



Le Ministre des Affaires Economiques,

*Vu la loi du 24 mai 1854 sur les brevets d'invention ;*

*Vu la Convention d'Union pour la Protection de la Propriété Industrielle ;*

*Vu le procès-verbal dressé le 5 octobre 1979 à 10 h. 00*

*au Service de la Propriété Industrielle ;*

## ARRÊTE :

**Article 1.** — *Il est délivré à la Sté dite : ELLI LILLY AND COMPANY*  
307, East McCarty Street, Indianapolis, Indiana 46206  
(Etats-Unis d'Amérique)  
repr. par Langner Parry -c/o M. Frank Seifer, 77 Frans De  
Ceusterlei, Schoten 2120

*un brevet d'invention pour : Procédé de préparation de 2-chlorosulfinyla-*  
*zétidiones*  
(Inv. Ta-Sen Chou)

qu'elle déclare avoir fait l'objet de demandes de brevet  
déposées aux Etats-Unis d'Amérique le 13 novembre 1978,  
n° 960.347 et le 18 juin 1979, n° 049.266 au nom de Ta-Sen Chou  
dont elle est l'ayant cause.

**Article 2.** — *Ce brevet lui est délivré sans examen préalable, à ses risques et*  
*périls, sans garantie soit de la réalité, de la nouveauté ou du mérite de l'invention, soit*  
*de l'exactitude de la description, et sans préjudice du droit des tiers.*

*Au présent arrêté demeure joint un des doubles de la spécification de l'invention*  
*(mémoire descriptif et éventuellement dessins) signés par l'intéressé et déposés à l'appui*  
*de sa demande de brevet.*

Bruxelles, le 8 avril 1980.

PAR DÉLÉGATION SPÉCIALE:

L. SALPÊTEUR  
Directeur

BREVET D'INVENTION

07011

Procédé de préparation de 2-chlorosulfinylazétidinones.

---

Société dite : ELI LILLY AND COMPANY

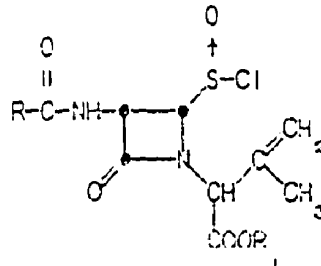
---

Priorité Conventionnelle des demandes de brevets n° 960.347  
et 049.265 déposées aux Etats-Unis d'Amérique les  
13 novembre 1978 et 18 juin 1979 par Ta-Sen Chou.

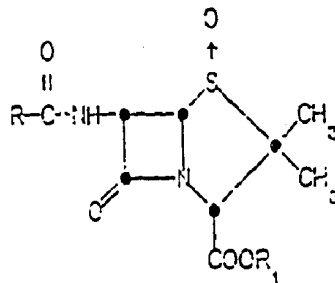
---

Cette invention concerne un procédé amélioré de préparation de 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones à partir d'esters de pénicilline-sulfoxydes.

Selon la présente invention, il est fourni un procédé de préparation d'une 2-chlorosulfinylazétidin-4-one de formule



dans laquelle R est le reste d'un acide carboxylique et R<sub>1</sub> est un groupement protecteur du groupement acide carboxylique, qui consiste à faire réagir, dans un solvant organique inerte, dans des conditions essentiellement anhydres, un ester de pénicilline-sulfoxyde de formule

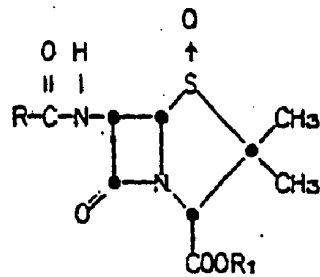


dans laquelle R et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment, avec un agent d'halogénéation N-chloré, caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en présence d'un polymère de polyvinylpyridine réticulé, ledit polymère ayant une réticulation d'environ 1 % à environ 10 %.

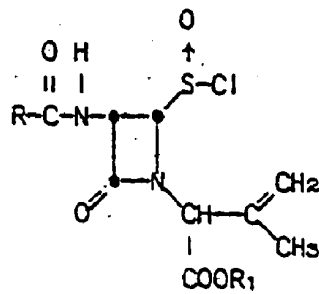
Le procédé de l'invention comprend l'utilisation d'un polymère de polyvinylpyridine réticulé insoluble dans les solvants organiques et faiblement basique pour obtenir une 2-chlorosulfinylazétidin-4-one. Le copolymère de vinylpyridine effectue l'élimination rapide de l'acide chlorhydrique dans le milieu réactionnel hétérogène et empêche ainsi la formation de produits secondaires. En outre, le polymère réticulé de vinyl-

pyridine auquel est lié un acide est facilement éliminé du milieu réactionnel par filtration ou par d'autres moyens appropriés.

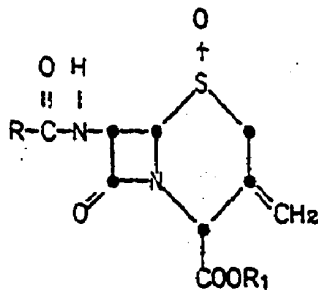
Les 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones sont des  
5 intermédiaires utiles dans le procédé décrit dans le brevet  
des E.U.A. N° 4.052.387 pour la préparation des sulfoxydes  
d'ester d'acide 3-exométhylènecepham-4-carboxylique. Le  
procédé amélioré de cette invention et la cyclisation des 2-  
chlorosulfinylazétidinones peuvent être illustrés par le schéma  
10 réactionnel suivant.



Agent d'halogénéation N-chloré  
Polymère de vinyldiridine  
réliculé



$\text{SnCl}_4$



Dans le schéma réactionnel précédent, R représente un radical organique, benzyle ou phénoxy-méthyle par exemple, et R<sub>1</sub> représente un groupement protecteur du groupement acide carboxylique. Le sulfoxyde de l'ester de pénicilline-5 sulfoxyde utilisé comme substance de départ peut avoir la configuration α ou β (R ou S).

Les dérivés de 2-chlorosulfinylazétidin-4-one obtenus dans le procédé amélioré de cette invention ainsi que les composés similaires ont déjà été décrits. Dans le brevet 10 des E.U.A. N° 3.960.851, il est décrit des 3-imido-2-chlorosulfinylazétidine-4-ones dans lesquels le groupement amino de l'azétidinone est diacylé par un dérivé d'un acide dicarboxylique, et la transformation des 3-imido-azétidinones en 3-méthyl-3-céphems (désacétoxycéphalosporines). Le brevet 15 des E.U.A. N° 3.843.682 décrit également des 3-imido-2-chlorosulfinylazétidin-4-ones. Ensuite, le brevet des E.U.A. N° 4.081.440 a décrit des dérivés de 3-amido-2-chlorosulfinylazétidin-4-one dans lesquels le groupement 3-amino de l'azétidinone est monoacylé. Il est également décrit un procédé 20 de préparation des 3-amidoazétidinones par traitement d'un ester de pénicilline-sulfoxyde par un agent d'halogénéation N-chloré.

Dans le brevet des E.U.A. N° 4.052.387, il est décrit un procédé de préparation de sulfoxydes de 3-exométhylène-25 cépham, par cyclisation des 3-amido-2-chlorosulfinylazétidin-4-ones par un catalyseur de Friedel-Crafts ou un agent de formation de cations par métathèse.

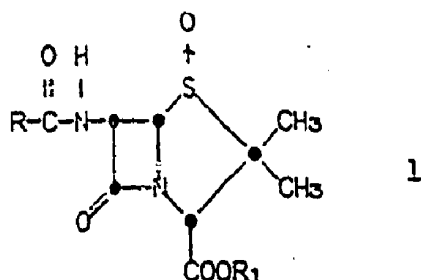
En outre, il est décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4.075.203 un procédé amélioré de préparation d'un dérivé de 3-30 exométhylèncépham, qui comprend l'utilisation d'un oxyde d'alkylène en combinaison avec de l'oxyde de calcium dans l'étape de formation de la 3-amido-2-chlorosulfinylazétidin-4-one, dans le processus global.

