

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.

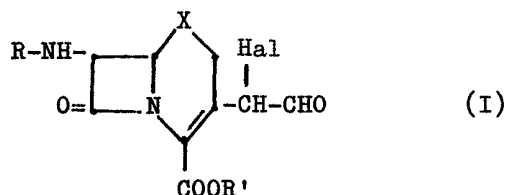
⑦① Déposant : RHONE-POULENC INDUSTRIES, SA. — FR.

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.

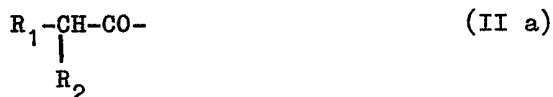
5 Dans la formule générale (I),

- 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 R₁ est un radical hétérocyclyle tel que thiényle, furyle ou dithiol-1,3 one-2 yle-4, ou un radical phényle, p.hydroxy-
 15 phényle libre ou protégé ou phénoxy et R₂ est un atome d'hydrogène, ou R₁ est un radical phényle ou p.hydroxyphényle libre ou protégé et R₂ 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
 25 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.

Lorsque R₂ est un radical amino, ou lorsque R est un radical de formule générale (II b₃), le substituant en position -7
20 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.

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,
25 méthoxyméthyle, trichloro-2,2,2 éthyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle.

Lorsque R₁ contient un radical hydroxy protégé, ce dernier peut être protégé par tout groupement compatible avec la
30 préparation et l'utilisation des produits de formule générale (I), par exemple trityle, tétrahydropyrannyle, alcoyloxy-carbonyl (t.butoxy-carbonyl), aryloxy-carbonyl (benzyloxy-carbonyl) 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 diphenylphosphinoyle, ou un radical tel que défini ci-après par la formule générale (III a₈) 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 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 :



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
25 Y est un atome d'oxygène ou de soufre,

- d) un radical arylalcoyle de formule générale :



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

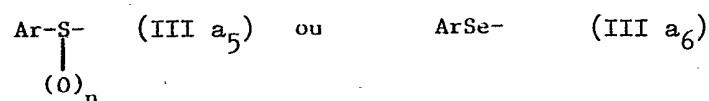
3) un radical amino-5 adipoyle dont les fonctions amine et acide sont protégées par des radicaux protecteurs tels que définis précédemment,

5 4) un radical de formule générale :



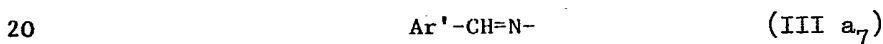
dans laquelle R_4 est un radical alcoyle ramifié non substitué, un radical alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants [tels que des atomes d'halogène ou des radicaux cyano, trialkoxysilyl, phényle ou phényle substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle, alcoxoyloxy,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

5) un radical de formule générale :



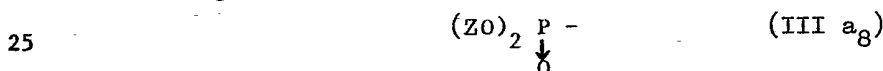
15 dans lesquelles le reste Ar est un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle ou nitro et n est égal à 0 ou 1,

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



dans laquelle Ar' est un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux tels que alcoyle, alcoxoyloxy, hydroxy ou nitro,

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



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, alcoxoyloxy ou nitro, ou les symboles Z forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3

30 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
dibenzoyloxyphosphoryle

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, benzofuranylméthyle, 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.

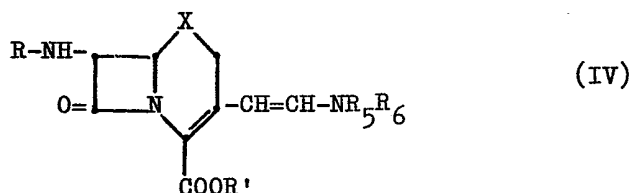
- 5 Lorsque R" contient un radical amino ou carboxy protégés, ces derniers peuvent être protégés par tout groupement protecteur compatible avec les réactions mises en oeuvre pour la préparation et l'utilisation des produits et notamment: lorsque R" contient un radical amino, par un groupement protecteur défini pour R₂
 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 b₂), à titre d'exemple il peut représenter phénoxy-méthyle, pyridyl-4 thiométhyle, thiazolyl-2 thiométhyle ou pyri-
 15 midinyl-2 thiométhyle.

Lorsque le symbole R représente un radical de formule générale (II b₃), à titre d'exemple le groupement -CR"R" peut représenter α-hydroxybenzyle, α-amino chloro-3 hydroxy-4 benzyle ou α-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 R₅ et R₆, 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 chaînons 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.

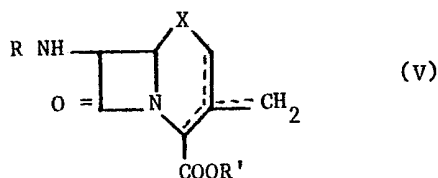
De préférence on met en oeuvre une énamine de formule générale (IV) dans laquelle R_5 et R_6 sont chacun un radical méthyle.

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 tétrahydrofuranne, 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, diméthylacétamide), 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 :



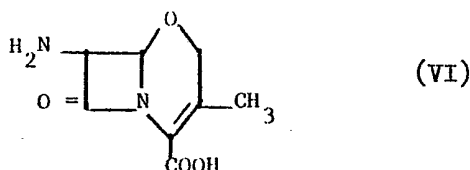
dans laquelle X, R et R' ont une définition correspondante.

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 l'une des méthodes décrites par K. SASSE, Methoden den Organischen Chemie, Vol. 12, part. 2, page 274, Houben Weyl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)].

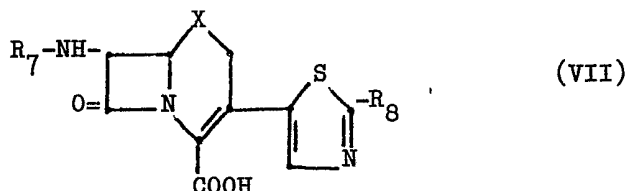
Les oxacéphalosporines de formule générale (V) peuvent être obtenues selon les méthodes décrites dans la littérature, par exemple :

- dans les brevets belges 863 998 et 848 288,
- dans le brevet américain 4 108 992 ou
- 10 - par Y. HAMASHIMA et coll., Tet. Let. 4943 (1979), et
- par C.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. CHAUVETTE et coll., J. Org. Chem., 38 (17), 2994 (1973),
- J.C. SHEEHAN et coll., J. Amer. Chem. Soc. 80, 1156 (1958),
- E.H. FLYNN, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),
- 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 ^{dans} Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),
- lorsque R représente diphenylméthoxycarbonyle : par action de l'azidoformiate correspondant en milieu hydroorganique, en présence d'un bicarbonate alcalin,
 - lorsque R représente quinoly-8 oxycarbonyle :
- 30 par action du carbonate correspondant en milieu hydroorganique basique,
- lorsque R-NH- est remplacé par nitro-4 benzyldèneamino ou diméthoxy-3,4 benzyldèneamino : 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
- A₁) le symbole X représente un atome d'oxygène ou de soufre, le symbole R₇ représente un radical de formule générale (II a) dans laquelle R₁ et R₂ sont définis comme précédemment à l'exception de contenir un groupement hydroxy ou amino protégé et
- 10 le symbole R₈ représente un atome d'hydrogène, un radical phényle (éventuellement substitué par un radical acylamino), alcoylthio, alcoylamino, dialcoylamino, anilino, acylamino, benzoylamino ou thénoylamino (ces 3 derniers étant éventuellement substitués sur l'atome d'azote par un radical alcoyle ou phényle), alcoyloxy-
- 15 carbonylamino, dialcoylaminométhylèneamino ou alcoylidènehydrazo, ou bien
- B₁) le symbole X représente un atome de soufre, le symbole R₇ prend l'une des significations données précédemment pour R en B), étant entendu que les groupements amino, carboxy ou hydroxy qui
- 20 contiennent certains radicaux sont à l'état libre, et le symbole R₈ représente un atome d'hydrogène ou un radical alcoyle, alcoyloxycarbone, 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 R₈ 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 deshydratation, 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 (tétrahydrofuranne, dioxanne), 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 déshydratation. C'est le cas notamment lorsque R_3 représente un radical phényle ou phényle substitué.

