J = 9 et 4,5, 1H, -H en 7) ; 6,85  
 25 (s, 1H, -COO-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 6,94 (s, 1H, -H thiazole) ; 7,10 à 7,50  
 (mt, 10H, aromatiques).

EXEMPLE 10 -

A une solution refroidie à -60°C de 11,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [*D*] *α-t.butoxycarbonylaminophénylacétamido-7*-7 (diméthyl-30 amino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, dans 80 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec on ajoute en 10 minutes 2,69 g de brome en solution dans 5 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec. On agite pendant 45 minutes en laissant remonter la température jusqu'à - 15°C puis ajoute un mélange de 0,6 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et de 3 cm<sup>3</sup> de

tétrahydrofurane. Après 30 minutes à -15°C on ajoute au mélange réactionnel, constitué d'une solution du mélange des bromoaldehydes épimères du benzhydryloxycarbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 [(D)  $\alpha$ -t.butoxycarbonylaminophénylacétamido]-7 oxo-8

5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 une solution de 1,93 g de thiourée dans un mélange de 18 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 4 cm<sup>3</sup> d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures entre 5 et 20°C puis dilué par 500 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé par 300 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, 300 cm<sup>3</sup> d'eau et 10 300 cm<sup>3</sup> de solution demi saturée de chlorure de sodium. Le résidu obtenu après séchage de la solution sur sulfate de sodium et évaporation sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C est chromatographié sur une colonne (hauteur : 30 cm ; diamètre : 5 cm) de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous 0,4 bar (40 kPa) par un mélange 15 de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 35-65 (en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 18 à 31 contenant le produit pur sont rassemblées et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 2,08 g d'(amino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [(D)  $\alpha$ -t.butoxycarbonylaminophénylacétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la 20 forme d'une meringue orangée.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3480, 3390, 3200, 1785, 1715, 1695, 1600, 1495, 1455, 1390, 1370, 1220, 760, 740

25 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
1,43 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,36 et 3,55 (2d, J = 18, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-) ; 4,94 (s large, 2H, -NH<sub>2</sub>) ; 4,98 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,24 (mf, 1H, >N-CH-CO-N<) ; 5,67 (d, J = 6, 1H, -NH-C(=O)-O-) ; 5,83 (dd, 30 J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,73 (mf, 1H, -CO-NH-) ; 6,83 (s, 1H, -COO-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 6,94 (s, 1H, -H thiazole) ; 7,10 à 7,50 (mt, 15H, aromatiques).

EXEMPLE 11 -

Une solution de 14 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E) dans 70 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne sec à -55°C est traitée par une solution de 1,32 cm<sup>3</sup> de brome dans 8 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène sec (addition en 5 minutes). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à -55°C puis réchauffé à -30°C et additionné de 0,9 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. On maintient pendant 2 heures à -30°C et on obtient une solution du mélange des bromoaldehydes épimères du benzhydryloxycarbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 que l'on traite par une solution de 2,25 g de thiourée dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofuranne et 6 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Après addition du réactif on laisse réchauffer le mélange réactionnel et on agite pendant 16 heures à 20°C, puis dilue par 350 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. On lave par 300 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 3 fois 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et par 200 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne (hauteur : 50 cm ; diamètre : 4 cm) de gel de silice (0,2 - 0,06 mm) en éluant par des mélanges de cyclohexane et d'acétate d'éthyle : 60-40 (2 litres) ; 40-60 (2 litres) ; 30-70 (1 litre) ; 20-80 (1 litre) (proportions en volumes) et en recueillant des fractions de 300 cm<sup>3</sup>. Les fractions 7 à 10 contenant le produit pur sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 5,67 g d'(amino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune clair.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3480, 3390, 1780, 1725, 1690, 1600, 1455, 1225, 750

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 3,43 et 3,53 (2d,  $J$  = 18, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ) ; 4,56 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}\text{H}-$ ) ;  
 5,05 (d,  $J$  = 5, 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 5,22 (mf, 2H,  $-\text{NH}_2$ ) ; 5,87 (dd,  $J$  = 9  
 et 5, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ; 6,84 (s, 1H,  $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ; 6,92 (s, 1H,  
 5  $-\text{H}$  thiazole) ; 6,91 (d,  $J$  = 7,5, 2H,  $-\text{H}$  aromatiques en ortho du phén oxy) ;  
 7,02 (t,  $J$  = 7,5, 1H,  $-\text{H}$  aromatique en para du phén oxy) ; 7,15 à 7,45  
 (mt, 12H, aromatiques) ; 7,51 (d,  $J$  = 9, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ).

EXEMPLE DE REFERENCE 1 -

Le produit de l'exemple 1 peut être utilisé de la  
 10 manière suivante :

A une solution refroidie à 3°C de 5,87 g du mélange des  
 15 épimères du benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (bromo-1  
 oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans  
 58,7 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec on ajoute en 5 minutes une solution  
 20 de 1,8 g d'acétylthiourée dans 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec. Le  
 mélange réactionnel est ensuite agité pendant 4 heures 30 minutes à  
 25°C puis dilué par 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 150 cm<sup>3</sup> de solution  
 25 saturée de bicarbonate de sodium. La couche organique est lavée par  
 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée puis par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée  
 de chlorure de sodium et séchée. Après évaporation du solvant sous  
 30 pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C le résidu est  
 chromatographié sur une colonne (hauteur : 30 cm ; diamètre : 6 cm)  
 de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,4 bar (40 kPa)  
 par 1600 cm<sup>3</sup> de mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 70-30  
 (en volumes) puis par 2000 cm<sup>3</sup> de mélange de cyclohexane et d'acétate  
 35 d'éthyle 30-70 (en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>.  
 Les fractions 27 à 33 contenant le produit pur sont rassemblées et  
 évaporées à sec. On obtient 0,54 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3  
 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1  
 40 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune.

$R_f$  = 0,45 ; chromatoplaque de gel de silice, éluant :  
 cyclohexane-acétate d'éthyle 25-75 (en volumes)  
 Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3400, 3270, 3220, 3180, 1790, 1730, 1700, 1545, 1510, 1495, 1455,  
 35 1370, 1230, 1165, 760, 745, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 1,42 (s, 9H,  $(CH_3)_3C-$ ) ; 2,14 (s, 3H,  $CH_3CO-$ ) ; 3,76 et 3,88 (AB,  
 $J = 18$ , 2H,  $-SCH_2-$ ) ; 5,17 (d,  $J = 4$ , 1H, H en 6) ; 5,59 (dd,  $J = 4$   
 et 9, 1H, H en 7) ; 6,81 (s, 1H,  $-CHAr_2-$ ) ; 7 à 7,4 (m, 11H,  $H_4$   
 5 thiazole et aromatiques) ; 8,04 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-CONH-C_7-$ ) ; 12,05 (s,  
 1H,  $-NH-COCH_3$ ).

4,6 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2  
 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2  
 sont dissous dans 190 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile à 35°C et traités par 2,9 g  
 10 d'acide p.toluènesulfonique (monohydrate) en solution dans 20 cm<sup>3</sup>  
 d'acétonitrile pendant 3 heures à 35°C, 16 heures à 25°C puis encore  
 6 heures à 35°C après addition de 0,95 g d'acide p.toluènesulfonique  
 (monohydrate). Le mélange réactionnel est concentré partiellement sous  
 pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C puis dilué par  
 15 200 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène et 200 cm<sup>3</sup> de solution saturée de  
 bicarbonate de sodium. La couche aqueuse est extraite par 100 cm<sup>3</sup> de  
 chlorure de méthylène et les solutions organiques rassemblées sont  
 lavées par 200 cm<sup>3</sup> d'eau puis séchées et concentrées sous pression  
 réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est séché sous  
 20 pression réduite (10 mm de mercure ; 1,3 kPa) à 25°C. On obtient  
 3,3 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2  
 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 brut sous la forme d'une  
 poudre beige.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 25 3440, 3400, 3340, 3260, 3160, 1780, 1720, 1695, 1670, 1560, 1515, 1495,  
 1450, 1370, 1220, 760

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 2,15 (s, 3H,  $-CO-CH_3$ ) ; 3,57 et 3,74 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-S-CH_2-$ ) ;  
 4,84 (d,  $J = 4,5$ , 1H, H en 7) ; 5,05 (d,  $J = 4,5$ , 1H, H en 6) ;  
 30 6,92 (s, 1H,  $-COO-CH(C_6H_5)_2-$ ) ; 7,03 (s, 1H, H thiazole) ; 7,05  
 à 7,50 (m, aromatiques) ; 11,45 (m, 1H,  $-NH-CO-$ ).