La présente invention fournit encore une autre 35 amélioration dans le procédé en deux étapes permettant de préparer des sulfoxydes de 3-exométhylèncépham à partir d'esters de pénicilline-sulfoxyde en passant par les 2-chlorosulfinylazétidin-4-ones intermédiaires. L'amélioration de

cette invention comprend l'utilisation, dans la première étape du procédé, d'un polymère faiblement basique insoluble dans les solvants organiques de polyvinylpyridine réticulée, par exemple par du divinylbenzène, polymère utilisé comme accepteur d'acide chlorhydrique, dans la formation de la 2-chlorosulfinylazétidin-4-one intermédiaire.

Les sulfoxydes de 3-exométhylènecépham sont des intermédiaires intéressants dans la préparation de céphalosporines antibiotiques. Par exemple, on peut les transformer par ozonolyse du groupement 3-exométhylène en sulfoxydes d'ester de 3-hydroxy-3-céphem. Ces derniers peuvent être halogénés pour former les esters de 3-halo-3-céphem correspondants, ou bien on peut faire réagir le composé 3-hydroxylé intermédiaire avec un diazoalcane, le diazométhane par exemple, pour former le sulfoxyde d'ester de 3-méthoxy-3-céphem correspondant. La forme sulfoxyde de ces composés peut être réduite par des procédés connus, par exemple le procédé décrit dans le brevet des E.U.A. N° 3.641.014 et plus particulièrement celui décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4.044.002. La désestérification des esters 3-halogénés ou 3-méthoxylés intermédiaires fournit les composés antibiotiques. Par exemple, les antibiotiques de 3-méthoxycéphalosporine sont décrits dans les brevets des E.U.A. N° 3.917.587 et 3.917.588 tandis que les antibiotiques de 3-halo céphalosporine sont décrits dans les brevets des E.U.A. N° 4.064.343, 3.962.227 et 3.925.372.

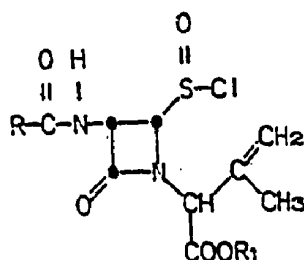
Selon le procédé de cette invention, on fait réagir un sulfoxyde d'ester d'acide 6-acylamino-2,2-diméthylpénam-4-carboxylique représenté par la formule suivante :



ne

dans laquelle R représente le reste d'un acide carboxylique et  
 R<sub>1</sub> représente un groupement protecteur du groupement acide  
 carboxylique, dans un solvant organique inerte, de préférence  
 à une température comprise entre environ 75°C et environ 175°C  
 5 et mieux encore entre environ 110°C et environ 155°C, dans des  
 conditions essentiellement anhydres, avec un agent  
 d'halogénéation N-chloré en présence d'un polymère de polyvinyl-  
 pyridine réticulé pour former la 2-chlorosulfinylazétidin-4-  
 one substituée de façon correspondante représentée par la  
 10 formule suivante 2.

15



On filtre le copolymère insoluble du milieu  
 20 réactionnel et on isole la 2-chlorosulfinylazétidin-4-one, ou  
 bien on traite le filtrat par un catalyseur de Friedel-Crafts  
 pour effectuer la cyclisation de la 2-chlorosulfinylazétidine  
 en 3-exométhylènecepham.

Le pénicilline-sulfoxyde de départ peut avoir la  
 25 configuration α ou β (R ou S). La préparation des pénicilline-  
 sulfoxydes est bien connue dans le domaine, par exemple on  
 peut préparer les pénicilline-β-sulfoxydes en faisant réagir la  
 pénicilline avec des peracides organiques comme l'acide per-  
 benzoïque, l'acide peracétique ou de préférence l'acide m-  
 30 chloroperbenzoïque, ou avec un agent oxydant minéral comme le  
 periodate de sodium. On prépare de préférence les pénicilline-  
 α-sulfoxydes en faisant réagir la pénicilline avec l'ozone dans  
 un solvant inerte puis en séparant le mélange d'α et β-  
 sulfoxydes formés. La préparation des pénicilline-α-sulfoxydes  
 35 avec l'ozone est décrite dans le brevet des E.U.A. N°  
 3.691.188.

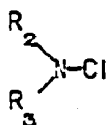
Comme mentionné précédemment, la réaction d'un ester  
 de pénicilline-sulfoxyde avec un agent d'halogénéation N-chloré

est effectuée dans un solvant organique inerte dans des conditions essentiellement anhydres. L'expression "solvant organique inerte" désigne un solvant organique aprotique qui, dans les conditions du procédé décrit ici, ne réagit pas de façon appréciable avec l'agent de chloration ou la 2-chloro-sulfinylazétidinone. Les solvants organiques inertes appropriés sont ceux ayant un point d'ébullition au moins aussi élevé que la température de réaction et comprennent les hydrocarbures aromatiques comme le benzène, le toluène, l'éthylbenzène, le cumène, les xylènes, la tétraline, etc. ; les hydrocarbures halogénés comme le tétrachlorure de carbone, le chloroforme, le 1,1,2-trichloroéthane, le dibromure d'éthylène et les solvants hydrocarbonés halogénés similaires ; et les éthers aromatiques comme l'anisole, le phénétole, l'éther diphénylique, etc. Les solvants organiques préférés de ce procédé sont le benzène, le toluène et les xylènes. On utilise de préférence des solvants de qualité réactif et on les sèche de façon appropriée, par exemple par distillation azéotrope ou bien avec un tamis moléculaire, ou avec l'un des agents de séchages classiques comme le chlorure de calcium, le sulfate de magnésium, le sulfate de sodium, etc.

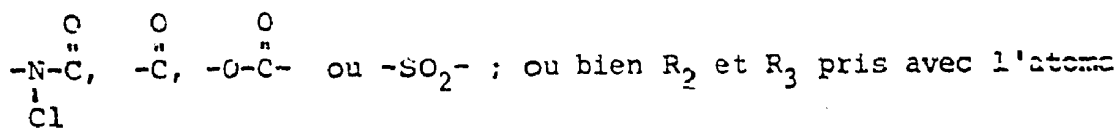
La température à laquelle on effectue le procédé peut être accrue par rapport à un solvant donné, par exemple le benzène ou le toluène, en effectuant le procédé à une pression élevée, par exemple à environ 0,7 à 1,75 kg/cm<sup>2</sup> effectif.

Les agents d'halogénéation N-chlorés utilisés dans le procédé de l'invention sont représentés par la formule développée suivante

30

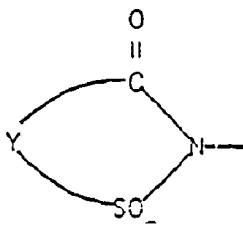


dans laquelle R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro, et R<sub>3</sub> est un groupement R<sub>4</sub>-X- où R<sub>4</sub> est un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro, et X est



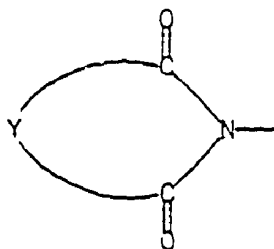
d'azote auquel ils sont fixés définissent un noyau hétérocyclique de formule

10



dans laquelle Y est un groupement o-phénylène ou  $-(\text{CH}_2)_n-$  où n vaut 2 ou 3 ; ou un noyau de formule

15



20

dans laquelle Y est tel que défini précédemment.

Plusieurs types de composés N-chlorés préférés que l'on peut utiliser pour obtenir les chlorures de sulfinyle sont décrits par les définitions précédentes. Ces composés N-chlorés comprennent (a) les urées, (b) les amides, (c) les uréthanes, (d) les sulfonamides, (e) les sulfimides et (f) les imides.