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 $R-SO_2Cl$ dans lequel
20 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 dans un solvant basique [pyridine, amide (par exemple diméthylformamide, diméthylacétamide, hexaméthylphosphorotriamide)] soit dans un solvant
25 chloré (par exemple chloroforme, chlorure de méthylène), un éther (par exemple tétrahydrofuranne), 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
35 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 :

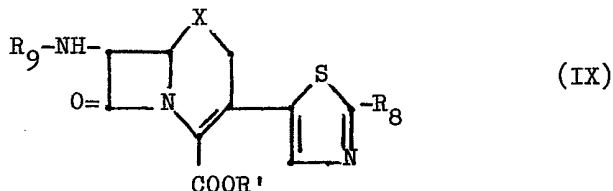
- lorsqu'il s'agit d'un radical t.butoxycarbonyl, trityl, p.méthoxybenzyloxycarbonyl ou formyle : par traitement en milieu acide. De préférence on utilise l'acide trifluoracétique en opérant à une température comprise entre 0 et 20°C, ou bien on utilise l'acide formique, phosphorique ou polyphosphorique anhydres ou aqueux à une température comprise entre 20 et 60°C, ou encore l'acide para-toluènesulfonique ou méthanesulfonique dans l'acétone ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Dans ces conditions 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 ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou p.nitrobenzyloxycarbonyl ou d'un radical de formule générale (III a₈) 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 chloracétyl ou trichloracétyl : 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 benzyloxycarbonyl : par hydrogénation catalytique ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical trifluoracétyl : par traitement en milieu basique ;

- lorsqu'il s'agit d'un radical de formule générale (III a₈): selon la méthode décrite dans le brevet belge 833 619 ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical diphénylphosphinoyle : 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 , tétrahydropyrannyle ou méthoxybenzyle : par acidolyse, par exemple par l'acide trifluoroacétique, l'acide formique aqueux ou non, ou l'acide paratoluène-sulfonique ;
- lorsqu'il s'agit des groupements alcoyloxy-carbonyle ou aryloxy-carbonyle : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 871 213.

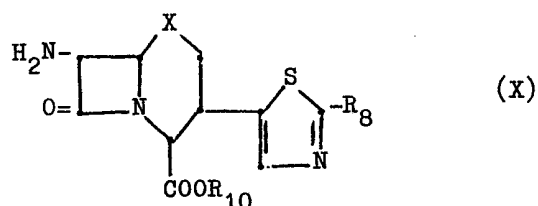
2° - On peut aussi faire agir un produit de formule générale (VIII)
 15 sur un dérivé de la céphalosporine de formule générale (I) dans laquelle R représente un radical protecteur et X, Hal et R' sont définis comme précédemment, puis éventuellement un agent de deshydratation, pour préparer un produit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



20 dans laquelle X, R₈ et R' sont définis comme précédemment et R₉ 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 R₉ ou le
 25 cas échéant on élimine simultanément les radicaux protecteurs R₉ 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 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 formule générale (X) au moyen d'un acide représenté par la



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

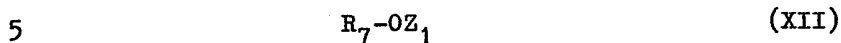
Lorsque R_7 contient un radical hydroxy, ce dernier peut être libre ou protégé par un radical protecteur tel que défini précédemment.

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.

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 quimléine, 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 :



dans laquelle, R_7 étant défini comme précédemment, Z_1 représente un radical succinimido, benzotriazolyl-1, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido, étant entendu que lorsque R_7 contient un radical amino, la fonction amine de tous ces dérivés réactifs est préalablement protégée.

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 tétrahydrofuranne ou dioxanne), un solvant chloré (par exemple chloroforme ou chlorure de méthylène), un amide (par exemple diméthylformamide ou diméthylacétamide) ou une cétone (par exemple acétone) ou dans des mélanges des solvants ci-dessus, en présence d'un accepteur d'acide tel qu'un époxyde (par exemple l'oxyde de propylène) ou tel qu'une base organique azotée comme la pyridine, la diméthylaminopyridine, la N-méthylmorpholine ou une trialkcoylamine (par exemple triéthylamine) ou en présence d'un agent de silylation tel que le bistriméthylsilylacétamide, ou bien dans un ^{milieu} hydroorganique en présence d'un agent alcalin de condensation tel que le bicarbonate de sodium, et l'on opère à une température comprise entre -40 et 40°C, puis on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

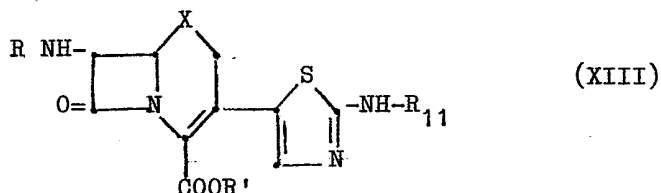
Lorsque l'on met en oeuvre un ester réactif de formule générale (XII), on opère généralement en présence d'une amine tertiaire (par exemple triéthylamine) dans un solvant organique tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 40°C, puis on remplace le ou les groupements protecteurs 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 dithio-
- 10 carbamate d'ammonium sur l'halogénure d'alcoyle convenable,
 - 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
- 25 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),
 - 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 appli-
- 30 cation 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
- 35 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, alcoyloxycarbonylamino 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_1) 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 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (*Staphylococcus aureus* Smith), à une concentration comprise entre 0,00006 et 0,03 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Streptococcus pyogenes* Dig 7 et *Streptococcus pneumoniae* TIL et surtout à des concentrations comprises entre 8 et 60 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Streptococcus faecalis* ATCC 9790.

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 sous-cutanée.

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

Les dérivés de la céphalosporine de formule générale (VII) dans laquelle les radicaux sont définis en B_1) 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 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.

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^3 de tétrahydrofurane sec on ajoute goutte à goutte, en 5 minutes, une solution de 0,2 cm^3 de brome dans 2 cm^3 de chlorure de méthylène sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à -60°C puis versé dans un mélange de 200 cm^3 d'acétate d'éthyle et 200 cm^3 d'eau glacée. La couche organique est lavée par 100 cm^3 de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium puis par 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 de solution 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 cm³ 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 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 sous la forme d'un solide beige clair (mélange des deux épimères du bromoaldéhyde).

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3420, 1790, 1725, 1505, 1455, 1390, 1370, 1245, 1225, 760, 745

10 Spectre de RMN du proton (CDCl₃, 350 MHz, δ en ppm, J en Hz)

épimère A

1,42 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3,71 et 3,55 (AB, J = 17,5, 2H, -SCH₂-);
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,
15 -CHAr₂); 7,3 à 7,5 (m, 10H, aromatiques); 9,31 (s, 1H, -CHO).

épimère B

1,42 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3,35 et 3,65 (AB, J = 17,5, 2H, -SCH₂-);
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,
20 -CHAr₂); 7,3 à 7,5 (m, 10H, aromatiques); 9,30 (s, 1H, -CHO).

Le benzhydryloxy-carbonyl-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 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7
(diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
(forme E) dans 100 cm³ de tétrahydrofurane sec à -60°C par 40 cm³
d'une solution chlorométhylénique de chlore à 10 % (poids/volume), on
30 obtient 21,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-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 chloroaldéhyde).