A une solution de 2,27 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 amino-7 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 dans 27,5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec à 2°C on ajoute en 5 minutes une solution de 0,55 cm<sup>3</sup> de chlorure de (thiényl-2) 5 acétyle dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec puis, après 30 minutes, une solution de 0,63 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec. Après 1 heure de réaction à 2°C le mélange réactionnel est filtré et le filtrat est dilué dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 200 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de bicarbonate 10 de sodium. La couche organique est lavée par 100 cm<sup>3</sup> d'eau puis 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne 15 (hauteur : 30 cm ; diamètre : 5 cm) de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous 0,4 bar (40 kPa) par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 30-70 (en volumes) et <sup>en</sup> recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 15 à 22 contenant le produit pur sont rassemblées et concentrées sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 0,92 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy- 20 carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

3280, 3200, 2500, 1785, 1770, 1725, 1695, 1670, 1650, 1550, 1530, 1495, 1450, 1220, 690

25 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) 2,09 (s, 3H, CH<sub>3</sub>CO-) ; 3,47 (AB limite, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,84 (s, 2H, ArCH<sub>2</sub>CO-) ; 5,04 (d, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,88 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,83 (s, 1H, -OCHAR<sub>2</sub>) ; 6,9 à 7,0 (m, 2H, H en 3 et 4 du thiophène) ; 7,13 (s, 1H, H en 4 du thiazole) ; 7,10 à 7,45 (m, 16H, aromatiques, H en 5 du thiophène et -CONH-C<sub>7</sub>).

30 Une solution de 0,85 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 dans 20 cm<sup>3</sup> d'acide formique est agitée pendant 30 minutes à 50°C puis concentrée à sec sous pression réduite 35 (10 mm de mercure ; 1,3 kPa). Le résidu est repris dans 50 cm<sup>3</sup>

d'éthanol, agité pendant 5 minutes à 50°C puis le solvant est évaporé à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. Le résidu est repris dans 100 cm<sup>3</sup> d'éthanol ; on agite pendant 10 minutes à 50°C puis essore le solide, qui est lavé par 3 fois 15 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 3 fois 10 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique. Après séchage, on obtient 0,53 g 5 d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 carboxy-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une poudre jaune clair.

- Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)
- 10 3260, 3200, 3100 à 2200, 1780, 1685, 1650, 1545, 1370, 700
- Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)
- 15 2,15 (s, 3H, -CO-CH<sub>3</sub>) ; 3,74 et 3,80 (2d, J = 14, 2H, -CO-CH<sub>2</sub>-) ; 3,76 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, -CH<sub>2</sub>-S-) ; 5,16 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,72 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,90 à 7 (mt, 2H, =CH-CH= thiophène) ; 7,35 (dd, J = 4 et 1, 1H, =CH-S- thiophène) ; 7,50 (s, 1H, -H thiazolé) ; 9,16 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 13,13 (s large, 1H, -NH-CO-CH<sub>3</sub>).

EXEMPLE DE REFERENCE 2 -

- On acyle 3,4 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 amino-7 20 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (obtenu comme décrit dans l'exemple de référence 1) par 1,95 g de chlorure de (dithiol-1,3 one-2 yl-4) acétyle dans 75 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec en présence de 1,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine en opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référence 1. Le produit brut est chromatographié sur une colonne 25 (hauteur : 30 cm ; diamètre : 6 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,4 bar (40 kPa) par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 20-80 (en volumes) en recueillant des fractions de 100 cm<sup>3</sup>. Les fractions 11 à 20 sont 30 réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 1,87 g du produit attendu que l'on cristallise dans 90 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile. On obtient 0,8 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 (dithiol-1,3 one-2 yl-4 acétamido)-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous 35 la forme de cristaux blancs.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

3280, 1780, 1730, 1695, 1640, 1545, 1225, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

2,14 (s, 3H,  $-\text{CO-CH}_3$ ) ; 3,67 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CO-N}(\text{H})-$ ) ; 3,79 et 3,92  
 5 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{S-}$ ) ; 5,23 (d, J = 4,5, 1H,  $-\text{H en 6}$ ) ; 5,8  
 (dd, J = 4,5 et 9, 1H,  $-\text{H en 7}$ ) ; 6,83 (s, 1H,  $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ;  
 7,01 (s, 1H,  $-\text{S-CH=}$ ) ; 7,03 à 7,4 (mt, 11H, aromatiques et  $-\text{H thiazole}$ ) ;  
 9,3 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CO-NH-}$ ) ; 12,06 (s, 1H,  $-\text{NH-CO-CH}_3$ ). référence 1

En opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référence 1/  
 10 mais à partir de 0,8 g d'(acétamido-2-thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-  
 carbonyl-2 (dithiol-1,3 one-2 yl-4 acétamido)-7 oxo-8 thia-5 aza-1  
 bicyclo[4.2.0] octène-2, on obtient 0,2 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3  
 carboxy-2 (dithiol-1,3 one-2 yl-4 acétamido)-7 oxo-8 thia-5 aza-1  
 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide beige.

15 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

3270, 3100 à 2100, 1785, 1685, 1640, 1545

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)

2,14 (s, 3H,  $-\text{CO-CH}_3$ ) ; 3,65 (s, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CO-N}(\text{H})-$ ) ; 3,77 et 3,91  
 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{S-}$ ) ; 5,18 (d, J = 5, 1H,  $-\text{H en 6}$ ) ; 5,68  
 20 (dd, J = 5 et 9, 1H,  $-\text{H en 7}$ ) ; 7,01 (s, 1H,  $-\text{S-CH=}$ ) ;  
 7,52 (s, 1H,  $\text{H, thiazole}$ ) ; 9,27 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CO-NH-}$ ) ;  
 12,15 (s large, 1H,  $-\text{NH-CO-CH}_3$ ).

EXEMPLE DE REFERENCE 3 -

Le produit de l'exemple 1 peut être utilisé de la  
 25 manière suivante :

On agite à 20°C pendant 1 heure 20 une solution de 5,87 g  
 de benzhydryloxy carbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 t.butoxycarbonyl-  
 amino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des  
 épières du bromoaldéhyde) et de 1,5 g de thiobenzamide dans 60 cm<sup>3</sup>  
 30 de tétrahydrofurane sec puis on ajoute au mélange réactionnel refroidi  
 à 2°C 0,85 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthanesulfonyle puis en 5 minutes  
 5,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine. Après 2 heures d'agitation à 2°C le mélange  
 réactionnel est versé dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et  
 de 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique est lavée

par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne 5 (hauteur : 25 cm ; diamètre : 5 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,4 bar (40 kPa) par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 80-20 (en volumes) et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 17 à 22 contenant le produit pur sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de 10 mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 1 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (phényl-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune.

15 Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) 3420, 1790, 1720, 1595, 1495, 1450, 1500, 1420, 1340, 1370, 1235, 760, 740

15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) 1,48 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,62 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, -CH<sub>2</sub>-S-) ; 5,10 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,29 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 5,73 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,96 (s, 1H, -COOCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 20 7 à 7,5 (mt, aromatiques) ; 7,54 (s, 1H, -H thiazole) ; 7,77 (mt, 2H, -H aromatiques du phényle en ortho du thiazole).

20 On traite 5,7 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonyl-7 amino-8 (phényl-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 par 57 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique pendant 20 minutes à 25 20°C puis concentre le mélange réactionnel à sec sous pression réduite (0,2 mm de mercure ; 0,03 kPa) à 30°C. Le résidu est repris par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle que l'on évapore sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec 100 cm<sup>3</sup> d'oxyde 30 d'isopropyle. Le solide est essoré, lavé par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle et séché sous pression réduite (0,2 mm de mercure ; 0,03 kPa) à 20°C. On obtient 3,3 g d'amino-7 carboxy-2 oxo-8 (phényl-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide ocre.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

3300 à 2000, 1785, 1615, 1400, 760, 690

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)3,82 et 3,92 (d,  $J$  = 18, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ) ; 4,92 (d,  $J$  = 4,5, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ;5 5,13 (d,  $J$  = 4,5, 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 7,40 à 7,60 (mt,  $-\text{H}$  aromatiques du benzène en méta et en para du thiazole) ; 7,85 à 8 (mt,  $-\text{H}$  aromatiques du benzène en ortho du thiazole et  $-\text{H}$  thiazole).