Les N-chloro-urées préférées que l'on peut utiliser dans cette invention ont en général la formule

30



dans laquelle  $R_2$  est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupement alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, bromo, méthyle ou nitro, et  $R_4$  est un groupement alkyle en  $\text{C}_1-\text{C}_3$ , cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro.

Des exemples de ces urées sont :



cyclohexyle, le N-chlorocarbamate de méthyle, le N-chloro-  
 carbamate d'éthyle, le N-cyclohexyl-N-chlorocarbamate  
 d'éthyle, le N-chlorocarbamate de phényle, le N-phényl-N-  
 chlorocarbamate de phényle, le N-chlorocarbamate de p-tolye,  
 5 le N-méthyl-N-chlorocarbamate de m-chlorophényle, le N-cyclo-  
 hexyl-N-chlorocarbamate de cyclohexyle, le N-p-tolyl-N-  
 chlorocarbamate d'isopropyle, le N-propyl-N-chlorocarbamate  
 de phényle, le N-p-nitrophényl-N-chlorocarbamate de cyclo-  
 hexyle, etc.

10 Les N-chloro-sulfonamides préférés que l'on peut  
 utiliser pour préparer les chlorures de sulfinyle selon  
 l'invention, ont la formule

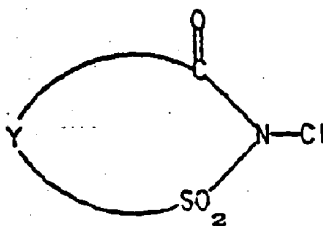


dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>4</sub> sont tels que définis ci-avant.

Des exemples des sulfonamides que l'on peut utiliser  
 20 comme agents d'halogénéation sont le N,N-dichlorobenzène-  
 sulfonamide, le N,N-dichlorométhanesulfonamide, le N,N-  
 dichlorocyclohexanesulfonamide, le N,N-dichloro-p-toluène-  
 sulfonamide, le N-chlorométhanesulfonamide, le N-cyclohexyl-  
 N-chlorobenzènesulfonamide, le N-cyclohexyl-N-chloroéthane-  
 25 sulfonamide, le N-chlorobenzènesulfonamide, le N-phényl-N-  
 chlorobenzènesulfonamide, le N-chloro-p-toluènesulfonamide, le  
 N-éthyl-N-chloro-m-nitrobenzènesulfonamide, le N-méthyl-N-  
 chloro-m-chlorobenzènesulfonamide, le N-méthyl-N-chloro-p-  
 toluènesulfonamide, le N-cyclohexyl-N-chlorocyclohexane-  
 30 sulfonamide, le N-p-tolyl-N-chloroisopropanesulfonamide, le  
 N-propyl-N-chlorobenzènesulfonamide, le N-p-nitrophényl-N-  
 chlorocyclohexanesulfonamide, etc.

Un autre type préféré d'agents d'halogénéation N-  
 chlorés que l'on peut utiliser pour préparer les chlorures de  
 35 sulfinyle comprend les sulfimides de formule

ne

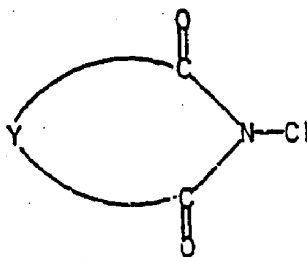


5

dans laquelle Y est un groupement o-phénylène,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ . Ces composés comprennent le N-chloroimide-o-sulfobenzoïque, le N-chloroimide- $\beta$ -sulfopropionique et le N-chloroimide- $\gamma$ -sulfobutyrique.

On préfère particulièrement utiliser comme agents d'halogénéation dans la préparation des chlorures de sulfinyle de cette invention, les N-chloroimides de formule

15



20

dans laquelle Y est un groupement o-phénylène,  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$  ou  $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ . Ces composés comprennent le N-chlorophthalimide, le N-chlorosuccinimide et le N-chloroglutarimide.

25

Un grand nombre des agents d'halogénéation N-chlorés utilisés dans le procédé de cette invention sont disponibles dans le commerce, et ils peuvent tous être préparés par des procédés bien connus dans le domaine. Des exemples des sources de littérature qui décrivent en détail la préparation des agents d'halogénéation N-chlorés sont Bachand et al., J. Org. Chem. 39, (1974) pp.3136-3138 ; Theilacker et al., Liebigs Ann. Chem. 703, (1967) pp. 34-36 ; et Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Volume V/3, pp. 796-810.

30

Les agents d'halogénéation que l'on préfère utiliser dans le procédé de cette invention sont les N-chloro-imides, en particulier le N-chlorosuccinimide et le N-chlorophthalimide, et tout particulièrement le N-chlorophthalimide.

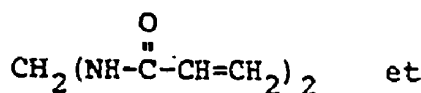
35

Les polymères de polyvinylpyridine réticulés utilisés

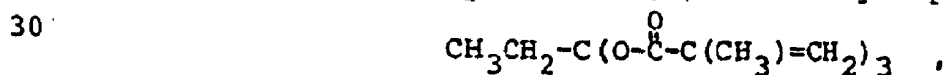
nc

dans le procédé de cette invention sont des résines faiblement basiques qui sont insolubles dans les solvants organiques inertes et, en particulier, dans le milieu réactionnel utilisé dans le présent procédé. Les polymères ont une réticulation 5 d'environ 1 % à environ 10 %.

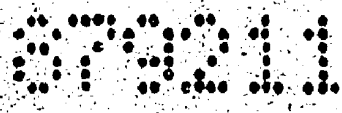
On prépare le polymère de polyvinylpyridine réticulé en polymérisant de la vinylpyridine monomère en présence d'un agent de réticulation. Le terme "vinylpyridine" est utilisé ici pour désigner la 4-vinylpyridine, la 3-vinylpyridine, la 10 2-vinylpyridine et les vinylpyridines méthylées comme la 2-méthyl-4-vinylpyridine et la 3-méthyl-4-vinylpyridine. La 4-vinylpyridine est le monomère préféré. Les polyvinylpyridines peuvent être réticulées par une grande variété d'agents de réticulation connus. Des exemples des agents de réticulation 15 sont les agents difonctionnels comme les aromatiques vinyliques, par exemple le divinylbenzène, les acrylamides comme le N,N'-méthylènebisacrylamide



20 le N,N'-décaméthylènebisacrylamide, et le N,N'-diallylacrylamide ; les acrylates et les méthylacrylates comme le diacrylate d'éthylène, le diméthylacrylate d'éthylène et le diméthacrylate de triéthylèneglycol ; les esters allyliques d'acides dicarboxyliques aromatiques et aliphatiques comme le phtalate 25 de diallyle, le malonate de diallyle et le succinate de diallyle ; et d'autres agents vinyliques et allyliques difonctionnels comme la divinylsulfone et la N,N'-diallylpipérazine ; les agents de réticulation trifonctionnels, par exemple, le triméthacrylate de 1,1,1-triméthylolpropane

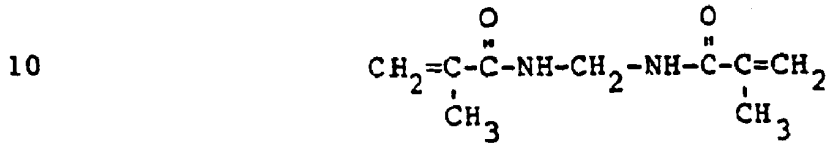
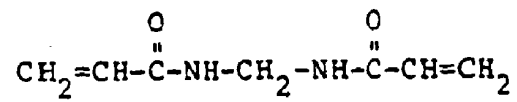


le triacrylate de 1,1,1-triméthylolpropane, le triacrylate de 1,1,1-triméthyloléthane, le triméthacrylate de 1,1,1-triméthyloléthane, la 1,3,5-triacryloylhexahydro-s-triazine, la 35 1,3,5-triméthacryloylhexahydro-s-triazine, le trivinylcyclohexane et l'isocyanurate de triallyle ; et les agents de réticulation tétrafonctionnels, par exemple le tétraméthacrylate de pentaérythritol, le tétraallyloxyéthane et le pyromellilate



de tétraallyle.