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3420, 1785, 1720, 1505, 1450, 1390, 1365, 755, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ 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, 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 cm³ 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 20 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 20 cm³ d'eau distillée et par 20 cm³ 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
25 des deux épimères (bromoaldéhyde) 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, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

- 3,33 et 3,51 (2 D, 1H du $-\text{S}-\text{CH}_2-$ pour les deux isomères) ;
30 3,57 à 3,77 (Mt, l'autre $-\text{H}$ 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 \simeq 4,5, $-\text{H}$ en 6) ; 5,29 et 5,38 + 5,30 et 5,39 (4D, J \simeq 12, $-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{Ar}$ des deux isomères) ; 5,88 et 5,93 (2DD, J \simeq 4,5 et 9, $-\text{H}$ en 7 des deux isomères) ; 6,09 et 6,21 (2S, CHBr des deux isomères) ; 7,2 à 7,4 (aromatiques
35 + $-\text{CONH}$ en 7 des deux isomères) ; 7,56 (D, J \simeq 7,5, H aromatiques en méta du NO_2 des deux isomères) ; 8,23 (D, J \simeq 7,5, $-\text{H}$ aromatiques en ortho du NO_2 des deux isomères) ; 9,4 et 9,44 (2S, $-\text{C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ des deux isomères).

EXEMPLE 4 -

- On traite 1,4 g de (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 (nitro-4 benzyloxycarbonyl)-2 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E) purifié, par 0,132 cm³ 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, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
- 3,39 et 3,68 + 3,57 et 3,78 (2 séries de 2D, J \simeq 18, 2H, -S-CH₂-) ;
- 4,57 (S, 2H, -O-CH₂-CO- des deux isomères) ; 5,05 et 5,11 (2D, J \simeq 5,
- 1H, -H en 6) ; 5,32 et 5,41 + 5,33 et 5,42 (2 séries de 2D, J \simeq 13, 2H, -COOCH₂-) ; 5,96 et 6,02 (2DD, J \simeq 5 et 9, 1H, -H en 7) ;
- 15 6,11 et 6,22 (2S, 1H, >CH Br) ; 6,93 (D, J \simeq 7,5, 2H, aromatiques en ortho du phénoxy) ; 7,05 (T, J \simeq 7,5, 1H, aromatiques en para du phénoxy) ; 7,33 (T, J \simeq 7,5 + D, J \simeq 9, (3H), aromatiques en méta du phénoxy + -CO-NH-) ; 7,59 et 7,60 (2D, J \simeq 7,5, 2H, aromatiques en méta du nitro) ; 8,23 (D, J \simeq 7,5, 2H, aromatiques
- 20 en ortho du nitro) ; 9,43 et 9,46 (2S, 1H, -C $\begin{smallmatrix} \text{O} \\ \parallel \\ \text{H} \end{smallmatrix}$).

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 cm³ de tétrahydro-
- 25 furanne sec, on ajoute en 10 minutes 1,72 g de brome en solution dans 7 cm³ 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 cm³ d'eau distillée. Après 10 minutes, on prélève une fraction
- aliquote de 5 cm³ du mélange réactionnel, que l'on dilue dans 10 cm³
- 30 d'acétate d'éthyle. Cette phase organique est lavée par 5 cm³ d'eau distillée, puis par 5 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de

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 cm³. Les fractions 3 et 4 contenant le mélange de épimères de benzhydryloxy-carbonyl-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
 10 mercure/) à 20°C. On obtient 0,03 g de mélange des deux bromoaldéhydes, sous la forme d'une meringue marron.

Position des pics caractéristiques du spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 6,22 et 6,41 (s, 2H, >CHBr) ; 9,27 (s, 2H, -CHO).

15 Le benzhydryloxy-carbonyl-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 benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1
 20 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 20 cm³ de diméthylformamide. On ajoute, goutte à goutte pendant 7 minutes, dans la solution maintenue sous agitation à 80°C, 1,55 cm³ de t.butoxy bis-diméthylaminométhane. L'addition terminée, le mélange est conservé sous agitation à 80°C pendant 17 minutes. La solution est diluée par 150 cm³ d'acétate d'éthyle,
 25 la phase organique est lavée par 3 fois 60 cm³ d'eau distillée et 60 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est trituré dans 150 cm³ 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 benzhydryloxy-carbonyl-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 (cm^{-1})

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ 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 benzhydryloxy-carbonyl-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 (cm^{-1})
3340, 1780, 1715, 1620, 1595, 1585, 1490, 1450, 1220, 745, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ 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 benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 diéthoxy-
phosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2
25 (isomère E) dans 12 cm³ de tétrahydrofurane sec par une solution de
0,2 cm³ de brome dans 0,8 cm³ de dichlorométhane puis on verse le
mélange réactionnel dans un mélange de 40 cm³ d'acétate d'éthyle
et 100 cm³ d'eau glacée. La couche organique est lavée par 3 fois
50 cm³ 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 benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-1
oxo-2 éthyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1
bicyclo [4.2.0] octène-2 (mélange des bromoaldéhydes diastéréoisomères)
sous la forme d'une meringue beige.

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3380, 2730, 1785, 1720, 1490, 1245, 1020, 975, 760, 740

- Spectre RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 55/45 (A/B)
- 5 1,30 à 1,40 (Mt, \simeq 6H, $-\text{CH}_3$ 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, $>\text{P}-\text{NH}-$ de A et B) ; 4 à 4,2 (Mt, \simeq 4H, $-\text{O}-\text{CH}_2-$ 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, $>\text{CH}-\text{Br}$ de A et B) ; 6,90 (s, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ de B) ; 6,97 (s, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$ de A) ; 7,25 à 7,45 (Mt, aromatiques de A et B) ; 9,30 (s, $-\text{C}=\text{O}$ de B) ; 9,32 (s, $-\text{C}=\text{O}$ de A).

- Le benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E) peut être préparé de la manière suivante :
- A une solution de 10 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 diéthoxyphosphorylamino-7 méthyl-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 dans 100 cm^3 de N,N-diméthylformamide sec à 80°C on ajoute 6 cm^3 de t.butoxy bisdiméthylaminométhane. Après
- 20 12 minutes à 80°C le mélange réactionnel est versé dans 400 cm^3 d'acétate d'éthyle et lavé 5 fois par 250 cm^3 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 benzhydryloxy-carbonyl-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 cristallisé orange. Ce produit est purifié par cristallisation dans 30 cm^3 d'acétate d'éthyle et on obtient 5,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7
- 30 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E) sous la forme d'une poudre cristalline jaune ($F = 193-194^\circ\text{C}$).

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3370, 3320, 2800, 1760, 1680, 1610, 1530, 1230, 1010, 970, 750

Spectre RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 1,35 et 1,40 (2T, $J \simeq 7$, 6H, $-\text{CH}_3$) ; 2,90 (s, 6H, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$) ;
 3,08 et 3,18 (2D, $J \simeq 15$, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 3,84 (T, $J \simeq 10$, 1H,
 5 $\text{>P}-\text{NH}-$) ; 4,15 et 4,22 (2Q, $J \simeq 7$, 4H, $-\text{OCH}_2-$) ; 4,81 (DT, $J \simeq 4,5$
 0 et 10, 1H, -H en 7) ; 5,08 (D, $J \simeq 4,5$, 1H, -H en 6) ;
 6,53 et 6,78 (2D, $J \simeq 14$, 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 diéthoxyphosphorylamino-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 cm³ 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 diéthoxyphosphorylamino-7 (diméthylamino-2
 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E)
 dans 36 cm³ de tétrahydrofurane sec. On obtient 7 g de benzhy-
 dryloxy-carbonyl-2 (chloro-1 oxo-2 éthyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7
 20 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (mélange des diastéréo-
 isomères du chloroaldéhyde) sous la forme d'une meringue orangée.