Une solution de 3,3 g d'amino-7 carboxy-2 oxo-8 (phényl-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans un mélange de 10 35 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 24 cm<sup>3</sup> d'acétone contenant 2 g de bicarbonate de sodium est refroidie à -10°C puis traitée par une solution de 0,86 cm<sup>3</sup> de chlorure de (thiényl-2) acétyle dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétone que l'on ajoute goutte à goutte en 8 minutes. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes à -10°C puis 3 heures à 20°C. L'acétone est 15 évaporée sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C et l'on ajoute 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium. La couche aqueuse est extraite par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis traitée par 1 g de noir décolorant et 5 g d'adjvant de filtration (poudre de diatomées) et filtrée sur adjvant 20 de filtration en rinçant par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Les filtrats réunis sont acidifiés à pH = 2 par de l'acide chlorhydrique 4N. Le précipité est essoré, lavé par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis trituré avec 100 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle et séché. On obtient 0,8 g de 25 carboxy-2 oxo-8 (phényl-2 thiazolyl-5)-3 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

3290, 2700-2200, 1780, 1730, 1690, 1530, 1450, 690

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)30 3,74 et 3,82 (2d,  $J$  = 14, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}\text{H}-$ ) ; 3,86 et 3,96 (2d,  $J$  = 18, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ) ; 5,23 (d,  $J$  = 4,5, 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 5,77 (dd,  $J$  = 4,5 et 9, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ; 6,90 à 7 (mt, 2H,  $=\text{CH}-\text{CH}=$  du thiophène) ; 7,35 (dd,  $J$  = 4,5 et 1, 1H,  $=\text{CH}-\text{S}-$  du thiophène) ; 7,45 à 7,55 (mt, 3H,  $-\text{H}$  aromatiques du benzène en méta et en para du thiazole) ; 7,92 (d, 35  $J$  = 8, 2H,  $-\text{H}$  aromatiques du benzène en ortho du thiazole) ; 7,93 (s, 1H,  $-\text{H}$  du thiazole) ; 9,21 (d,  $J$  = 9, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}$ ).

On dissout 0,336 g de carboxy-2 oxo-8 (phényl-2 thiazolyl-5)-3 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans une solution de 0,05 g de bicarbonate de sodium dans 10 cm<sup>3</sup> d'eau. Après lavage par 25 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle la phase aqueuse est filtrée 5 puis lyophilisée. On obtient 0,32 g de sel de sodium du carboxy-2 oxo-8 (phényl-2 thiazolyl-5)-3 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un lyophilisat beige.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3280, 1760, 1665, 1605, 1345, 1495, 1450, 1395, 690

10 Spectre de RMN du proton (DMSO, δ en ppm, J en Hz)  
3,68 et 3,81 (2d, J = 16, 2H, -SCH<sub>2</sub>-) ; 3,77 (s, 2H, CH<sub>2</sub>CO) ; 5,08 (d, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,54 (dd, J = 5 et 8, 1H, H en 7) ; 6,9 à 7 (mt, 2H, H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub> du thiényle) ; 7,36 (dd, J = 1 et 5, 1H, H<sub>5</sub> du thiényle) ; 7,4 à 7,5 (mt, 3H, H<sub>3</sub>, H<sub>4</sub> et H<sub>5</sub> du phényle) ; 7,85 (d, J = 7,5, 2H, H<sub>2</sub> et H<sub>6</sub> du phényle) ; 7,90 (s, 1H, H en 4 du thiazole) ; 9,15 (d, J = 9, 1H, CONH).

EXEMPLE DE REFERENCE 4 -

Le produit de l'exemple 1 peut être utilisé de la manière suivante :

20 Une solution de 2,34 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des bromoaldéhydes épimères) et de 0,3 g de thioformamide dans 23 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec est agitée pendant 3 heures à 20°C puis chauffée à 50°C pendant 90 minutes. Le 25 mélange réactionnel est dilué par 160 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 100 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de chlorure de sodium. Après séchage de la couche organique sur sulfate de magnésium et évaporation du solvant sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C, on 30 soumet le résidu obtenu à une chromatographie sur une colonne (hauteur : 30 cm ; diamètre : 2,5 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,8 bar (80 kPa) par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 70-30 (en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 16 à 25 contenant le produit pur sont réunies

et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C et le résidu est trituré dans 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle.

Après filtration et séchage, on obtient 0,85 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo

5  $\Delta$ 4.2.07 octène-2 sous la forme d'un solide de couleur crème.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3420, 1790, 1725, 1505, 1500, 1455, 1390, 1370, 870, 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
1,49 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 3,56 et 3,74 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ) ;

10 5,09 (d, J = 4,5, 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 5,32 (d, J = 9, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ) ;  
5,72 (dd, J = 9 et 4,5, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ; 6,91 (s, 1H,  $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ;  
7 à 7,4 (mt, 10H, aromatiques) ; 7,58 (s, 1H, H, du thiazole) ;  
8,58 (s, 1H, H<sub>2</sub> du thiazole). <sup>de référence 1</sup>

En opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple  
15 mais à partir de 3,85 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonyl-  
amino-7 oxo-8(thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo  $\Delta$ 4.2.07 octène-2,  
on prépare le dérivé amino-7 par action de 3,8 cm<sup>3</sup> d'acide méthane-  
sulfonique dans 38 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile puis on acyle l'amino-7  
benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo  
20  $\Delta$ 4.2.07 octène-2 brut obtenu par 0,86 cm<sup>3</sup> de chlorure de (thiényl-2)  
acétyle dans 65 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec en présence de 0,98 cm<sup>3</sup>  
de triéthylamine. Après chromatographie sur une colonne (hauteur : 30 cm ;  
diamètre = 4 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une  
pression de 0,4 bar (40 kPa) par un mélange de cyclohexane et d'acétate  
25 d'éthyle 30-70 (en volumes), et concentration à sec sous pression réduite  
des fractions 11 à 20 (de 40 cm<sup>3</sup> chacune) contenant le produit pur,  
on obtient 2,67 g de benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3  
(thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo  $\Delta$ 4.2.07 octène-2 sous la  
forme d'une meringue de couleur crème.

30 Spectre infra-rouge (CHCl<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 1790, 1730, 1690, 1505, 695

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
3,51 et 3,71 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ) ; 3,88 (s, 2H,  $-\text{CH}_2\text{CO}-\text{N}^{\text{H}}\text{C}_6\text{H}_4-$ ) ;  
5,09 (d, J = 5, 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 5,94 (dd, J = 5 et 9, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ;

6,43 (d,  $J = 9$ , 1H, -CO-NH-) ; 6,90 (, 1H, -COO-CH( $C_6H_5$ )<sub>2</sub>) ; 6,98 à 7,05 (mt, H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub> du thiophène) ; 7,05 à 7,45 (mt, 11H, aromatiques et H<sub>5</sub> du thiophène) ; 7,55 (s, 1H, H<sub>4</sub> du thiazole) ; 8,59 (s, 1H, H<sub>2</sub> du thiazole).

5 En opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référence 1 mais à partir de 2,55 g de benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, on obtient 1,03 g de carboxy-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la 10 forme d'un solide beige.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $cm^{-1}$ )  
3260, 3150-2200, 1780, 1655, 1540, 1220, 700

15 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
3,80 et 3,87 (2 AB limite, 4H, -CH<sub>2</sub>-CO-N' et -CH<sub>2</sub>-S-) ; 5,20 (d, J = 4,5, 1H, -H en 6) ; 5,76 (dd, J = 9 et 4,5, 1H, -H en 7) ;  
6,90 à 7 (mt, 2H, H<sub>3</sub> et H<sub>4</sub> du thiophène) ; 7,35 (dd, J = 5 et 1, 1H, H en 5 du thiophène) ; 7,91 (s, 1H, H<sub>4</sub> du thiazole) ; 9,09 (s, 1H, H en 2 du thiazole) ; 9,19 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 13,65 (mf, 1H, -COOH).

20 EXEMPLE DE REFERENCE 5 -

Selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référence 3 on traite 5,2 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (obtenu comme décrit dans l'exemple de référence 4) par 80 cm<sup>3</sup> 25 d'acide trifluoroacétique. On obtient 4 g de trifluoroacétate d'amino-7 carboxy-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide de couleur crème.