Un agent de réticulation préféré est le divinylbenzène. D'autres agents préférés sont le méthylènebisacrylamide et le méthylènebisméthacrylamide représentés respectivement par les 5 formules suivantes



La vinylpyridine monomère peut également être réticu-  
15 lée par une divinylpyridine ou une divinylpyridine méthylée, la 2-méthyl-4,6-divinylpyridine par exemple. On verra que d'autres agents de réticulation connus ou que l'on peut préparer peuvent être utilisés pour préparer le polymère de polyvinylpyridine réticulé utilisé dans le procédé de cette  
20 invention.

Les polymères réticulés préférés de cette invention sont le poly-(4-vinylpyridine)divinylbenzène (comportant une réticulation d'environ 2 % à environ 5 %), le poly-(4-  
25 vinylpyridine)-N,N'-méthylènebisacrylamide et le poly-(4-  
vinylpyridine)-N,N'-méthylènebisméthacrylamide.

On prépare les polymères de polyvinylpyridine commodément en chauffant la vinylpyridine en présence d'azobisisobutyronitrile et de l'agent de réticulation dans un système solvant aqueux. Un système solvant aqueux approprié  
30 que l'on peut utiliser est la solution saline et la diisobutyli-  
cétone. La solution saline favorise la polymérisation dans la phase organique, en fournissant ainsi une polymérisation plus complète.

La polymérisation peut également être effectuée  
35 comme décrit par Hallensleben et Wurm, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 15, 163 (1976) où est décrite la préparation du poly-(4-  
vinylpyridine)-divinylbenzène.

On peut également préparer les polymères réticulés

He

dans l'eau par polymérisation en émulsion avec des surfactifs comme l'alcool polyvinylique ou l'oxyde de polyéthylène. On peut préparer des billes macroréticulées de polymères réticulés par des modes opératoires connus dans le domaine, 5 par exemple comme décrit dans le brevet des E.U.A. N° 3.816.355.

Les agents de réticulation décrits ici sont des composés disponibles dans le commerce et peuvent être préparés par des procédés connus.

L'homme de l'art verra que, bien que les polymères 10 formés avec les différents agents de réticulation soient des équivalents fonctionnels dans le procédé, certains polymères réticulés peuvent posséder certaines propriétés avantageuses que n'ont pas les autres. Par exemple, certains des polymères peuvent être régénérés et réutilisés de nombreuses fois tandis 15 que d'autres supportent moins la régénération et la réutilisation.

En outre, certains des polymères réticulés sont plus facilement débarrassés des impuretés par lavage que d'autres, après leur préparation. De même, certains polymères sont moins 20 coûteux que d'autres. Il est également possible qu'avec certaines substances de départ, on ait besoin d'une quantité d'un polymère donné inférieure à celle nécessaire pour les autres.

Le degré préféré de réticulation dans le polymère est 25 compris entre environ 2 % et environ 5 %. L'intervalle désiré de réticulation est obtenu en utilisant la quantité appropriée d'agent de réticulation au cours de la polymérisation de la vinylpyridine. La polyvinylpyridine ayant la réticulation désirée absorbe rapidement l'acide chlorhydrique formé pendant 30 la réaction du pénicilline-sulfoxyde avec l'agent d'halogénéation chloré. En outre, comme le polymère est insoluble dans le milieu réactionnel, l'acide est rapidement et totalement enlevé du milieu réactionnel. Cette élimination rapide du produit secondaire acide empêche sa réaction avec la substance 35 de départ n'ayant pas encore réagi et empêche ainsi la présence de réactions concurrentes entraînant la formation de produits secondaires indésirés.

La polyvinylpyridine réticulée peut être utilisée

sous diverses formes. Par exemple, elle peut être sous forme d'une fine poudre ou sous forme de petites billes, ou sous forme de billes macroporeuses. De préférence la forme de copolymère utilisé a une surface spécifique élevée qui est  
 5 une mesure de la disponibilité des sites basiques du polymère vis-à-vis de l'acide. En conséquence, plus faible est la granulométrie moyenne du polymère, plus élevée est la surface spécifique et plus grande la disponibilité des groupements basiques. De même, le copolymère sous forme de billes macro-  
 10 poreuses a une surface spécifique élevée comprenant la surface spécifique interne. ce qui entraîne une exposition élevée des groupements basiques dans le copolymère. Pour les copolymères ayant une forme relativement uniforme, par exemple des billes comme des billes macroréticulées, la dimension  
 15 préférée est comprise entre environ 20 microns et environ 120 microns en diamètre. Pour les copolymères de forme irrégulière, comme ceux obtenus en broyant la résine copolymère dans un broyeur à marteau, la dimension préférée est obtenue en recueillant les particules traversant un tamis d'une ouverture  
 20 de maille d'environ 125 microns.

Un copolymère ayant une réticulation comprise entre environ 1% et environ 10 % présente des caractéristiques de gonflement dans les solvants organiques utilisés dans le procédé. Un copolymère ayant une réticulation supérieure  
 25 gonfle moins et le degré de gonflement diminue lorsque le degré de réticulation augmente. Le volume accru du copolymère dû au gonflement permet à l'acide chlorhydrique de bien mieux accéder aux sites basiques dans le polymère. Les copolymères qui sont réticulés à plus de 10 % gonflent nettement moins  
 30 que ceux qui sont réticulés à moins de 10 % ou dans l'intervalle préféré et bien qu'insolubles dans les solvants organiques, ne sont pas des agents efficaces de fixation d'HCl.

L'utilisation du copolymère réticulé et ayant la granulométrie préférée permet d'effectuer le procédé de cette  
 35 invention à des concentrations supérieures à celles utilisées dans le procédé antérieur où l'on utilisait un oxyde d'alkylène et l'oxyde de calcium comme agent de fixation d'acide (brevet des E.U.A. N° 4.075.203). Par exemple, à des concentrations

3 à 4 fois supérieures à celles autorisées avec le procédé antérieur, les rendements de produits obtenus sont égaux ou supérieurs à ceux obtenus dans le procédé antérieur.

Dans la mise en oeuvre du procédé de cette invention, 5 l'agent d'halogénéation N-chloré peut être utilisé en excès molaire par rapport à l'ester de pénicilline-sulfoxyde. Cependant, on utilise généralement entre environ 1 et environ 1,5 mole de l'agent d'halogénéation N-chloré par mole d'ester de pénicilline-sulfoxyde. De préférence, le rapport molaire de 10 l'agent d'halogénéation N-chloré est compris entre environ 1,0 et environ 1,1-1,5 mole par mole de pénicilline-sulfoxyde.

Le rapport de la quantité de polymère utilisé à la 15 quantité d'ester de pénicilline-sulfoxyde est de préférence compris entre environ 1:1 et environ 1,5, et mieux encore entre environ 1:2 et 1:3, en poids.

Les rendements les plus élevés en 2-chlorosulfinyl-azétidin-4-one obtenus dans le présent procédé sont atteints lorsque la concentration en ester de pénicilline-sulfoxyde dans le solvant inerte est comprise entre environ 20 mg/ml 20 et environ 45 mg/ml. Le pénicilline-sulfoxyde a un degré de solubilité faible dans les solvants aprotiques inertes comme le benzène et le toluène mais est un peu plus soluble dans les solvants hydrocarbonés halogénés. La 2-chlorosulfinyl-azétidinone obtenue est cependant totalement soluble dans les 25 solvants inertes utilisés dans le procédé.