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
 3380, 2730, 1785, 1720, 1490, 1245, 1020, 975, 760, 740

Spectre RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 25 mélange de deux diastéréoisomères dans les proportions 55:45 (A et B)
 1,30 à 1,40 (Mt, $\simeq 6\text{H}$, $-\text{CH}_3$ de A et B) ; 3,23 et 3,64 + 3,51
 (2D, $J \simeq 18 + \text{AB limite}$, $J \simeq 18$, 2H, $-\text{CH}_2-\text{S}-$ de A et B) ;
 3,54 (T, $J \simeq 10$, 1H, $\text{>P}-\text{NH}-$ de A et B) ; 4,03 à 4,17 (Mt, $\simeq 4\text{H}$,
 $-\text{O}-\text{CH}_2$ de A et B) ; 4,98 et 5,05 (2D, $J \simeq 5$, 1H, -H en 6 de
 30 A et B) ; 5,17 et 5,25 (2DT, $J \simeq 10$ et 5, H en 7 de A et B) ;
 5,87 (s, $\text{>CH}-\text{Cl}$ de B) ; 5,91 (s, $\text{>CH}-\text{Cl}$ 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, $-\text{C}=\text{O}$ de B).

EXEMPLE 8 -

A une solution de 2,67 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 30 cm³ de tétra-
5 hydrofuranne refroidie à -20°C on ajoute en 25 minutes une solution de 0,89 g de N-bromosuccinimide dans 20 cm³ 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 cm³. 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 benzhydryloxy-carbonyl-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 cm³ de tétrahydrofuranne sec on ajoute en 5 minutes une suspension de 2,54 g d'iode dans 20 cm³ de chlorure de méthylène sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 2 heures en laissant progressivement remonter la température à 0°C puis traite par 0,36 cm³ d'eau distillée et agite pendant 2 heures à +5°C.
35 A 25 cm³ de ce mélange réactionnel contenant en solution le mélange des épimères du benzhydryloxy-carbonyl-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 cm³ de tétrahydrofuranne et de 2 cm³ 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 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée successivement par 100 cm³ d'eau distillée, 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium, 100 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ 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 benzhydryloxy-carbonyl-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 (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3480, 3420, 3380, 1780, 1720, 1600, 1495, 1455, 1390, 1370, 1240,
- 20 1220, 755, 740
- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
1,47 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,46 et 3,61 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ;
5,01 (d, J = 4,5, 1H, -H en 6) ; 5,27 (mf, 2H, -NH₂) ; 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(C₆H₅)₂) ; 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.butoxycarbonylamino-phénylacétamido]-7 (diméthyl-
- 30 amino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère E, dans 80 cm³ de tétrahydrofuranne sec on ajoute en 10 minutes 2,69 g de brome en solution dans 5 cm³ 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 cm³ d'eau distillée et de 3 cm³ de

- tétrahydrofuranne. Après 30 minutes à -15°C on ajoute au mélange réactionnel, constitué d'une solution du mélange des bromoaldéhydes épimères du benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 [(D) α -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 cm³ de tétrahydrofuranne et 4 cm³ d'eau. Le mélange réactionnel est agité pendant 4 heures entre 5 et 20°C puis dilué par 500 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 300 cm³ de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, 300 cm³ d'eau et
- 10 300 cm³ 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 cm³. 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 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(D) α -t.butoxycarbonyl-amino-
- 20 phénylacétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue orangée.

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
 3480, 3390, 3200, 1785, 1715, 1695, 1600, 1495, 1455, 1390, 1370,
 1220, 760, 740

- 25 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 1,43 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,36 et 3,55 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ;
 4,94 (s large, 2H, $-\text{NH}_2$) ; 4,98 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,24
 (mf, 1H, $\text{>N}-\underset{\text{O}}{\text{CH}}-\text{CO}-\text{N}<$) ; 5,67 (d, J = 6, 1H, $-\text{NH}-\underset{\text{O}}{\text{C}}-\text{O}-$) ; 5,83 (dd,
 J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,73 (mf, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 6,83 (s, 1H,
 30 $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,94 (s, 1H, -H thiazole) ; 7,10 à 7,50 (mt, 15H,
 aromatiques).

EXEMPLE 11 -

- Une solution de 14 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 (isomère E) dans 70 cm³ de tétrahydro-
- 5 furanne sec à -55°C est traitée par une solution de 1,32 cm³ de brome dans 8 cm³ 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 cm³ d'eau distillée. On maintient pendant 2 heures à -30°C et on obtient
- 10 une solution du mélange des bromoaldéhydes épimères du benzhydryl-oxycarbonyl-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 cm³ de tétrahydrofuranne et 6 cm³ d'eau distillée. Après addition du
- 15 réactif on laisse réchauffer le mélange réactionnel et on agite pendant 16 heures à 20°C, puis dilue par 350 cm³ d'acétate d'éthyle. On lave par 300 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 3 fois 200 cm³ d'eau distillée et par 200 cm³ de solution demi-saturée de chlorure de sodium, sèche sur sulfate de magnésium,
- 20 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
- 25 (1 litre) (proportions en volumes) et en recueillant des fractions de 300 cm³. 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 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 phénoxyacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo
- 30 [4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune clair.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3480, 3390, 1780, 1725, 1690, 1600, 1455, 1225, 750

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 3,43 et 3,53 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,56 (s, 2H, $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ;
 5,05 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,22 (mf, 2H, $-\text{NH}_2$) ; 5,87 (dd, J = 9
 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,84 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,92 (s, 1H,
 5 -H thiazole) ; 6,91 (d, J = 7,5, 2H, -H aromatiques en ortho du phénoxy) ;
 7,02 (t, J = 7,5, 1H, -H aromatique en para du phénoxy) ; 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
 épimères du benzhydryloxy-carbonyl-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 cm³ de tétrahydrofurane sec on ajoute en 5 minutes une solution
 15 de 1,8 g d'acétylthiourée dans 20 cm³ de tétrahydrofurane sec. Le
 mélange réactionnel est ensuite agité pendant 4 heures 30 minutes à
 25°C puis dilué par 150 cm³ d'acétate d'éthyle et 150 cm³ de solution
 saturée de bicarbonate de sodium. La couche organique est lavée par
 2 fois 100 cm³ d'eau distillée puis par 100 cm³ de solution saturée
 20 de chlorure de sodium et séchée. Après évaporation du solvant sous
 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 cm³ de mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 70-30
 25 (en volumes) puis par 2000 cm³ de mélange de cyclohexane et d'acétate
 d'éthyle 30-70 (en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³.
 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
 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1
 30 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune.

Rf = 0,45 ; chromatoplaque de gel de silice, éluant :
 cyclohexane-acétate d'éthyle 25-75 (en volumes)

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (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 , δ 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, H₄ 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 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sont dissous dans 190 cm³ d'acétonitrile à 35°C et traités par 2,9 g d'acide p.toluènesulfonique (monohydrate) en solution dans 20 cm³ 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 200 cm³ de chlorure de méthylène et 200 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium. La couche aqueuse est extraite par 100 cm³ de chlorure de méthylène et les solutions organiques rassemblées sont lavées par 200 cm³ d'eau puis séchées et concentrées sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est séché sous 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 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 brut sous la forme d'une poudre beige.

Spectre infra-rouge ($CHBr_3$), bandes caractéristiques (cm^{-1})

3440, 3400, 3340, 3260, 3160, 1780, 1720, 1695, 1670, 1560, 1515, 1495, 1450, 1370, 1220, 760

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $CDCl_3$, δ 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) ; 6,92 (s, 1H, $-COO-CH(C_6H_5)_2$) ; 7,03 (s, 1H, $-H$ thiazole) ; 7,05 à 7,50 (mt, aromatiques) ; 11,45 (mf, 1H, $-NH-CO-$).