30 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $cm^{-1}$ )  
3300-2200, 1785, 1680, 1620, 1205, 1180, 1140, 800, 725  
Dans une suspension refroidie à -10°C de 2,53 g de (D)N-t.butoxycarbonyl (hydroxy-4 phényl) glycine et de 1,33 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 40 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane on ajoute 1,3 cm<sup>3</sup> de chloroformiate d'isobutyle puis on agite le mélange réactionnel à une température comprise entre -10 et -15°C pendant 1 heure avant d'ajouter en 10 35 minutes une solution de 3,8 g de trifluoroacétate d'amino-7 carboxy-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 et de 4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans un mélange de 20 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 20 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le mélange réactionnel est agité

pendant 1 heure à température comprise entre 0 et 5°C puis 2 heures à 20°C. Après évaporation du tétrahydrofurane sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C on ajoute 50 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium et lave la phase aqueuse par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle avant de l'acidifier à pH 2 par de l'acide chlorhydrique 4N, puis de l'extraire par 2 fois 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium puis séchée et concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 1,2 g de  $[(D)\alpha-t.\text{butoxycarbonylamino}(\text{hydroxy-4 phényl})\text{acétamido}]_7$  carboxy-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 brut sous la forme d'une meringue jaune

$R_f$  = 0,35 ; chromatoplaque de gel de silice, éluant : mélange acétate d'éthyle, acétone, eau, acide formique (50-10-5-5 en volumes)

que l'on purifie par conversion en son ester de benzhydryle de la manière suivante :

On redissout le produit brut dans 25 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile pour l'estérifier par 0,4 g de diphenyldiazométhane pendant 1 heure à 20°C ; après concentration à 10 cm<sup>3</sup> sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C on reprend dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lave par 50 cm<sup>3</sup> d'acide chlorhydrique 4N puis par 50 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois par 50 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium on concentre à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C puis on chromatographie sur une colonne (hauteur : 20 cm, diamètre : 2 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,4 bar (40 kPa) par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50-50 en volumes) et en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 11 à 24 contenant le produit pur sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 0,16 g de benzhydryloxycarbonyl-2  $[(D)\alpha-t.\text{butoxycarbonylamino}(\text{hydroxy-4 phényl})\text{acétamido}]_7$  oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]

octène-2 sous la forme d'un solide jaune amorphe.

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3560, 3400, 3330, 1785, 1720, 1690, 1610, 1595, 1490, 1450, 1390, 1365,  
 1220, 755

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 1,45 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 3,43 et 3,63 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ) ; 5,03  
 (d,  $J = 5$ , 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 5,13 (mf, 1H,  $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CON}\text{<}$ ) ; 5,60 (mf, 1H,  
 $\text{N}\text{<}$   
 $-\text{NH}-\text{COO}-$ ) ; 5,87 (dd,  $J = 5$  et 9 et mf, 2H,  $-\text{H}$  en 7 et  $-\text{OH}$ ) ; 6,62  
 (d,  $J = 9$ , 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ) ; 6,77 (d,  $J = 8$ , 2H,  $-\text{H}$  aromatiques en ortho  
 du  $-\text{OH}$ ) ; 6,90 (s, 1H,  $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ; 7 à 7,4 (mt, aromatiques) ;  
 7,52 (s, 1H,  $=\text{CH}-\text{N} =$  du thiazole) ; 8,56 (s, 1H,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$  du thiazole).

Selon le mode opératoire décrit ci-après à l'exemple de référence 10, on traite 0,16 g de benzhydryloxycarbonyl-2  
 $[(\text{D})\alpha\text{-t.butoxycarbonylamino (hydroxy-4 phényle) acétamido}]$ -7  
 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2  
 par 5  $\text{cm}^3$  d'acide trifluoroacétique ; on obtient 0,082 g de  
 trifluoroacétate de  $[(\text{D})\alpha\text{-amino (hydroxy-4 phényle) acétamido}]$ -7 carboxy-2  
 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la  
 forme d'un solide de couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3300-2200, 1775, 1675, 1610, 1515, 1200, 1135, 840, 800, 720

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{DMSO}$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 3,73 et 3,82 (2d,  $J = 18$ , 2H,  $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ) ; 4,90 (s, 1H,  $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CON}\text{<}$ ) ;  
 $\text{N}\text{<}$   
 5,15 (s,  $J = 5$ , 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 5,84 (dd,  $J = 5$  et 9, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ;  
 6,80 (s,  $J = 8$ , 2H,  $-\text{H}$  aromatiques en ortho du  $-\text{OH}$ ) ; 7,30 (d,  $J = 8$ ,  
 2H,  $-\text{H}$  aromatiques en méta du  $-\text{OH}$ ) ; 7,88 (s, 1H,  $=\text{CH}-\text{N} =$  du thiazole) ;  
 8,60 (mf, 3H,  $-\text{NH}_3^+$ ) ; 9,06 (s, 1H,  $-\text{N}=\text{CH}-\text{S}-$ ) ; 9,53 (d,  $J = 9$ , 1H,  
 $-\text{CO}-\text{NH}-$ ) ; 9,80 (mf, 1H,  $-\text{OH}$ ) ; 13,25 (mf très étale,  $-\text{COOH}$ ). à partir

En opérant selon le mode opératoire de l'exemple de référence 10/  
 de 3,9 g de trifluoroacétate de  $[(\text{D})\alpha\text{-amino (hydroxy-4 phényle) acétamido}]$ -7  
 carboxy-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0]  
 octène-2 et par traitement par 25  $\text{cm}^3$  de résine Amberlite IR 45 (sous  
 forme  $\text{OH}^-$ ) dans 100  $\text{cm}^3$  d'eau distillée puis filtration et lyophilisation.

on obtient 1,6 g de  $[(D)\alpha\text{-amino(hydroxy-4 phényl) acétamido}-7$  carboxy-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (sel interne) sous forme d'un lyophilisat blanc.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 5 3300-2200, 1765, 1690, 1610, 1520, 1390, 1250, 840

Le spectre de RMN du proton ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{D}$ ) est identique à celui du trifluoroacétate pris dans les mêmes conditions.

EXEMPLE DE REFERENCE 6 -

Le produit de l'exemple 2 peut être utilisé de la manière 10 suivante :

A une solution de 10,3 g de benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 (chloro-1 oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des épimères du chloroaldéhyde) dans un mélange de 100 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et de 40 cm<sup>3</sup> d'éthanol on 15 ajoute 3,34 g de N-phénylthiourée puis on chauffe à la température de reflux du mélange réactionnel pendant 135 minutes. On dilue par 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 500 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium. La couche organique est lavée par 250 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et 20 concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu obtenu est chromatographié sur une colonne (hauteur : 30 cm ; diamètre : 7 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,7 bar (70 kPa) par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 70-30 (en volumes). Après avoir recueilli 1,5 litre d'éluat on 25 concentre recueille des fractions de 100 cm<sup>3</sup>, réunit les fractions 20 et 21 et/à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec 30 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle. On obtient 2,7 g d'(anilino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un 30 solide jaune.

Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )  
 3420, 1785, 1720, 1600, 1540, 1500, 1495, 1455, 1390, 1370, 750

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 1,47 (s, 9H,  $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ) ; 3,52 et 3,67 (2d,  $J$  = 18, 2H,  $-\text{S}-\text{CH}_2-$ ) ;  
 35 5,03 (d,  $J$  = 4,5, 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 5,41 (d,  $J$  = 9, 1H,  $-\text{CO}-\text{NH}-$ ) ;  
 5,66 (dd,  $J$  = 4,5 et 9, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ; 6,95 (s, 1H,  $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ;  
 7,05 (s, 1H,  $-\text{H}$  thiazole) ; 7,05 à 7,4 (mt, 15H, aromatiques) ;  
 8,91 (s large, 1H,  $-\text{NH}-$ ).

On traite 2,3 g d'(anilino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 par 2,3 cm<sup>3</sup> d'acide méthanesulfonique dans 23 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile de référence 1 selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 1. On obtient 1,85 g

5 d'amino-7 (anilino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy carbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 brut que l'on acyle par 0,445 cm<sup>3</sup> de chlorure de (thiényl-2) acétyle dans 25 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane en présence de 0,505 cm<sup>3</sup> de triéthylamine en opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référence 1. Le produit brut obtenu est chromatographié sur une colonne (hauteur : 30 cm ; diamètre : 2,5 cm) de gel 10 de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 1,2 bar (120 kPa) par 3 litres de mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 70-30 (en volumes) en recueillant des fractions de 50 cm<sup>3</sup>. Les fractions 20 à 50 sont réunies et concentrées à sec. Après trituration avec de 15 l'éther isopropylique on obtient 0,9 g d'(anilino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 sous la forme d'un solide jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) 3380, 1785, 1720, 1675, 1600, 1530, 1500, 1455, 750, 700, 620, 605

20 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz) 3,51 (AB limite, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-) ; 3,84 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-N<sub>HC</sub>) ; 5,04 (d, J = 4,5, 1H, -H en 6) ; 5,84 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,92 (s, 1H, -COO-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 6,95 à 7,03 (mt, 2H, =CH-CH= du thiophène) ; 7,05 à 7,40 (mt, 18H, aromatiques, -H thiazole, =CH-S- 25 du thiophène et -CO-NH-) ; 8,65 (mf, 1H, -NH-).