Dans un aspect du procédé amélioré de l'invention, l'utilisation du polymère réticulé ayant l'intervalle de granulométrie moyenne préféré permet d'effectuer le procédé à des concentrations en pénicilline-sulfoxyde supérieures à 30 celles possibles jusqu'à présent. En utilisant le polymère réticulé ayant l'intervalle de granulométrie préféré, des concentrations en ester de pénicilline-sulfoxyde d'environ 50 mg/ml à environ 85 mg/ml donnent des rendements égaux à ceux obtenus quand on effectue le procédé à des concentrations 35 inférieures.

Les esters de pénicilline-sulfoxyde que l'on peut utiliser dans le procédé de cette invention sont représentés par la formule développée précédente 1 dans laquelle R est le

me

reste d'un acide carboxylique organique et  $R_1$  est un groupement protecteur d'un groupement acide carboxylique. Le

terme " $R-\overset{O}{\parallel}C$ " de la formule 1 peut être un quelconque groupement acyle provenant d'un acide carboxylique, qui est stable dans les conditions du procédé de l'invention tel que décrit ici. Par exemple, le groupement N-acyle représenté par le terme précédent dans la formule 1 peut être l'un quelconque des groupements N-acyle bien connus utilisés dans la préparation des céphalosporines antibiotiques telle que décrite dans la littérature et qui n'est pas lui-même chloré par l'agent d'halogénéation N-chloré ou qui n'est pas lui-même susceptible de réaction avec le chlorure stannique utilisé dans la seconde étape du procédé de préparation du sulfoxyde de 3-exométhylène-cépham.

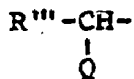
Les esters de pénicilline-sulfoxyde que l'on peut utiliser dans le procédé de cette invention sont représentés par la formule 1 précédente dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en  $C_1-C_3$ , isométhyle ou cyanométhyle ;

ou bien R est le groupement  $R'$  où  $R'$  est un groupement phényle ou phényle substitué par 1 ou 2 substituants choisis dans le groupe comprenant les radicaux alkyle en  $C_1-C_4$ , alcoxy en  $C_1-C_4$ , halo, hydroxy protégé, nitro, cyano et trifluorométhyle ;

ou bien R est un groupement de formule  $R''-O-$  dans laquelle  $R''$  est un groupement t-butyle, 2,2,2-trichloroéthyle, benzyle, 4-nitrobenzyle ou 4-méthoxybenzyle ;

ou bien R est un groupement de formule  $R'''-(Z)_n-CH_2-$  où  $R'''$  est  $R'$  tel que défini précédemment ou un groupement 2-thiényl, 3-thiényl, 2-furyl, 3-furyl ou 1,4-cyclohexadiényl ; n vaut 0 ou 1, et Z est O ou S, pourvu que quand n est 1,  $R'''$  soit  $R'$  ;

ou bien R est un groupement aralkyle substitué de formule



dans laquelle  $R'''$  a la même signification que ci-

ne

dessus et Q est un groupement hydroxy protégé ou amino protégé ; et

R<sub>1</sub> est un groupement protecteur d'un groupement acide carboxylique.

5 Dans la définition précédente des pénicilline-sulfoxydes, le terme "alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>" désigne les groupements méthyle, éthyle, n-propyle et isopropyle ; "halométhyle" désigne les groupements chlorométhyle et bromométhyle.

Des exemples des groupements phényle substitué  
10 représentés par R' dans la formule précédente sont les groupements 4-méthylphényle, 3-éthylphényle, 2,4-diméthylphényle, 4-n-propylphényle, 4-t-butylphényle, 2-méthoxyphényle, 4-éthoxyphényle, 3-isopropoxyphényle, 4-isobutyloxyphényle, 4-chlorophényle, 3,4-dichlorophényle, 3-chloro-4-fluorophényle,  
15 4-nitrophényle, 2-cyanophényle, 4-trifluorométhylphényle et les groupements phényle mono et di-substitués similaires, et les groupements phényle substitués par des groupements hydroxy protégés sont représentés par des groupements comme les suivants : 3-formyloxyphényle, 4-trityloxyphényle, 4-benzyl-  
20 oxyphényle, 3-nitrobenzyloxyphényle, 4-chloroacétoxyphényle, et les groupements phényle substitués par des groupements hydroxy protégés similaires.

Des exemples des groupements représentés dans la définition précédente par l'expression "R-(Z)<sub>n</sub>-CH<sub>2</sub>-" sont les  
25 groupements phénoxy-méthyle, 4-fluorophénoxy-méthyle, 3-benzyl-oxyphénoxy-méthyle, 4-benzhydryloxyphénoxy-méthyle, 3-trityloxyphénoxy-méthyle, 4-nitrobenzyloxyphénoxy-méthyle, 4-triméthylsilyloxyphénoxy-méthyle, 3-nitrophénoxy-méthyle, 4-cyanophénoxy-méthyle, 4-trifluorométhylphénoxy-méthyle, 4-n-propylphénoxy-  
30 méthyle, 3-méthoxyphénoxy-méthyle, 4-éthoxyphénoxy-méthyle, 3,4-diméthylphénoxy-méthyle, 3,4-dichlorophénoxy-méthyle, 2-fluorophénoxy-méthyle, phénylthiométhyle, 4-triméthylsilyloxyphénylthiométhyle, 3-nitrophénylthiométhyle, 4-cyanophénylthio-  
35 thiométhyle, 4-trifluorométhylphénylthiométhyle, 2-chlorophénylthiométhyle, 3,4-dichlorophénylthiométhyle, 4-méthylphénylthio-  
méthyle, 3-méthoxyphénylthiométhyle, 2,4-diméthylphénylthio-  
méthyle, 4-benzhydryloxyphénylthiométhyle, 3-trityloxyphénylthiométhyle, 2-thiénylméthyle, 3-thiénylméthyle, 2-furylméthyle

et 3-furylméthyle.

Des exemples des groupements définis dans la formule précédente où R est un groupement arylalkyle substitué de formule  $R''-CH-(Q)-$  sont les groupements  $\alpha$ -(benzhydryloxy)-5 thién-2-ylméthyle,  $\alpha$ -(4-nitrobenzyloxy)-thién-2-ylméthyle,  $\alpha$ -(t-butyloxy-carbamido)-thién-2-ylméthyle,  $\alpha$ -formyloxybenzyle,  $\alpha$ -benzyloxybenzyle,  $\alpha$ -t-butyloxy-carbamidobenzyle,  $\alpha$ -(2,2,2-trichloroéthoxy-carbamido)benzyle,  $\alpha$ -(triméthylsilyloxy)-4-bromobenzyle,  $\alpha$ -(benzhydryloxy-carbamido)-3-chlorobenzyle,  $\alpha$ -10 benzhydryloxy-furan-2-ylméthyle,  $\alpha$ -(t-butyloxy-carbamido)-furan-2-ylméthyle,  $\alpha$ -(4-nitrobenzyloxy)-2-cyanobenzyle,  $\alpha$ -formyloxy-4-méthylbenzyle,  $\alpha$ -(benzyloxy-carbamido)-4-méthoxybenzyle et  $\alpha$ -(triméthylsilylamino)benzyle.