- A une solution de 2,27 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 27,5 cm³ de tétrahydrofurane sec à 2°C on ajoute en 5 minutes une solution de 0,55 cm³ de chlorure de (thiényl-2) acétyle dans 5 cm³ de tétrahydrofurane sec puis, après 30 minutes, une solution de 0,63 cm³ de triéthylamine dans 5 cm³ 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 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium. La couche organique est lavée par 100 cm³ d'eau puis 100 cm³ 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 (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^{en}recueillant des fractions de 50 cm³. 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-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⁻¹)
3280, 3200, 2500, 1785, 1770, 1725, 1695, 1670, 1650, 1550, 1530, 1495, 1450, 1220, 690

- 25 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
2,09 (s, 3H, CH₃CO-) ; 3,47 (AB limite, 2H, -SCH₂-) ; 3,84 (s, 2H, ArCH₂CO-) ; 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, -OCHAr₂) ; 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-C₇).

- 30 Une solution de 0,85 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 20 cm³ d'acide formique est agitée pendant 30 minutes à 50°C puis concentrée à sec sous pression réduite (10 mm de mercure ; 1,3 kPa). Le résidu est repris dans 50 cm³

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 cm³ d'éthanol ; on agite pendant 10 minutes à 50°C puis essore le solide, qui est lavé par 3 fois 15 cm³ d'éthanol et 3 fois 10 cm³ d'éther éthylique. Après séchage, on obtient 0,53 g 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⁻¹)

10 3260, 3200, 3100 à 2200, 1780, 1685, 1650, 1545, 1370, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

2,15 (s, 3H, -CO-CH₃) ; 3,74 et 3,80 (2d, J = 14, 2H, -CO-CH₂-) ; 3,76 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, -CH₂-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 thiazole) ; 9,16 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 13,13 (s large, 1H, -NH-CO-CH₃).

EXEMPLE DE REFERENCE 2 -

On acyle 3,4 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-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 cm³ de tétrahydrofurane sec en présence de 1,4 cm³ de triéthylamine en opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référence 1. Le produit brut est chromatographié sur une colonne (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 cm³. Les fractions 11 à 20 sont 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 cm³ d'acétonitrile. On obtient 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 sous la forme de cristaux blancs.

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

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

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

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

rence 1

En opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référé-
 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 (cm^{-1})

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

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

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

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 benzhydryloxycarbonyl-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
 épimères du bromoaldéhyde) et de 1,5 g de thiobenzamide dans 60 cm³
 30 de tétrahydrofurane sec puis on ajoute au mélange réactionnel refroidi
 à 2°C 0,85 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle puis en 5 minutes
 5,6 cm³ de triéthylamine. Après 2 heures d'agitation à 2°C le mélange
 réactionnel est versé dans un mélange de 100 cm³ d'acétate d'éthyle et
 de 50 cm³ d'acide chlorhydrique 1N. La phase organique est lavée

par 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 100 cm³ 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 cm³. 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 benzhydryloxy-carbonyl-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.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3420, 1790, 1720, 1595, 1495, 1450, 1500, 1420, 1340, 1370, 1235,
 15 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 1,48 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,62 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, -CH₂-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(C₆H₅)₂) ;
 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).

On traite 5,7 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 oxo-8 (phényl-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 par 57 cm³ 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 cm³ 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 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le solide est essoré, lavé par 3 fois 50 cm³ d'oxyde
 30 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 (cm^{-1})
3300 à 2000, 1785, 1615, 1400, 760, 690

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ 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 cm3 d'eau distillée et 24 cm3 d'acétone contenant 2 g de bicarbonate
de sodium est refroidie à -10°C puis traitée par une solution de
0,86 cm3 de chlorure de (thiényl-2) acétyle dans 10 cm3 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 cm3 d'acétate d'éthyle et 100 cm3 de solution saturée
de bicarbonate de sodium. La couche aqueuse est extraite par 100 cm3
d'acétate d'éthyle puis traitée par 1 g de noir décolorant et 5 g
d'adjuvant de filtration (poudre de diatomées) et filtrée sur adjuvant
20 de filtration en rinçant par 2 fois 50 cm3 d'eau distillée. Les filtrats
réunis sont acidifiés à $\text{pH} = 2$ par de l'acide chlorhydrique 4N. Le
précipité est essoré, lavé par 50 cm3 d'acétate d'éthyle puis trituré
avec 100 cm3 d'oxyde d'isopropyle et séché. On obtient 0,8 g de
carboxy-2 oxo-8 (phényl-2 thiazolyl-5)-3 (thiényl-2 acétamido)-7
25 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 (cm^{-1})
3290, 2700-2200, 1780, 1730, 1690, 1530, 1450, 690

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
30 3,74 et 3,82 (2d, J = 14, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N} \angle$) ; 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, $=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ 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 cm³ d'eau. Après lavage par 25 cm³ d'acétate d'éthyle la phase aqueuse est filtrée 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⁻¹)
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, -SCH₂-) ; 3,77 (s, 2H, CH₂CO) ; 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, H₃ et H₄ du thiényl) ; 7,36 (dd, J = 1 et 5, 1H, H₅ du thiényl) ; 7,4 à 7,5 (mt, 3H, H₃, H₄ et H₅ du phényle) ; 7,85 (d, J = 7,5, 2H, H₂ et H₆ 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 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 des bromoaldéhydes épimères) et de 0,3 g de thioformamide dans 23 cm³ 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 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 100 cm³ 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 cm³. 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 cm³ d'oxyde d'isopropyle.

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

- 5 [4.2.Q] octène-2 sous la forme d'un solide de couleur crème.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3420, 1790, 1725, 1505, 1500, 1455, 1390, 1370, 870, 760, 740

- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
1,49 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,56 et 3,74 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ;
10 5,09 (d, J = 4,5, 1H, -H en 6) ; 5,32 (d, J = 9, 1H, -CO-NH-) ;
5,72 (dd, J = 9 et 4,5, 1H, -H en 7) ; 6,91 (s, 1H, -COOCH(C₆H₅)₂) ;
7 à 7,4 (mt, 10H, aromatiques) ; 7,58 (s, 1H, H, du thiazole) ;
8,58 (s, 1H, H₂ du thiazole).
de référence 1

En opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple/

- 15 mais à partir de 3,85 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 oxo-8(thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.Q] octène-2, on prépare le dérivé amino-7 par action de 3,8 cm³ d'acide méthane-sulfonique dans 38 cm³ d'acétonitrile puis on acyle l'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo
20 [4.2.Q] octène-2 brut obtenu par 0,86 cm³ de chlorure de (thiényl-2) acétyle dans 65 cm³ de tétrahydrofurane sec en présence de 0,98 cm³ 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 cm³ chacune) contenant le produit pur, on obtient 2,67 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.Q] octène-2 sous la forme d'une meringue de couleur crème.

- 30 Spectre infra-rouge (CHCl₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3400, 1790, 1730, 1690, 1505, 695

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
3,51 et 3,71 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 3,88 (s, 2H, -CH₂CO-N<) ;
5,09 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,94 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ;

6,43 (d, $J = 9$, 1H, -CO-NH-) ; 6,90 (, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,98 à 7,05 (mt, H₃ et H₄ du thiophène) ; 7,05 à 7,45 (mt, 11H, aromatiques et H₅ du thiophène) ; 7,55 (s, 1H, H₄ du thiazole) ; 8,59 (s, 1H, H₂ du thiazole).