On traite 0,9 g d'(anilino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 par 9 cm<sup>3</sup> d'acide formique selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référence 1 et obtient 0,4 g d'(anilino-2 thiazolyl-5)-3 30 carboxy-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 sous la forme d'un solide jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>) 3400, 3280, 3150-2000, 1770, 1665, 1625, 1605, 1530, 1500, 1455, 1400, 750, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz) 3,79 (AB limite, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CO-N}^<$ ) ; 3,76 et 3,87 (2d,  $J$  = 18, 2H,  $-\text{S-CH}_2-$ ) ; 5,16 (d,  $J$  = 5, 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 5,68 (dd,  $J$  = 5 et 9, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ; 6,85 à 7 (mt, 2H,  $=\text{CH-CH=}$  du thiophène) ; 7,20 à 7,4 5 (mt, 5H,  $-\text{H}$  aromatiques en méta et para de l'anilino,  $=\text{CH-S-}$  du thiophène et  $-\text{H}$  du thiazole) ; 7,58 (d,  $J$  = 7,5, 2H,  $-\text{H}$  aromatiques en ortho de l'anilino) ; 9,15 (d,  $J$  = 9, 1H,  $-\text{CO-NH-}$ ) ; 10,27 (s large, 1H,  $-\text{NH-}$ ).

EXEMPLE DE REFERENCE 7 -

10 Le produit de l'exemple 5 peut être mis en oeuvre de la manière suivante :

Au mélange réactionnel de l'exemple 5, maintenu à  $-20^\circ\text{C}$ , on ajoute en 10 minutes une solution de 1,23 g de thiourée dans un mélange de 8 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et 1,6 cm<sup>3</sup> d'eau, puis on laisse remonter 15 la température à  $20^\circ\text{C}$  en agitant pendant 30 minutes. Le mélange est alors transféré dans une ampoule à décanter contenant 300 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, lavé par 250 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, 250 cm<sup>3</sup> d'eau et 250 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium anhydre ; on filtre et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à  $40^\circ\text{C}$ . Le résidu (6,48 g) est chromatographié sur gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous 40 kPa par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 30-70 (en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 12 à 21 contenant 20 le produit sont réunies et l'éluant est évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à  $40^\circ\text{C}$ . On obtient 0,65 g d'(amino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 25 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue marron clair.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)

30 1790, 1725, 1490, 1220, 745, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz) 3,12 (d,  $J$  = 10, 1H,  $-\text{NH-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$ ) ; 3,85 (d,  $J$  = 3,5, 1H,  $-\text{H}$  en 6) ; 4,05 et 4,50 (2d,  $J$  = 18, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-O-}$ ) ; 4,39 (dd,  $J$  = 3,5 et 10, 1H,  $-\text{H}$  en 7) ; 4,88 (mf, 2H,  $-\text{NH}_2$ ) ; 6,91 (s,  $\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ,  $-\text{H}$  du 35 thiazole) ; 7,10 à 7,65 (mt, aromatiques).

A une solution refroidie à 0°C de 0,80 g d'(amino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec, on ajoute en 3 minutes une solution de 0,11 g de chlorure d'acétyle 5 dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec, puis une solution de 0,18 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 2 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 0°C, puis filtré sur poudre de diatomées. Le filtrat est dilué par 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et lavé par 50 cm<sup>3</sup> d'eau distillée, 50 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de 10 sodium et 50 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre ; on filtre, lave l'insoluble par 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle, et la solution organique est concentrée sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa). Le résidu (0,89 g) est chromatographié sur une colonne/(0,04-0,06 mm) 15 (hauteur : 24 cm ; diamètre : 2,2 cm) en éluant par un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 40-60 (en volumes) sous 0,4 kPa et en recueillant des fractions de 60 cm<sup>3</sup>. Les fractions 5 à 11 sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 0,55 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] 20 octène-2 sous la forme d'une meringue marron clair.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3340, 1790, 1725, 1700, 1540, 1210

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
25 2,16 (s, 3H, >N-CO-CH<sub>3</sub>) ; 3,14 (d, J = 10, 1H, -NH-C(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,89 (d, J = 3,5, 1H, -H en 6) ; 4,05 et 4,48 (d, J = 18, 2H, -CH<sub>2</sub>-O-) ; 4,43 (dd, J = 10 et 3,5, 1H, -H en 7) ; 6,86 (s, 1H, -COOCH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 7,10 (s, 1H, -H du thiazole) ; 7,10 à 7,65 (mt, aromatiques) ; 10,93 (mf, 1H, -NH-CO-CH<sub>3</sub>).

30 On porte au reflux pendant 3 heures une solution de 0,54 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 et de 0,14 g d'acide paratoluènesulfonique monohydraté dans 5 cm<sup>3</sup> d'acétone. Le mélange réactionnel est dilué par 10 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle.

Le mélange réactionnel est dilué par 10 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, puis 10 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. On filtre, lave l'insoluble par 2/5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et la solution organique

5 est concentrée à sec sous pression réduite (3 mm de mercure ; 0,4 kPa) à 40°C. Le résidu (0,58 g) est une meringue marron contenant principalement l'amino-7 (acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 [ $R_f$  = 0,11 (chromatoplaque de gel de silice ; éluant cyclohexane-acétate d'éthyle 20-80)]. A

10 une solution refroidie à 0°C de 0,58 g du produit précédent, dissous dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte pendant 2 minutes 0,117 g de chlorure de thiényl-2 acétyle en solution dans 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. La solution marron obtenue est laissée sous agitation à 0°C pendant 5 minutes, puis on ajoute goutte à goutte

15 0,073 g de triéthylamine en solution dans 1 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec. On laisse sous agitation pendant 1 heure 15 minutes à 0°C. Le mélange est alors filtré et le filtrat est lavé par 25 cm<sup>3</sup> d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, 25 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 25 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique

20 est séchée sur sulfate de sodium anhydre ; on filtre, puis lave l'insoluble par 2 fois 5 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La solution organique est concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C et le résidu est chromatographié sur gel de silice (0,2 -0,06 mm) (diamètre de la colonne : 1,4 cm : hauteur de silice :

25 15 cm) en éluant par des mélanges cyclohexane-acétate d'éthyle 50-50 (500 cm<sup>3</sup>), 40-60 (200 cm<sup>3</sup>), 30-70 (200 cm<sup>3</sup>) et en recueillant des fractions de 15 cm<sup>3</sup>. Les fractions 40 à 49 sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient 0,1 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8

30 (thiényl-2) acétamido -7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une poudre marron.

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)  
 2,10 (s, 3H,  $>N-CO-CH_3$ ) ; 3,90 (AB limite,  $-CH_2-CO-N<$ ) ; 3,80 et 4,20 (mt,  $-CH_2-O-$ ) ; 5,04 (d,  $J$  = 3,5, 1H, -H en 6) ; 5,94 (dd,

$J = 3,5$  et  $10$ ) ;  $6,73$  (s,  $1H$ ,  $-\text{COO-CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ ) ;  $6,8$  à  $6,95$  (mt,  $=\text{CH-CH=}$  du thiophène) ;  $6,9$  à  $7,6$  (mt, aromatiques,  $-\text{H}$  du thiazole et  $-\text{S-CH=}$  du thiophène) ;  $7,77$  (mf,  $1H$ ,  $-\text{CO-NH-}$ ) ;  $13,15$  (mf,  $1H$ ,  $-\text{NH-CO-CH}_3$ ).

5 Une solution de  $0,1$  g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2) acétamido-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans  $5 \text{ cm}^3$  d'acide formique est chauffée à  $50^\circ\text{C}$  avec agitation pendant 30 minutes. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite ( $30 \text{ mm}$  de mercure ;  $4 \text{ kPa}$ ) à  $50^\circ\text{C}$  et le résidu 10 est dissous dans  $5 \text{ cm}^3$  d'éthanol. La suspension obtenue est agitée à  $50^\circ\text{C}$  pendant 5 minutes et le solvant évaporé sous pression réduite ( $30 \text{ mm}$  de mercure ;  $4 \text{ kPa}$ ) à  $50^\circ\text{C}$  ; cette opération est répétée 1 fois et le résidu ainsi obtenu est repris dans  $2 \text{ cm}^3$  d'éthanol. Le solide en suspension donne, après filtration,  $12 \text{ mg}$  d'(acétylamino-2 15 thiazolyl-5)-3 carboxy-2 oxo-8 (thiényl-2) acétamido-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une poudre beige.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

$3280, 3100, 2220, 1790, 1690, 1655, 1540, 1515, 700$

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $d_6$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz)

20  $2,14$  (s,  $3H$ ,  $>\text{N-CO-CH}_3$ ) ;  $3,76$  (s,  $2H$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CO-N}(<)$ ) ;  $4,53$  et  $4,93$  (2d,  $J = 18$ ,  $2H$ ,  $-\text{CH}_2-\text{O-}$ ) ;  $5,23$  (d,  $J = 3,5$ ,  $1H$ ,  $-\text{H}$  en 6) ;  $5,58$  (dd,  $J = 3,5$  et  $9,5$ ,  $1H$ ,  $-\text{H}$  en 7) ;  $6,85$  à  $7$  (mt,  $2H$ ,  $=\text{CH-CH=}$  du thiophène) ;  $7,35$  (dd,  $=\text{CH-S-}$  du thiophène) ;  $7,61$  (s,  $1H$ ,  $-\text{H}$  du thiazole) ;  $8,97$  (d,  $J = 9,5$ ,  $1H$ ,  $-\text{CO-NH-}$ ).