Dans la formule précédente,  $R_1$  représente un 15 groupement protecteur du groupement acide carboxylique. De tels groupements sont les groupements formant des esters couramment utilisés dans le domaine des céphalosporines antibiotiques pour protéger ou bloquer la fonction acide carboxylique en  $C_4$  d'une molécule pendant que l'on effectue 20 une réaction ou une série de réactions sur d'autres sites de la molécule. Ces groupements protecteurs sont facilement enlevés par coupure dans des conditions d'hydrolyse acide ou dans des conditions d'hydrogénéolyse. Des exemples de tels groupements esters protecteurs du groupement acide carboxylique 25 sont le groupement t-butyle, les groupements ester haloalkylique comme les groupements trihaloalkyliques, par exemple le groupement 2,2,2-trichloroéthyle, et les groupements monoalkyliques comme le groupement 2-iodoéthyle ; les groupements protecteurs du type ester benzylique, par exemple 30 les groupements benzyle, 4-méthoxybenzyle, 4-nitrobenzyle et 3,5-diméthoxybenzyle ; les groupements protecteurs diarylalkyliques comme les groupements diphénylméthyle et 4,4'-diméthoxydiphénylméthyle ; et d'autres groupements protecteurs connus, par exemple les groupements phénacyle, p-halophénacyle 35 comme le groupement p-chlorophénacyle et le groupement formant un ester succinimidométhylrique. Les groupements protecteurs  $R_1$  ont dans le procédé amélioré de la présente invention un simple rôle de groupement protecteur du groupement acide

carboxylique et ne sont pas déterminants vis-à-vis du procédé. On peut utiliser d'autres groupements protecteurs connus pour le groupement acide carboxylique, par exemple ceux décrits par E. Haslam dans Protective Groups in Organic Chemistry, 5 J.F.W. McOmie, ed., Plenum Press, N.Y., 1973, chapitre 5. Les groupements ester préférés représentés par R<sub>1</sub> dans le procédé de cette invention sont les groupements t-butyle, diphénylméthyle, p-méthoxybenzyle et p-nitrobenzyle. L'ester p-nitrobenzylique est un groupement protecteur particulièrement  
10 préféré dans l'invention.

Le terme "hydroxy protégé" dans la formule précédente désigne les groupements protecteurs couramment utilisés pour protéger le groupement hydroxy et qui sont facilement éliminables. De tels groupements comprennent, par exemple,  
15 les groupements formyloxy, acétoxy, chloroacétoxy, benzyloxy, p-nitrobenzyloxy, trityloxy et triméthylsilyloxy. Comme avec les groupements protecteurs décrits précédemment pour le groupement acide carboxylique, les groupements protecteurs du groupement hydroxy ont simplement un rôle de blocage pour  
20 éviter des réactions secondaires indésirées pendant le procédé de l'invention. De tels groupements ne sont donc pas déterminants vis-à-vis du procédé de l'invention et l'homme de l'art verra que des groupements autres que ceux mentionnés précédemment peuvent être utilisés, par exemple ceux décrits  
25 par C.D. Reese dans Protecting Groups in Organic Chemistry, supra, chapitre 3.

L'expression "amino protégé" utilisée dans la définition précédente des substances de départ préférées dans le présent procédé désigne un groupement amino substitué dont le  
30 substituant est l'un des groupements couramment utilisés pour bloquer ou protéger le groupement aminé dans le domaine des céphalosporines et des pénicillines. Par exemple, le groupement protecteur du groupement amino est un groupement qui est facilement éliminé après le procédé de l'invention dans des  
35 conditions d'hydrolyse acide ou basique ou d'hydrogénolyse. Des exemples de tels groupements comprennent les groupements formant des uréthanes avec le groupement amino, par exemple les groupements t-butyloxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, benzyloxy-

carbonyle substitué comme le groupement p-méthoxybenzyloxy-carbonyle et le groupement p-nitrobenzyloxy-carbonyle, les groupements trihaloalcoy-carbonyle comme le groupement 2,2,2-trichloroéthoxy-carbonyle, les groupements protecteurs formant 5 des énamines comme le groupement énamine formé avec l'acéto-acétate de méthyle ou d'éthyle, et les groupements protecteurs connus similaires du groupement amino. D'autres exemples de groupements protecteurs du groupement amino couramment utilisés sont décrits par J.W. Barton dans Protective Groups in Organic  
10 Chemistry, supra, chapitre 2.

Un groupe préféré de pénicillines de départ dans le procédé de cette invention comprend les composés représentés par la formule 1 dans laquelle R représente un groupement benzyle, phénoxyméthyle ou 2-thiénylméthyle et R<sub>1</sub> représente un 15 groupement benzyle ou benzyle substitué, par exemple p-nitrobenzyle ou p-méthoxybenzyle.

Le polymère de polyvinylpyridine réticulé a un rôle unique dans le procédé de cette invention. Le succès de la réaction dépend en partie de l'élimination rapide de l'acide 20 chlorhydrique au fur et à mesure de sa formation. Bien que le polymère soit insoluble dans les solvants organiques utilisés, il fixe rapidement l'acide chlorhydrique et, en raison de son insolubilité et de ses caractéristiques de gonflement, il élimine effectivement l'acide du milieu  
25 réactionnel. En outre, le copolymère est faiblement basique et ne provoque donc pas la décomposition de la 2-chlorosulfinyl-azétidinone obtenue qui se produit avec les accepteurs d'acide chlorhydrique fortement basiques.

L'insolubilité du copolymère réticulé décrit ici est 30 une de ses caractéristiques importantes pour une autre raison. D'autres composés faiblement basiques couramment utilisés pour fixer des acides qui sont au moins partiellement solubles dans le milieu réactionnel sont inefficaces dans le procédé de cette invention. Par exemple on n'obtient peu sinon pas de  
35 produit quand on remplace l'oxyde d'alkylène ou la combinaison oxyde d'alkylène-oxyde de calcium du procédé antérieur par de la pyridine ou de la quinoléine (brevet des E.U.A. N° 4.075.203). En outre, le polymère de polyvinylpyridine

soluble qui n'est pas réticulé est inefficace dans la réaction.

Le Tableau I suivant donne les rendements en sulfoxyde d'ester d'acide 3-exométhylènecepham-4-carboxylique que l'on obtient quand on prépare la 2-chlorosulfinylazétidinone intermédiaire en présence de poly(4-vinylpyridine) ayant divers degrés de réticulation, réticulation obtenue avec un agent préféré, le divinylbenzène.

TABLEAU I

10 Effet de la réticulation sur le rendement en 3-exométhylènecepham-sulfoxyde<sup>1</sup>

	% de réticulation <sup>2</sup>	Poids de polymère/ poids de pénicilline	Rendement (%)
15	2	1/2	59,5
	2	2/5	43,4
	3	1/2	63,5
	4,5	1/2	63,3
	30	1/2	0

20 1/ Dans chaque cas, on fait réagir 50 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-β-oxyde de p-nitrobenzyle avec le N-chlorophthalimide en présence du rapport indiqué de copolymère dans 1800 ml de toluène préalablement séché par distillation azéotrope. La 2-chlorosulfinylazétidinone non séparée est transformée par le chlorure stannique en 3-exométhylènecepham-sulfoxyde.

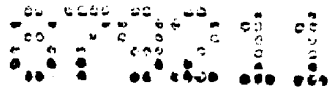
25 2/ Poly(4-vinylpyridine) réticulé par du divinylbenzène.

Comme indiqué dans le Tableau I, quand le degré de réticulation est élevé, par exemple 30 %, on n'obtient peu ou pas de produit. Un pourcentage élevé de réticulation diminue le degré auquel la résine gonfle et rend alors les sites basiques du polymère moins accessibles à l'acide chlorhydrique.

Comme mentionné précédemment, l'utilisation du polymère de polyvinylpyridine réticulé permet la préparation de 2-chlorosulfinylazétidinones à des concentrations supérieures à celles obtenues dans les conditions optimales dans le procédé antérieur. Le polymère réticulé sous forme de billes ayant une granulométrie comprise entre environ 20 microns et environ 120 microns en moyenne de diamètre, ou ayant une granulométrie d'environ 105 à 125 microns, est une







divinylbenzène réticulé à environ 2 à environ 5 %. On chauffe à la température de reflux le mélange réactionnel hétérogène en agitant pendant environ une heure et 40 minutes puis on le refroidit à une température d'environ 10°C. On filtre le mélange refroidi pour enlever le copolymère insoluble et on traite le filtrat contenant la 2-chlorosulfinylazétidin-4-one par le chlorure stannique pour effectuer la cyclisation en ester de 3-exométhylènecépham-sulfoxyde comme décrit ci-après.