- 5 En opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référence 1 mais à partir de 2,55 g de benzhydryloxy-carbonyl-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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)

- 3,80 et 3,87 (2 AB limite, 4H, -CH₂-CO-N< et -CH₂-S-) ; 5,20 (d,
15 $J = 4,5$, 1H, -H en 6) ; 5,76 (dd, $J = 9$ et 4,5, 1H, -H en 7) ;
6,90 à 7 (mt, 2H, H₃ et H₄ du thiophène) ; 7,35 (dd, $J = 5$ et 1, 1H,
H en 5 du thiophène) ; 7,91 (s, 1H, H₄ 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 benzhydryloxy-carbonyl-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 cm³
25 d'acide trifluoroacétique. On obtient 4 g de trifluoroacétate d'ami-
no-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 (cm⁻¹)

3300-2200, 1785, 1680, 1620, 1205, 1180, 1140, 800, 725

- 30 Dans une suspension refroidie à -10°C de 2,53 g de (D)N-t.butoxy-carbonyl (hydroxy-4 phényle) glycine et de 1,33 cm³ de triéthylamine dans 40 cm³ de tétrahydrofurane on ajoute 1,3 cm³ 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'ami-7 carboxy-2 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 et de 4 cm³ de triéthylamine dans un mélange de 20 cm³ de tétrahydrofurane et 20 cm³ 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 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium et lave la phase aqueuse par 100 cm³ 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 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 100 cm³ d'eau distillée et par 100 cm³ 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

10 1,2 g de [(D)α-t.butoxycarbonylamino (hydroxy-4 phényl) 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)]

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

On redissout le produit brut dans 25 cm³ d'acétonitrile pour l'estérifier par 0,4 g de diphényldiazométhane pendant 1 heure à 20°C ;

20 après concentration à 10 cm³ sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C on reprend dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle et lave par 50 cm³ d'acide chlorhydrique 4N puis par 50 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium et 2 fois par 50 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium on concentre

25 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 cm³. Les fractions 11 à

30 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)α-t.butoxycarbonylamino (hydroxy-4 phényl) 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 (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3560, 3400, 3330, 1785, 1720, 1690, 1610, 1595, 1490, 1450, 1390, 1365,
1220, 755

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ 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, -H en 6) ; 5,13 (mf, 1H, $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{N} \end{smallmatrix} \text{<}$) ; 5,60 (mf, 1H,
 $-\text{NH}-\text{COO}-$) ; 5,87 (dd, J = 5 et 9 et mf, 2H, $-\text{H}$ en 7 et -OH) ; 6,62
(d, J = 9, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 6,77 (d, J = 8, 2H, -H aromatiques en ortho
du -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
[(D) α -t.butoxycarbonylamino (hydroxy-4 phényl) acétamido]-7
oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2
par 5 cm^3 d'acide trifluoroacétique ; on obtient 0,082 g de
trifluoroacétate de [(D) α -amino (hydroxy-4 phényl) 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 (cm^{-1})
3300-2200, 1775, 1675, 1610, 1515, 1200, 1135, 840, 800, 720

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
3,73 et 3,82 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-\text{S}-$) ; 4,90 (s, 1H, $\text{Ar}-\text{CH}-\text{CON} \begin{smallmatrix} \text{N} \end{smallmatrix} \text{<}$) ;
5,15 (s, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,84 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ;
6,80 (s, J = 8, 2H, -H aromatiques en ortho du -OH) ; 7,30 (d, J = 8,
2H, -H aromatiques en méta du -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, -OH) ; 13,25 (mf très étalé, -COOH).

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

on obtient 1,6 g de $[L(D)\alpha\text{-amino(hydroxy-4 phényl) acétamido}]-7$ 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 (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 benzhydryloxy-carbonyl-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^3 de tétrahydrofurane et de 40 cm^3 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^3 d'acétate d'éthyle et 500 cm^3 de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium. La couche organique est lavée par 250 cm^3 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 recueille des fractions de 100 cm^3 , réunit les fractions 20 et 21 et/ ^{concentre} à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est trituré avec 30 cm^3 d'oxyde d'isopropyle. On obtient 2,7 g d'(anilino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-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 (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm^{-1})
 3420, 1785, 1720, 1600, 1540, 1500, 1495, 1455, 1390, 1370, 750

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ 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, -H en 6) ; 5,41 (d, J = 9, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ;
 5,66 (dd, J = 4,5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,95 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ;
 7,05 (s, 1H, -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 cm³ d'acide méthanesulfonique dans 23 cm³ d'acétonitrile de référence 1 selon le mode opératoire décrit dans l'exemple/. On obtient 1,85 g
- 5 d' amino-7 (anilino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 brut que l'on acyle par 0,445 cm³ de chlorure de (thiényl-2) acétyle dans 25 cm³ de tétrahydrofurane en présence de 0,505 cm³ de triéthylamine en opérant selon le mode opératoire décrit dans l'exemple de référence 1. Le produit brut obtenu est chroma-
- 10 tographié 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 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 cm³. 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 benzhydryloxycarbonyl-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⁻¹)
3380, 1785, 1720, 1675, 1600, 1530, 1500, 1455, 750, 700, 620, 605
- 20 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
3,51 (AB limite, 2H, -S-CH₂-) ; 3,84 (s, 2H, -CH₂-CO-N<) ; 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(C₆H₅)₂) ; 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 cm³ 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⁻¹)
3400, 3280, 3150-2000, 1770, 1665, 1625, 1605, 1530, 1500, 1455, 1400, 750, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 3,79 (AB limite, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}<$) ; 3,76 et 3,87 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 5,16 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,68 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,85 à 7 (mt, 2H, $=\text{CH}-\text{CH}=\text{}$ du thiophène) ; 7,20 à 7,4
 5 (mt, 5H, -H aromatiques en méta et para de l'anilino, $=\text{CH}-\text{S}-$ du thiophène et -H du thiazole) ; 7,58 (d, J = 7,5, 2H, -H aromatiques en ortho de l'anilino) ; 9,15 (d, J = 9, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 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°C , on ajoute en 10 minutes une solution de 1,23 g de thiourée dans un mélange de 8 cm³ de tétrahydrofuranne et 1,6 cm³ d'eau, puis on laisse remonter
 15 la température à 20°C en agitant pendant 30 minutes. Le mélange est alors transféré dans une ampoule à décanter contenant 300 cm³ d'acétate d'éthyle, lavé par 250 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, 250 cm³ d'eau et 250 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est alors séchée sur sulfate de sodium
 20 anhydre ; on filtre et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°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 cm³. Les fractions 12 à 21 contenant
 25 le produit sont réunies et l'éluant est évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C . On obtient 0,65 g d'(amino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue marron clair.

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

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
 3,12 (d, J = 10, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 3,85 (d, J = 3,5, 1H, -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, -H en 7) ; 4,88(mf, 2H, $-\text{NH}_2$) ; 6,91 (s, $\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$, -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 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 10 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute en 3 minutes une solution de 0,11 g de chlorure d'acétyle dans 2 cm³ de tétrahydrofurane sec, puis une solution de 0,18 cm³ de triéthylamine dans 2 cm³ 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 cm³ d'acétate d'éthyle et lavé par 50 cm³ d'eau distillée, 50 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium et 50 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium anhydre ; on filtre, lave l'insoluble par 10 cm³ 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 ^{de silice} (0,04-0,06 mm) (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 cm³. 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 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue marron clair.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹) 3340, 1790, 1725, 1700, 1540, 1210

- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 25 2,16 (s, 3H, >N-CO-CH₃) ; 3,14 (d, J = 10, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ; 3,89 (d, J = 3,5, 1H, -H en 6) ; 4,05 et 4,48 (d, J = 18, 2H, -CH₂-O-) ; 4,43 (dd, J = 10 et 3,5, 1H, -H en 7) ; 6,86 (s, 1H, -COOCH(C₆H₅)₂) ; 7,10 (s, 1H, -H du thiazole) ; 7,10 à 7,65 (mt, aromatiques) ; 10,93 (mf, 1H, -NH-CO-CH₃).

- 30 On porte au reflux pendant 3 heures une solution de 0,54 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-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 cm³ d'acétone. Le mélange réactionnel est dilué par 10 cm³ d'acétate d'éthyle.