25 EXEMPLE DE REFERENCE 8 -

Le produit obtenu à l'exemple 9 peut être utilisé de la manière suivante :

A une solution refroidie à  $0^\circ\text{C}$  de  $10$  g d'(amino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans  $150 \text{ cm}^3$  de tétrahydrofurane sec on ajoute 30 goutte à goutte, en 5 minutes, une solution de  $1,51 \text{ cm}^3$  de chlorure d'acétyle dans  $10 \text{ cm}^3$  de tétrahydrofurane sec puis une solution de  $2,8 \text{ cm}^3$  de triéthylamine dans  $5 \text{ cm}^3$  de tétrahydrofurane sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure 30 minutes vers  $0$ - $5^\circ\text{C}$  puis

traité de nouveau par 1,51 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Après 1 heure 50 à 5°C le mélange réactionnel est filtré, le filtrat concentré à 50 cm<sup>3</sup> et dilué par 250 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium, 100 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 100 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec. On obtient 10 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 brut sous la forme d'une meringue brune.

5 Par cristallisation dans 25 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile on obtient 5,9 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 pur, sous la forme d'une poudre cristalline blanchâtre dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit obtenu dans l'exemple de

10 référence 1.

Une solution de 6,06 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 100 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est agitée avec 6 cm<sup>3</sup> d'acide méthanesulfonique pendant 30 minutes à 20°C puis diluée

15 par 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et agitée avec 300 cm<sup>3</sup> de solution saturée de bicarbonate de sodium. La couche aqueuse est extraite par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et les solutions organiques jointes sont lavées par 2 fois 250 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec

20 sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 4,9 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3/benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 thia-5 amino-7 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune. Ce produit est redissous dans 75 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec. La solution refroidie vers 0°C est traitée successivement par 1,54 g de chlorure de phénylacétyle et par 1,4 cm<sup>3</sup> de triéthylamine puis agitée pendant 1 heure entre 0 et 4°C. Le mélange réactionnel est dilué par 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 200 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium. La couche organique est décantée, lavée par 100 cm<sup>3</sup> d'eau

25

30

puis par 100 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. Le résidu est repris par 25 cm<sup>3</sup> de chlorure de méthylène. Le précipité est essoré puis repris par 80 cm<sup>3</sup> 5 d'acetonitrile bouillant. Après refroidissement le précipité est essoré, lavé par 10 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile et séché sous pression réduite (2 mm de mercure ; 0,27 kPa) à 25°C. On obtient ainsi 2,65 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide blanc.

10 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3410, 3370, 3170, 1780, 1730, 1720, 1700, 1680, 1655, 1540, 1525,  
1515, 1495, 1455, 1230, 760, 740, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl<sub>3</sub>-DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm,  
J en Hz)  
15 2,25 (s, 3H, >N-CO-CH<sub>3</sub>) ; 3,57 et 3,68 (2d, J = 14, 2H, -CH<sub>2</sub>CO N<) ;  
3,63 et 3,75 (2d, J = 18, 2H, -CH<sub>2</sub>-S-) ; 5,14 (d, J = 4,5, 1H,  
-H en 6) ; 5,84 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,88 (s, 1H,  
-COO-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 7,12 (s, 1H, -H du thiazole) ; 7 à 7,5 (mt, 15H,  
aromatiques) ; 9,08 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 11,95 (s large, 1H,  
20 -NH-CO-CH<sub>3</sub>).

De façon similaire à l'exemple de référence 1 on traite 2,65 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 et obtient 1,7 g de l'acide correspondant, qui est purifié de la façon suivante :  
25 on dissout le produit dans une solution à 5 % de bicarbonate de sodium. La solution aqueuse est lavée par de l'acétate d'éthyle puis acidifiée à pH = 4 par de l'acide chlorhydrique 1N. Le précipité est essoré, lavé par 10 cm<sup>3</sup> d'eau, 10 cm<sup>3</sup> d'éthanol et 10 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique et séché. On obtient ainsi 1,55 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 carboxy-2 oxo-8 30 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide blanc.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3280, 3200, 3100-2300, 1785, 1710, 1695, 1650, 1540, 1520, 1495, 1450

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 2,18 (s, 3H, >N-CO-CH<sub>3</sub>) ; 3,53 et 3,63 (2d, J = 14, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-N<) ;  
 3,78 et 3,93 (2d, J = 18, 2H, -CH<sub>2</sub>-S-) ; 5,17 (d, J = 4,5, 1H, -H en 6) ;  
 5,74 (dd, J = 4,5 et 8, 1H, -H en 7) ; 7,15 à 7,45 (mt, 5H, aromatiques) ;  
 5 7,52 (s, 1H, -H du thiazole) ; 9,17 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 12,19  
 (s large, 1H, -NH-CO-CH<sub>3</sub>) ; 13,54 (mf, 1H, -COOH).

EXEMPLE DE REFERENCE 9 -

Le produit obtenu à l'exemple 9 peut être utilisé de la manière suivante :

10 En traitant 4,5 g d'(amino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 par 1,11 cm<sup>3</sup> de chlorure de benzoyle dans 55 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec en présence de 1,23 cm<sup>3</sup> de triéthylamine selon le mode opératoire de l'exemple de référence 8, on obtient 1,8 g de (benzamido-2  
 15 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 sous la forme de cristaux de couleur crème.

20 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 3420, 3240, 1790, 1730, 1705, 1675, 1600, 1580, 1545, 1510, 1500,  
 1455, 1370, 1160, 760, 700  
 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 1,45 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 3,83 et 3,97 (2d, J = 18, 2H, -CH<sub>2</sub>-S-) ;  
 5,24 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,67 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ;  
 6,91 (s, 1H, -COO-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 7,05 à 7,45 (mt, 10H, aromatiques) ;  
 25 7,49 (s, 1H, -H thiazole) ; 7,63 (t, J = 7,5, 2H, aromatiques en méta du benzamido) ; 7,72 (t, J = 7,5, 1H, aromatiques en para du benzamido) ;  
 8,13 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 8,16 (d, J = 7,5, 2H, aromatiques en ortho du benzamido) ; 12,72 (s, 1H, -NH-CO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

Une solution de 2,9 g de (benzamido-2 thiazolyl-5)-3  
 30 benzhydryloxycarbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2 dans 29 cm<sup>3</sup> d'acétonitrile est traitée par 2,9 cm<sup>3</sup> d'acide méthanesulfonique selon le mode opératoire de l'exemple de référence 8. On obtient 2 g d'amino-7 (benzamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]octène-2  
 35 brut sous la forme d'une meringue jaune.

$R_f = 0,22$  (chromatoplaque de gel de silice, éluant :  
mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle  
30-70 en volumes)

Ce produit est repris dans 50 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec  
5 et acylé par 0,53 cm<sup>3</sup> de chlorure de(thiényl-2)acétyle en présence de  
0,6 cm<sup>3</sup> de triéthylamine en opérant selon le mode opératoire décrit dans  
l'exemple de référence 8. Le produit brut est chromatographié sur  
une colonne (hauteur : 22 cm ; diamètre : 4,4 cm) de gel de silice  
(0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,4 bar (40 kPa) par  
10 un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50-50 en volumes)  
et en recueillant des fractions de 125 cm<sup>3</sup>. Les fractions 7 à 16  
contenant le produit pur sont concentrées à sec sous pression  
réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 1,5 g de  
(benzamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8  
15 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2  
sous la forme d'une meringue jaune.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
3400, 3300-2500, 1785, 1725, 1675, 1600, 1580, 1535, 1505, 1490, 1450,  
755, 740

20 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
3,74 et 3,81 (2d, J = 14, 2H, -CH<sub>2</sub>-CO-N<sub>2</sub>) ; 3,81 et 3,95 (2d, J = 18,  
2H, -CH<sub>2</sub>-S-) ; 5,24 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,82 (dd, J = 5 et 8,  
-H en 7) ; 6,84 (s, 1H, -COO-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ; 6,90 à 7 (mt, 2H, =CH-CH= du thiophène) ; 7 à 7,4 (mt, 10H, aromatiques) ; 7,35 (dd, J = 4 et 1,  
1H, =CH-S- du thiophène) ; 7,42 (s, 1H, -H thiazole) ; 7,55 (t, J = 7,5,  
2H, aromatiques en méta du benzamido) ; 7,66 (t, J = 7,5, 1H, aromatique en para du benzamido) ; 8,08 (d, J = 7,5, 2H, aromatiques en ortho du benzamido) ; 9,23 (d, J = 8, 1H, -CO-NH-) ; 12,60 (s, 1H, -NHCO-C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>).