Quand on effectue le mode opératoire précédent sous pression élevée, c'est-à-dire d'environ 0,35 à environ 1,4 kg/cm<sup>2</sup> effectif, on peut augmenter la température de réaction jusqu'à environ 135°C et la durée de réaction diminue à environ un tiers de la durée nécessaire à la température de reflux à la pression atmosphérique.

Dans un autre mode de réalisation préféré de l'invention, on fait réagir le 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle dans le toluène sec à la température de reflux avec le N-chlorophtalimide en présence de poly(4-vinylpyridine)méthylènebisacrylamide réticulé à environ 10 %. On chauffe le mélange réactionnel hétérogène à la température de reflux en agitant pendant environ 2 heures puis on le refroidit à environ 15°C. On filtre le mélange pour enlever le polymère et le phtalimide et on traite par du chlorure stannique le filtrat contenant le chlorure d'azétidinonesulfinyle pour former l'ester de 3-exométhylènecépham-sulfoxyde comme décrit ci-dessous. Ce mode de réalisation du procédé peut également être effectué avantageusement à pression élevée.

Comme décrit précédemment, la 2-chlorosulfinylazétidinone produite dans le procédé de cette invention peut être transformée, sans séparation, en un ester de 3-exométhylènecépham-sulfoxyde selon le procédé décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4.052.387. Dans la demande de brevet déposée le même jour que la présente demande sous le N°

, il est décrit un procédé amélioré permettant d'effectuer la cyclisation d'un ester de 3-exométhylènecépham-sulfoxyde. Le procédé amélioré est effectué comme suit.

Après la réaction de l'ester de pénicilline-sulfoxyde

ne

avec l'agent d'halogénéation N-chloré en présence de la poly-  
 vinylpyridine réticulée pour obtenir la 2-chlorosulfinyl-  
 azétidinone, on sépare le polymère insoluble du milieu  
 réactionnel et, sans séparation de l'intermédiaire, on traite  
 5 le milieu réactionnel d'abord par un composé formant  
 un coordinat à groupement oxo comme défini ci-après puis par le  
 chlorure stannique. Lorsque l'on ajoute le chlorure stannique  
 en présence du coordinat à groupement oxo, il se forme dans  
 le milieu réactionnel un complexe solide. Selon cette  
 10 amélioration du procédé, le complexe insoluble formé par le  
 chlorure de sulfinyle et le chlorure stannique tel que décrit  
 dans le brevet des E.U.A. N° 4.052.387 est stabilisé par les  
 coordinats à groupement oxo quand il est formé en présence d'un  
 tel composé. Le complexe stabilisé est agité pendant environ  
 15 3 heures à environ 20 heures puis on le sépare du milieu  
 réactionnel et on le lave avec un solvant hydrocarboné. Puis  
 on ajoute lentement le complexe à un composé hydroxylé, par  
 exemple le méthanol ou l'éthanol, pour rompre le complexe et  
 obtenir l'ester de 3-exométhylène-cépham-sulfoxyde recherché.

20 Les coordinats à groupement oxo que l'on peut  
 utiliser dans le procédé sont les éthers alkyliques et  
 cycloalkyliques, par exemple l'éther diméthylique, l'éther  
 diéthylique, l'éther di-n-propylique, l'éther di-n-butylique,  
 etc. ; les éthers cycloalkyliques comme le tétrahydrofurane  
 25 et le tétrahydropyranne, etc. ; les cétones et les cétones  
 cycliques, comme l'acétone, la diéthylcétone, la méthyléthyl-  
 cétone, la méthyl-n-propylcétone, la méthylisopropylcétone,  
 la méthylisobutylcétone, etc. ; les cétones cycliques comme  
 la cyclobutanone, la cyclopentanone, la cyclohexanone, la  
 30 cycloheptanone, etc., y compris les alkyl cycloalkyl cétones,  
 par exemple les méthyl cyclohexanones et les méthyl cyclopenta-  
 nones ; les oxydes de trialkyl- et triarylphosphine, comme les  
 oxydes de tri(alkyl inférieur)phosphine, par exemple l'oxyde  
 de triméthylphosphine, l'oxyde de triéthylphosphine, l'oxyde  
 35 de tri(n-propyl)phosphine, l'oxyde de tri(n-butyl)phosphine,  
 etc. ; les oxydes de tricycloalkylphosphine, comme l'oxyde de  
 tricyclohexylphosphine, etc. ; les oxydes de triarylphosphine,  
 par exemple l'oxyde de triphénylphosphine, etc.

Les coordinats à groupements oxo préférés sont l'éther diéthylique, l'acétone et la diéthylcétone.

Comme précédemment mentionné, on ajoute de préférence le composé à groupement oxo à la solution du dérivé de 2-chlorosulfinylazétidin-4-one avant l'addition du chlorure stannique. On peut également ajouter le composé oxygéné avec le chlorure stannique.

En général, on refroidit la solution de la 2-chlorosulfinylazétidinone à une température d'environ 0° à environ 15°C avant l'addition du coordinat et du chlorure stannique. Puis on laisse le mélange réactionnel sous agitation à la température ambiante pendant environ 3 à environ 20 heures pour compléter la cyclisation en ester de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde. Puis on sépare de la solution le complexe 2-chlorosulfinylazétidinone/chlorure stannique/coordinat à groupement oxo, par exemple par filtration, centrifugation ou d'autres moyens classiques, et on le lave avec un solvant hydrocarboné inerte, par exemple le pentane, l'hexane ou le toluène. On peut conserver le complexe stable pour l'utiliser plus tard ou, de préférence, on le décompose de la manière suivante. On ajoute le complexe solide lentement à un excès d'un composé hydroxylé pour obtenir l'ester de 3-exométhylènecepham-sulfoxyde. Les alcools inférieurs comme le méthanol et l'éthanol sont des composés hydroxylés convenant à la décomposition.

La structure du complexe 2-chlorosulfinylazétidinone/chlorure stannique/coordinat à groupement oxo n'a pas encore été déterminée. Cependant, il semble qu'une molécule du coordinat à groupement oxo forme une liaison de coordination avec au moins un atome d'étain central du complexe. On notera que le chlorure stannique peut éventuellement former une liaison de coordination avec l'atome d'oxygène du groupement sulfinyle, ainsi qu'avec les atomes d'oxygène de la fonction amide en position 3 de l'azétidinone et éventuellement avec l'atome d'oxygène du groupement carbonyle de la fonction ester.

On ajoute le coordinat en une quantité correspondant à environ 1 à 2 moles par mole de 2-chlorosulfinylazétidinone, et de préférence à environ 0,8 à environ 1,2 mole par mole, tandis que l'on utilise le chlorure stannique en quantité

correspondant à environ 2 à environ 3 moles par mole de 2-chlorosulfinylazétidinone.

Le complexe 2-chlorosulfinylazétidinone/chlorure stannique/coordinat à groupement oxo est généralement fortement coloré et, selon le chlorure de sulfinyle particulier utilisé dans le procédé, a une couleur qui va du rouge au brun en passant par l'orange-rouge.

Comme mentionné précédemment, le complexe stabilisé par le coordinat est plus stable que le complexe 2-chloro-10 sulfinylazétidinone/chlorure stannique formé par le procédé antérieur décrit dans le brevet des E.U.A. N° 4.052.387. Le coordinat oxygéné, du fait qu'il forme une liaison de coordination, rend le complexe plus stable, en empêchant ainsi la détérioration du complexe avant l'achèvement de la réaction 15 de cyclisation qui forme l'ester de 3-exométhylène-cépham-sulfoxyde. En conséquence, le complexe comportant un coordinat à groupement oxo de cette invention donne des rendements supérieurs en produit. En outre, en raison de la participation du coordinat au complexe, le complexe est généralement obtenu 20 sous forme solide alors que, sans participation du coordinat oxygéné, on obtient souvent une formation de complexe moins pur, ce qui entraîne la précipitation du complexe sous forme d'une gomme difficile à manipuler au lieu d'un matériau solide.