- Le mélange réactionnel est dilué par 10 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, puis 10 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium anhydre. On filtre, lave l'insoluble par 2/5^{fois} cm³ 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 [Rf = 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 cm³ de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte pendant 2 minutes 0,117 g de chlorure de thiényl-2 acétyle en solution dans 1 cm³ 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 cm³ 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 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, 25 cm³ d'eau distillée et 25 cm³ 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 cm³ 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 cm³), 40-60 (200 cm³) , 30-70 (200 cm³) et en recueillant des fractions de 15 cm³. Les fractions 40 à 49 sont réunies et le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient
- 30 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 sous la forme d'une poudre marron.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 2,10 (s, 3H, >N-CO-CH₃) ; 3,90 (AB limite, -CH₂-CO-N<) ; 3,80 et
 4,20 (mt, -CH₂-O-) ; 5,04 (d, J = 3,5, 1H, -H en 6) ; 5,94 (dd,

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

- 5 Une solution de $0,1$ g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2) acétamido-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 5 cm^3 d'acide formique est chauffée à 50°C avec agitation pendant 30 minutes. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 50°C et le résidu est dissous dans 5 cm^3 d'éthanol. La suspension obtenue est agitée à 50°C pendant 5 minutes et le solvant évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 50°C ; cette opération est répétée 1 fois et le résidu ainsi obtenu est repris dans 2 cm^3 d'éthanol. Le solide en suspension donne, après filtration, 12 mg d'(acétylamino-2 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 (cm^{-1})
 $3280, 3100, 2220, 1790, 1690, 1655, 1540, 1515, 700$

- 20 Spectre de RMN du proton (350 MHz , $\text{DMSO } d_6$, δ en ppm, J en Hz)
 $2,14$ (s, 3H, $>\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_3$) ; $3,76$ (s, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}<$) ; $4,53$ 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, $=\text{CH}-\text{CH}=$ du thiophène) ; $7,35$ (dd, $=\text{CH}-\text{S}-$ du thiophène) ; $7,61$ (s, 1H, $-\text{H}$ du thiazole) ; $8,97$ (d, $J = 9,5$, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

25 EXEMPLE DE REFERENCE 8 -

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

- 30 A une solution refroidie à 0°C de 10 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 dans 150 cm^3 de tétrahydrofurane sec on ajoute goutte à goutte, en 5 minutes, une solution de $1,51 \text{ cm}^3$ de chlorure d'acétyle dans 10 cm^3 de tétrahydrofurane sec puis une solution de $2,8 \text{ cm}^3$ de triéthylamine dans 5 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 cm³ de chlorure d'acétylène dans 10 cm³ de tétrahydrofurane. Après 1 heure 50 à 5°C le mélange réactionnel est filtré, le filtrat concentré à 50 cm³ et dilué par 250 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 100 cm³ de solution saturée
- 5 de bicarbonate de sodium, 100 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ 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 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 brut sous la forme d'une meringue brune.
- 10 Par cristallisation dans 25 cm³ d'acétonitrile on obtient 5,9 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-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
- 15 référence 1.

- Une solution de 6,06 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 100 cm³ d'acétonitrile est agitée avec
- 20 6 cm³ d'acide méthanesulfonique pendant 30 minutes à 20°C puis diluée par 200 cm³ d'acétate d'éthyle et agitée avec 300 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium. La couche aqueuse est extraite par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et les solutions organiques jointes sont lavées par 2 fois 250 cm³ de solution demi-saturée de chlorure de sodium puis séchées sur sulfate de magnésium et concentrées à sec
- 25 sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. On obtient 4,9 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3^{amino-7} benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue jaune. Ce produit est redissous dans 75 cm³ de tétrahydrofurane sec. La solution refroidie vers 0°C est traitée successivement par 1,54 g de chlorure
- 30 de phénylacétylène et par 1,4 cm³ de triéthylamine puis agitée pendant 1 heure entre 0 et 4°C. Le mélange réactionnel est dilué par 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium. La couche organique est décantée, lavée par 100 cm³ d'eau

puis par 100 cm³ 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 cm³ de chlorure de méthylène. Le précipité est essoré puis repris par 80 cm³ d'acétonitrile bouillant. Après refroidissement le précipité est essoré, lavé par 10 cm³ d'acétonitrile 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 benzhydryloxy-carbonyl-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⁻¹)
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, CDCl₃-DMSO d₆, δ en ppm,
J en Hz)

- 15 2,25 (s, 3H, >N-CO-CH₃) ; 3,57 et 3,68 (2d, J = 14, 2H, -CH₂CO N<) ;
3,63 et 3,75 (2d, J = 18, 2H, -CH₂-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(C₆H₅)₂) ; 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-CH₃).

- De façon similaire à l'exemple de référence 1 on traite 2,65 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-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 cm³ d'eau, 10 cm³ d'éthanol et 10 cm³ d'éther éthylique et séché. On obtient ainsi 1,55 g d'(acétamido-2 thiazolyl-5)-3 carboxy-2 oxo-8 phénylacétamido-7 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide blanc.
- 30

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

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 2,18 (s, 3H, $>N-CO-CH_3$) ; 3,53 et 3,63 (2d, J = 14, 2H, $-CH_2-CO-N<$) ;
 3,78 et 3,93 (2d, J = 18, 2H, $-CH_2-S-$) ; 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, $-NH-CO-CH_3$) ; 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 cm³ de chlorure de benzoyle dans 55 cm³ de tétrahydro-
 furanne sec en présence de 1,23 cm³ de triéthylamine selon le mode opéra-
 toire de l'exemple de référence 8, on obtient 1,8 g de (benzamido-2
 15 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8
 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme de cristaux de
 couleur crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3420, 3240, 1790, 1730, 1705, 1675, 1600, 1580, 1545, 1510, 1500,
 20 1455, 1370, 1160, 760, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 1,45 (s, 9H, $-C(CH_3)_3$) ; 3,83 et 3,97 (2d, J = 18, 2H, $-CH_2-S-$) ;
 5,24 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,67 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ;
 6,91 (s, 1H, $-COO-CH(C_6H_5)_2$) ; 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, $-NH-CO-C_6H_5$).

Une solution de 2,9 g de (benzamido-2 thiazolyl-5)-3
 30 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1
 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 29 cm³ d'acétonitrile est traitée par
 2,9 cm³ 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
 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
 35 brut sous la forme d'une meringue jaune.

Rf = 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 cm³ de tétrahydrofurane sec
5 et acylé par 0,53 cm³ de chlorure de(thiényl-2)acétyle en présence de
0,6 cm³ 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 cm³. 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 benzhydryloxy-carbonyl-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 (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3400, 3300-2500, 1785, 1725, 1675, 1600, 1580, 1535, 1505, 1490, 1450,
755, 740

- 20 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
3,74 et 3,81 (2d, J = 14, 2H, -CH₂-CO-N<) ; 3,81 et 3,95 (2d, J = 18,
2H, -CH₂-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(C₆H₅)₂) ; 6,90 à 7 (mt, 2H, =CH-CH=
du thiophène) ; 7 à 7,4 (mt, 10H, aromatiques) ; 7,35 (dd, J = 4 et 1,
25 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-C₆H₅).

- 30 Une solution de 1,5 g de (benzamido-2 thiazolyl-5)-3
benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (thiényl-2 acétamido)-7 thia-5 aza-1
bicyclo[4.2.0] octène-2 dans un mélange de 43 cm³ d'acide formique et
8 cm³ d'eau distillée est chauffée pendant 30 minutes à 60°C puis diluée
par 35 cm³ d'eau distillée. Le précipité est essoré, lavé par 2 fois
35 10 cm³ d'acide formique à 50 % (en volumes) puis par 3 fois 75 cm³

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 (cm^{-1})

5 3400, 3260, 3100-2100, 1785, 1665, 1605, 1585, 1550, 1495, 1450, 705

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

3,73 et 3,82 (2d, J = 14, 2H, $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{N}<$) ; 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, $=\text{CH}-\text{CH}=$ du thiophène) ; 7,35 (dd, J = 4 et 10 1, 1H, $=\text{CH}-\text{S}-$ 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, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 11,60 (mf, 1H, $-\text{COOH}$) ; 12,45 (mf, 1H, $-\text{NH}-\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_5$).