30 Une solution de 1,5 g de (benzamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans un mélange de 43 cm<sup>3</sup> d'acide formique et 8 cm<sup>3</sup> d'eau distillée est chauffée pendant 30 minutes à 60°C puis diluée par 35 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Le précipité est essoré, lavé par 2 fois  
35 10 cm<sup>3</sup> d'acide formique à 50 % (en volumes) puis par 3 fois 75 cm<sup>3</sup>

d'oxyde d'isopropyle et séché ; on obtient 1 g de (benzamido-2 thiazolyl-5)-3 carboxy-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide blanc.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ )

5 3400, 3260, 3100-2100, 1785, 1665, 1605, 1585, 1550, 1495, 1450, 705  
 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO  $\delta_6$ ,  $\delta$  en ppm, J en Hz)  
 3,73 et 3,82 (2d, J = 14, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-CO-N}^<$ ) ; 3,80 et 3,95 (2d, J = 18, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-S-}$ ) ; 5,20 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,75 (dd, J = 5 et 9, -H en 7) ; 6,9 à 7 (mt, 2H, =CH-CH= du thiophène) ; 7,35 (dd, J = 4 et 1, 1H, =CH-S- du thiophène) ; 7,53 (t, J = 7,5, 2H, aromatiques en méta du benzamido) ; 7,63 (s, 1H, -H thiazole) ; 7,64 (t, J = 7,5, 1H, aromatique en para du benzamido) ; 8,10 (d, J = 7,5, 2H, aromatiques en ortho du benzamido) ; 9,18 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 11,60 (mf, 1H, -COOH) ; 12,45 (mf, 1H,  $-\text{NH-}\text{CO-C}_6\text{H}_5$ ).

15 EXEMPLE DE REFERENCE 10 -

Le produit de l'exemple 10 peut être utilisé de la manière suivante :

A une solution refroidie à 4°C de 10 g d'(amino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [(D)  $\alpha$ -t.butoxycarbonylamino 20 phénylacétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 dans 140 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec on ajoute en 5 minutes une solution de 1,22 cm<sup>3</sup> de chlorure d'acétyle dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane sec puis après 5 minutes une solution de 2,15 cm<sup>3</sup> de triéthylamine dans 5 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel 25 est agité 4 heures vers 5°C puis filtré, concentré partiellement, puis versé dans un mélange de 200 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et 200 cm<sup>3</sup> de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est lavée 2 fois par 100 cm<sup>3</sup> d'eau et par 100 cm<sup>3</sup> de solution saturée de chlorure de sodium puis séchée sur sulfate de 30 magnésium. Après évaporation du solvant sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C, on cristallise le résidu dans 80 cm<sup>3</sup> d'acetonitrile pour obtenir 2,6 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 [(D)  $\alpha$ -t.butoxycarbonylamino-2 phénylacétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 35 sous la forme d'une poudre cristalline beige clair.

Spectre infra-rouge (CHBr<sub>3</sub>), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 3400, 3260, 3160, 1780, 1715, 1690, 1560, 1500, 1490, 1450, 1390,  
 1370, 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 5 1,4 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>) ; 2,13 (s, 3H, -CO-CH<sub>3</sub>) ; 3,67 et 3,81 (2d,  
 J = 18, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-) ; 5,12 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,35 (d, J = 8,  
 1H, >N-CH-CO-N<) ; 5,54 (d, J = 8, 0,5H, -NH-C(=O)<sup>0-</sup> en partie échangée) ;  
 5,83 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,82 (s, 1H, -COO-CH(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>) ;  
 7 à 7,5 (mt, 16H, aromatiques et -H du thiazole) ; 9,26 (d, J = 9,  
 10 1H, -CO-NH-) ; 12,04 (s, 1H, -NH-CO-CH<sub>3</sub>).

2,25 g d'(acétylaminoo-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2  
*[(D) α-t.butoxycarbonylaminophénylacétamido]7-7* oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo  
*[4.2.0] octène-2* sont dissous dans 20 cm<sup>3</sup> d'acide trifluoroacétique.  
 La solution est agitée à 25°C pendant 20 minutes puis concentrée à  
 15 sec sous pression réduite (5 mm de mercure ; 0,7 kPa) à 40°C. Le  
 résidu est repris par 30 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle. On évapore à sec  
 de nouveau sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C.  
 Cette opération est répétée 4 fois puis le résidu est trituré avec  
 100 cm<sup>3</sup> d'éther éthylique puis essoré, lavé par 3 fois 30 cm<sup>3</sup> d'éther  
 20 éthylique puis séché. On obtient 1,45 g de trifluoroacétate  
 d'(acétylaminoo-2 thiazolyl-5)-3 *[(D) α-aminophénylacétamido]7-7*  
 carboxy-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo*[4.2.0] octène-2* sous la forme  
 d'une poudre beige.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm<sup>-1</sup>)  
 25 3180, 3100, 2150, 1775, 1680, 1455, 1200, 800, 720, 700  
 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d<sub>6</sub>, δ en ppm, J en Hz)  
 2,13 (s, 3H, -CO-CH<sub>3</sub>) ; 3,66 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, -S-CH<sub>2</sub>-) ;  
 5,01 (s, 1H, >N-CH-CO-N<) ; 5,11 (d, J = 4,5, 1H, -H en 6) ; 5,81  
 (mf, 1H, -H en 7) ; 7,35 à 7,65 (mt, 6H, aromatiques et -H thiazole) ;  
 30 8 à 10 (mf étalé, 1H, -COOH) ; 9,58 (d, J = 8, 1H, -CO-NH-) ;  
 12,14 (mf, 1H, -NH-CO-CH<sub>3</sub>).

On redissout 1,2 g de ce trifluoroacétate dans 100 cm<sup>3</sup> d'eau  
 et la solution est lavée par 3 fois 20 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis  
 décantée, traitée par 0,5 g de noir décolorant, filtrée et agitée avec  
 35 20 cm<sup>3</sup> de résine Amberlite IR 45 (OH<sup>-</sup>) (préalablement lavée à l'eau à

jusqu'à neutralité) jusqu'à ce que le pH de la solution aqueuse atteigne 5,5. Après élimination de la résine par filtration, la solution aqueuse est lyophilisée. On obtient 0,58 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 [(D)  $\alpha$ -aminophénylacétamido]-7 carboxy-2 oxo-8 thia-5 5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un lyophilisat blanc.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3240, 3100-2300, 1765, 1685, 1600, 1545, 1510, 1455, 1370, 720, 700

Spectre de RMN ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ) conforme à celui du trifluoroacétate.

EXEMPLE DE REFERENCE 11 -

10 Le produit de l'exemple 6 peut être utilisé de la manière suivante :

Selon le mode opératoire de l'exemple de référence 5 on traite 2,6 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (mélange des bromoaldehydes isomères) par 0,31 g de thioformamide dans 20  $\text{cm}^3$  de tétrahydrofurane sec et l'on chromatographie le produit obtenu sur une colonne (hauteur : 25 cm ; diamètre : 2,5 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,5 bar par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 20  $\text{cm}^3$ . Les fractions 6 à 22 contenant le produit pur sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 1,6 g de benzhydryloxycarbonyl-2 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune.

25 Spectre infra-rouge ( $\text{CHBr}_3$ ) bandes caractéristiques ( $\text{cm}^{-1}$ ) 3390, 1790, 1730, 1240, 1020, 975, 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  en ppm,  $J$  en Hz) 1,36 et 1,38 (2T,  $J$  = 7, 6H,  $-\text{CH}_3$ ) ; 3,56 et 3,75 (2D,  $J$  = 18, 2H,  $-\text{CH}_2-\text{S}-$ ) ; 3,59 (T,  $J$  = 11, 1H,  $-\text{CH}_2-\text{NH}-$ ) ; 4,10 à 4,25 (Mt, 4H, 30  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ ) ; 5,06 (D,  $J$  = 5, 1H, -H en 6) ; 5,22 (DT,  $J$  = 5 et 11, 1H, -H en 7) ; 6,89 (s, 1H,  $-\text{COOCH}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ ) ; 7 à 7,4 (Mt, 10H, aromatiques) ; 7,56 (s, 1H,  $=\text{CH}-\text{N=}$  du thiazole) ; 8,57 (s, 1H,  $-\text{S}-\text{CH}=\text{N-}$  du thiazole).

Un mélange de 1,5 g de benzhydryloxycarbonyl-2 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 et de 5 cm<sup>3</sup> d'acide phosphorique à 85 % (poids) est agité pendant 16 heures à 20°C puis dilué avec 30 cm<sup>3</sup> d'eau 5 distillée à 0°C et filtré. Le solide est lavé par 3 fois 3 cm<sup>3</sup> d'eau distillée. Au filtrat (auquel on a joint les lavages) refroidi à 0°C, on ajoute 20,9 g de bicarbonate de sodium puis 40 cm<sup>3</sup> d'acétone. Après refroidissement à 0°C on ajoute une solution de 1,2 cm<sup>3</sup> de chlorure de thiényl-2 acétyle dans 10 cm<sup>3</sup> d'acétone 10 puis agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à 0°C, puis 16 heures à 20°C. On dilue par 200 cm<sup>3</sup> d'eau distillée et 150 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle et décante la phase aqueuse, qui est lavée par 3 fois 40 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle puis refroidie à 0°C et acidifiée 15 à pH = 2 en présence de 100 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle par addition d'acide chlorhydrique 10N. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 50 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. Les solutions organiques rassemblées sont lavées par 3 fois 50 cm<sup>3</sup> d'eau, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec 50 cm<sup>3</sup> d'oxyde d'isopropyle. On obtient 0,2 g de carboxy-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme d'une poudre beige dont les caractéristiques sont identiques 20 à celles du produit obtenu dans l'exemple de référence 4.

EXEMPLE DE REFERENCE 12 -

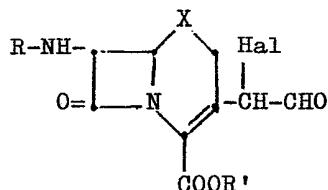
25 Le produit de l'exemple 7 peut être utilisé de la manière suivante :

Selon le mode opératoire de l'exemple de référence 5 on traite 1,16 g de benzhydryloxycarbonyl-2 (chloro-1 oxo-2 éthyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0.] 30 octène-2 (mélange des chloroaldehydes diastéréoisomères) par 0,15 g de thioformamide dans 10 cm<sup>3</sup> de tétrahydrofurane et l'on chromatographie le produit brut obtenu sur une colonne (hauteur : 25 cm ; diamètre : 2,5 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,5 bar (50 kPa) par de l'acétate d'éthyle

et en recueillant des fractions de 20 cm<sup>3</sup>. Les fractions 10 à 18 contenant le produit pur sont réunies et évaporées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 0,8 g de benzhydryloxycarbonyl-2 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 (thiazo-5 lyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune dont les caractéristiques sont identiques à celles du produit obtenu dans l'exemple de référence 11.

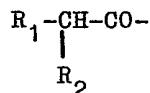
## R E V E N D I C A T I O N S

1 - Un nouveau dérivé de la céphalosporine de formule générale :



dans laquelle,

- 5 - le symbole R' représente un radical protecteur d'acide,  
- le symbole Hal représente un atome d'halogène et  
A) le symbole X représente un atome de soufre ou d'oxygène et  
le symbole R est un radical de formule générale :



- 10 [dans laquelle  $R_1$  est un radical hétérocyclique tel que thiényle, furyle ou dithiol-1,3 one-2 yle-4, ou un radical phényle, p.hydroxyphényle libre ou protégé ou phenoxy et  $R_2$  est un atome d'hydrogène, ou  $R_1$  est un radical phényle ou p.hydroxyphényle libre ou protégé et  $R_2$  est un radical amino protégé] ou

15 un radical protecteur d'amino, facilement éliminable, ou bien

B) le symbole X représente un atome de soufre et

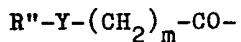
le symbole R représente un radical de formule générale :



[dans laquelle R" est choisi parmi les radicaux alcoyle contenant

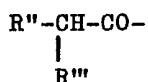
- 20 1 à 7 atomes de carbone, cycloalcoyle, aryle, aralcoyle, hétéro-aryle ou hétéroarylcoyle, qui peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogènes ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, haloalcoyle, azido, cyano, amino protégé éventuellement substitué, carboxy protégé ou carboxyalcoyle protégé], ou

un radical de formule générale :



[dans laquelle  $m$  est un nombre entier de 0 à 4,  $Y$  est un atome d'oxygène ou de soufre et  $R''$  est défini comme ci-dessus], ou

5 un radical de formule générale :



[dans laquelle  $R''$  est défini comme ci-dessus et  $R'''$  est un atome d'halogène ou un radical hydroxy, hydroxy protégé, azido, acyloxy, amino protégé ou carboxy protégé], ou

10  $R-NH$  représente un groupe sulfonamido.

étant entendu que les portions et radicaux alcoyle et acyle cités ci-dessus sont droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de carbone,

leurs formes isomères et leurs mélanges.

15 2 - Un nouveau dérivé de la céphalosporine selon la revendication 1, caractérisé en ce que  $R'$  est un radical protecteur choisi parmi t.butyle, méthoxyméthyle, trichloro-2,2,2 éthyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle.

3 - Un nouveau dérivé de la céphalosporine selon la revendication 1, 20 caractérisé en ce que  $R$  est un radical protecteur d'amino, choisi parmi

1) benzhydryle ou trityle,

2) un radical acyle de formule générale :



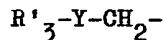
25 dans laquelle  $R_3$  représente

a) un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle contenant 1 à 7 atomes de carbone ou méthyle substitué par 1 à 3 atomes d'halogène,

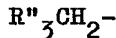
b) un radical phényle (pouvant être jusqu'à 3 fois substitué par des atomes d'halogène ou des radicaux hydroxy, nitro, cyano,

30 trifluorométhyle, alcoyle ou alcoyloxy) ou un radical thiényle-2 ou -3,

c) un radical de formule générale :

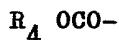


dans laquelle  $R'_3$  est un radical phényle (pouvant être substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle, alcoyloxy ou hydroxy)  
5 et Y est un atome d'oxygène ou de soufre,



dans laquelle  $R''_3$  est un radical hétérocyclique tel que thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3,

3) un radical amino-5 adipoyle dont les fonctions amine et acide sont  
10 protégées par des radicaux protecteurs tels que définis précédemment,  
4) un radical de formule générale :

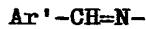


dans laquelle  $R_4^{\prime\prime}$  est un radical alcoyle ramifié non substitué, un  
radical alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants  
15 [choisis parmi des atomes d'halogène ou des radicaux cyano, trialcoyl-  
silyle, phényle ou phényle substitué (par un ou plusieurs atomes  
d'halogène ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, nitro ou phényle)] ou  
un radical quinolyle,

5) un radical de formule générale :  
20  $Ar-S-$  ou  $ArSe-$   
 $(O)_n$

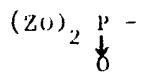
dans lesquelles le reste Ar est un radical phényle éventuellement  
substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle  
ou nitro et n est égal à 0 ou 1,

6) ou bien R NH- est remplacé par un radical dialcoylamino-  
25 méthylèneamino ou par un radical de formule générale :



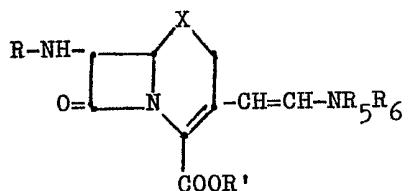
dans laquelle Ar' est un radical phényle éventuellement substitué  
par un ou plusieurs radicaux alcoyle, alcoyloxy, hydroxy ou nitro.

7) ou encore R est un radical diphenylphosphinoyle ou un radical de formule générale :



5 dans laquelle Z est alcoyle, trichloro-2,2,2 éthyle, phényle ou benzyle, ces deux derniers étant éventuellement substitués par par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle, alcoyloxy ou nitro, ou les symboles Z forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone.

4 - Un procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, 10 caractérisé en ce que l'on fait agir un agent d'halogénéation sur une énamine de formule générale :



15 [dans laquelle R, R' et X sont définis comme dans la revendication 1, et R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> 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 attachés, un hétérocycle à 5 ou 6 chainons contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle], 20 puis on hydrolyse le produit formé.