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 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(D) α -t.butoxycarbonylamino
20 phénylacétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 dans 140 cm³ de tétrahydrofurane sec on ajoute en 5 minutes une solution de 1,22 cm³ de chlorure d'acétyl dans 10 cm³ de tétrahydrofurane sec puis après 5 minutes une solution de 2,15 cm³ de triéthylamine dans 5 cm³ de tétrahydrofurane. Le mélange réactionnel
25 est agité 4 heures vers 5°C puis filtré, concentré partiellement, puis versé dans un mélange de 200 cm³ d'acétate d'éthyle et 200 cm³ de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium ; la phase organique est lavée 2 fois par 100 cm³ d'eau et par 100 cm³ 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 cm³ d'acétonitrile pour obtenir 2,6 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(D) α -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 (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3400, 3260, 3160, 1780, 1715, 1690, 1560, 1500, 1490, 1450, 1390,
 1370, 760, 740

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 5 1,4 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 2,13 (s, 3H, -CO-CH₃) ; 3,67 et 3,81 (2d,
 J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 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-}_{SO} en partie échangée) ;
 5,83 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,82 (s, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ;
 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-CH₃).

2,25 g d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxycarbonyl-2
 [(D) α-t.butoxycarbonylamino-phénylacétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo
 [4.2.0] octène-2 sont dissous dans 20 cm³ 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 cm³ 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 cm³ d'éther éthylique puis essoré, lavé par 3 fois 30 cm³ d'éther
 20 éthylique puis séché. On obtient 1,45 g de trifluoroacétate
 d'(acétylamino-2 thiazolyl-5)-3 [(D) α-aminophénylacétamido]-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⁻¹)
 25 3180, 3100, 2150, 1775, 1680, 1455, 1200, 800, 720, 700

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 2,13 (s, 3H, -CO-CH₃) ; 3,66 et 3,78 (2d, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ;
 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-CH₃).

On redissout 1,2 g de ce trifluoroacétate dans 100 cm³ d'eau
 et la solution est lavée par 3 fois 20 cm³ d'acétate d'éthyle puis
 décantée, traitée par 0,5 g de noir décolorant, filtrée et agitée avec
 35 20 cm³ de résine Amberlite IR 45 (OH⁻) (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) α -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 (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 benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 diéthoxy-phosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2
- 15 (mélange des bromoaldéhydes isomères) par 0,31 g de thioformamide dans 20 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
- 20 de 20 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 benzhydryloxy-carbonyl-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 (CHBr_3) bandes caractéristiques (cm^{-1})
3390, 1790, 1730, 1240, 1020, 975, 760, 740
- Spectre de RMN du proton (350 MHz, CdCl_2 , δ 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, $-\text{CH}-\text{NH}-$) ; 4,10 à 4,25 (Mt, 4H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$) ; 5,06 (D, J = 5, 1H, $-\text{H}$ en 6) ; 5,22 (DT, J = 5 et 11, 1H, $-\text{H}$ 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).
- 30

Un mélange de 1,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 diéthoxy-phosphorylamino-7 oxo-8 (thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 et de 5 cm³ d'acide phosphorique à 85 % (poids) est agité pendant 16 heures à 20°C puis dilué avec 30 cm³ d'eau distillée à 0°C et filtré. Le solide est lavé par 3 fois 3 cm³ 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 cm³ d'acétone. Après refroidissement à 0°C on ajoute une solution de 1,2 cm³ de chlorure de thiényl-2 acétyle dans 10 cm³ d'acétone puis agite le mélange réactionnel pendant 3 heures à 0°C, puis 16 heures à 20°C. On dilue par 200 cm³ d'eau distillée et 150 cm³ d'acétate d'éthyle et décante la phase aqueuse, qui est lavée par 3 fois 40 cm³ d'acétate d'éthyle puis refroidie à 0°C et acidifiée à pH = 2 en présence de 100 cm³ d'acétate d'éthyle par addition d'acide chlorhydrique 10N. La phase aqueuse est extraite par 2 fois 50 cm³ d'acétate d'éthyle. Les solutions organiques rassemblées sont lavées par 3 fois 50 cm³ 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 cm³ 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 à celles du produit obtenu dans l'exemple de référence 4.

EXEMPLE DE REFERENCE 12 -

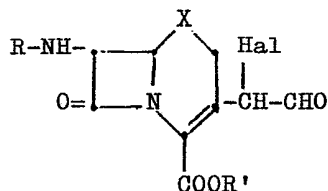
25 Le produit de l'exemple 7 peut être utilisé de la manière suivante :

Selon le mode opératoire de l'exemple de référence 5 on traite 1,16 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (chloro-1 oxo-2 éthyl)-3 diéthoxyphosphorylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0.] octène-2 (mélange des chloroaldéhydes diastéréoisomères) par 0,15 g de thioformamide dans 10 cm³ de tétrahydrofuranne 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 cm³. 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 (thiazolyl-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.

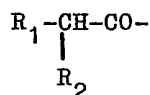
R E V E N D I C A T I O N S

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 :

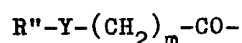


- 10 [dans laquelle R₁ est un radical hétérocyclyle tel que thiényle, furyle ou dithiol-1,3 one-2 yle-4, ou un radical phényle, p.hydroxy-phényle libre ou protégé ou phénoxy et R₂ est un atome d'hydrogène, ou R₁ est un radical phényle ou p.hydroxyphényle libre ou protégé et R₂ est un radical amino protégé] 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 :



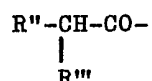
- [dans laquelle R'' est choisi parmi les radicaux alcoyle contenant
 20 1 à 7 atomes de carbone, cycloalcoyle, aryle, aralcoyle, hétéro-aryle ou hétéroaralcoyle, qui peuvent être substitués par un ou plusieurs atomes d'halogènes ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, alcoylthio, haloalcoyle, azido, cyano, 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.

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, caractérisé en ce que R est un radical protecteur d'amino, choisi
20 parmi

1) benzhydryle ou trityle,

2) un radical acyle de formule générale :



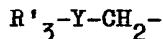
25 dans laquelle R₃ représente

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,

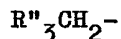
b) un radical phényle (pouvant être jusqu'à 3 fois substitué par des atomes d'halogène ou des radicaux hydroxy, nitro, cyano,

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

c) un radical de formule générale :



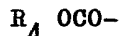
dans laquelle R'_3 est un radical phényle (pouvant être substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle, alcoyloxy ou hydroxy)
 5 et Y est un atome d'oxygène ou de soufre,



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

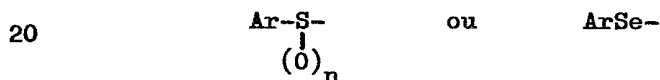
3) un radical amino-5 adipoyle dont les fonctions amine et acide sont
 10 protégées par des radicaux protecteurs tels que définis précédemment,

4) un radical de formule générale :



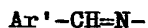
dans laquelle R_4 est un radical alcoyle ramifié non substitué, un radical alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants
 15 [choisis parmi des atomes d'halogène ou des radicaux cyano, trialcoylsilyle, phényle ou phényle substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, nitro ou phényle)] ou un radical quinolye,

5) un radical de formule générale :



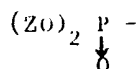
dans lesquelles le reste Ar est un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle ou nitro et n est égal à 0 ou 1,

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



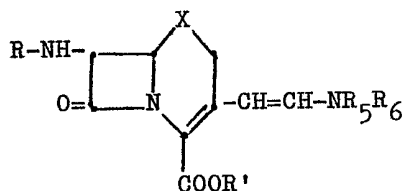
dans laquelle Ar' est un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyle, alcoyloxy, hydroxy ou nitro.

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



dans laquelle Z est alcoyle, trichloro-2,2,2 éthyle, phényle ou
5 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 :



[dans laquelle R, R' et X sont définis comme dans la revendication 1, et
R₅ et R₆ identiques ou différents représentent des radicaux
15 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 chaînons 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.