Dans la mise en oeuvre du procédé amélioré de cette 25 invention, on préfère certains pénicilline-sulfoxydes comme substance de départ en ce que les esters de 3-exométhylène-cépham-sulfoxydes résultants sont des intermédiaires préférés pour la préparation des composés antibiotiques.

Des exemples des substances de départ préférées sont 30 le 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, le 6-phénylacétamido-2,2-diméthylpénam-5-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et le 6-(2-thiényl-acétamido)-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle.

35 Des exemples des 2-chlorosulfinylazétidinones substituées de façon correspondante préférées dans le procédé à partir des pénicilline-sulfoxydes préférés sont les suivants :

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxy-acétamido-1-azétidiny)-3-buténoate de p-nitrobenzyle,

3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-azétidiny)-3-buténoate de p-nitrobenzyle, et

5 3-méthyl-2-[2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-(2'-thiénylacétamido)-1-azétidiny]-3-buténoate de p-nitrobenzyle.

Des exemples des esters de 3-exométhylènecépham-sulfoxyde préférés obtenus à partir des esters de pénicilline-sulfoxyde préférés sont :

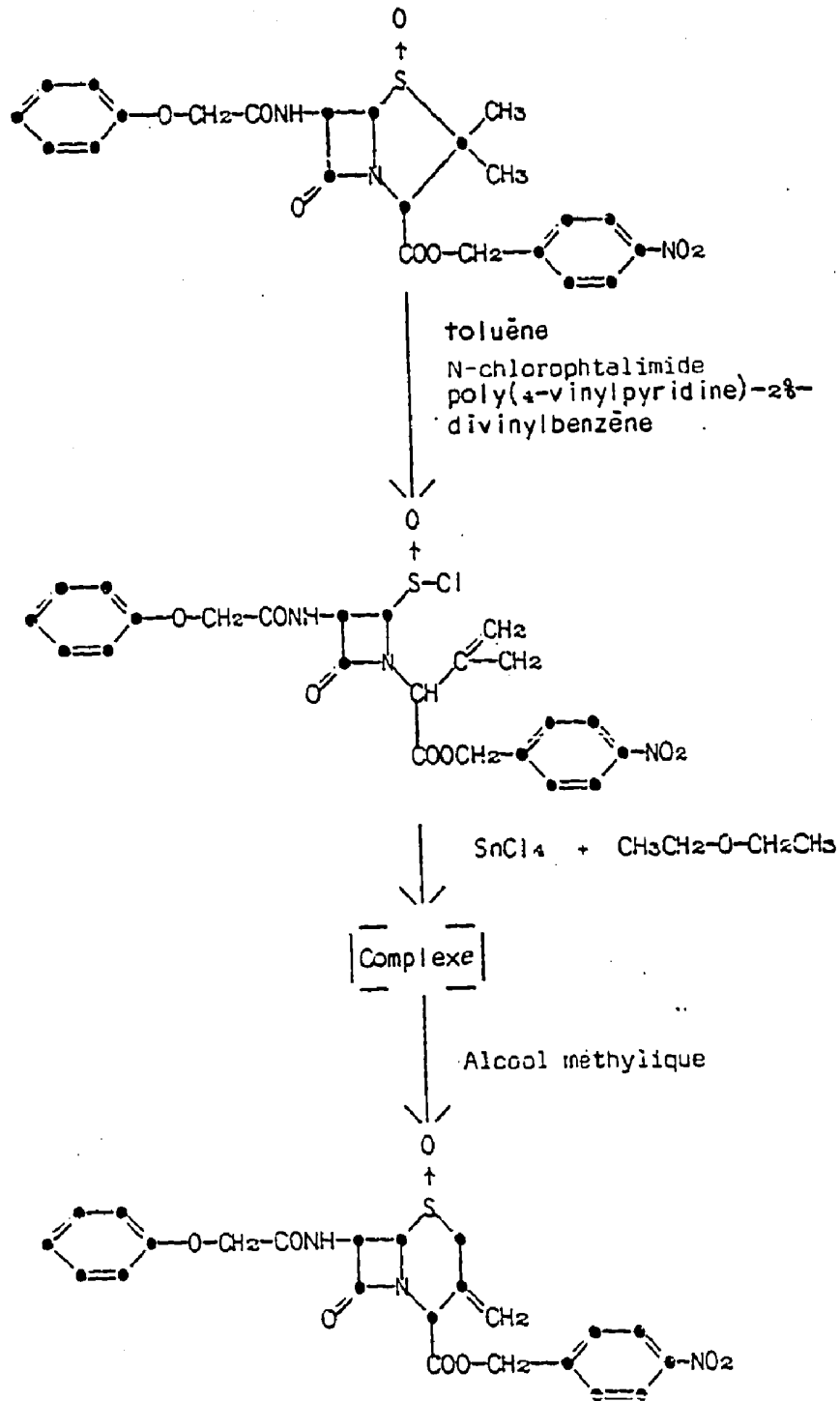
10 7-phénoxyacétamido-3-exométhylènecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle,

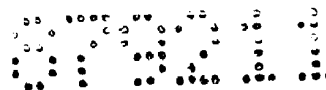
7-phénylacétamido-3-exométhylènecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, et

15 7-(2'-thiénylacétamido)-3-exométhylènecépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle.

Comme mentionné précédemment, dans l'ester de pénicilline-sulfoxyde de départ, la configuration du sulfoxyde peut être  $\alpha$  ou  $\beta$  ou un mélange des deux configurations. La configuration du sulfoxyde dans l'ester de 3-exométhylène-  
20 cépham obtenu est  $\beta$ .

Un mode de réalisation particulièrement préféré de cette invention est illustré par le schéma de réaction suivant dans lequel on fait réagir le 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle dans du toluène  
25 essentiellement sec, avec le N-chlorophthalimide en présence de poly(4-vinylpyridine) réticulée à raison d'environ 2 % avec du divinylbenzène et ayant une granulométrie moyenne d'environ 50 microns, pour former l'ester de 2-chlorosulfinylazétidinone substitué de façon correspondante. On sépare du milieu  
30 réactionnel le polymère et le phthalimide insolubles et on refroidit le filtrat. On ajoute environ 1 équivalent molaire d'éther diéthylique au filtrat refroidi puis on ajoute du chlorure stannique ce qui entraîne la formation d'un complexe orange-rouge contenant le coordinat éthéré. Puis on agite le  
35 complexe à la température ambiante pendant environ 6 heures, on le filtre, on le lave avec de l'hexane et on l'ajoute à un grand excès d'alcool méthylique pour former une suspension de 7-phénoxyacétamido-3-exométhylènecépham-4-carboxylate-1 $\beta$ -oxyde de p-nitrobenzyle.





Les exemples non limitatifs suivants illustrent encore le procédé de cette invention. A moins d'indication contraire, les pénicilline-sulfoxydes ont la configuration  $\beta$ .

EXEMPLE 1

5 Préparation du copolymère poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène

Dans un ballon à fond rond de 2 litres à trois tubulaires, on place 1100 ml d'eau et 4,8 g d'alcool polyvinylique et on chauffe la solution sous azote à 80°C. On ajoute rapidement en agitant à la solution chaude une solution de 10 50 g de 4-vinylpyridine et de 3,0 g de divinylbenzène dans 100 ml de toluène, puis on ajoute 2 g d'azobisisobutyronitrile. Le copolymère commence immédiatement à se former et l'on agite la suspension vigoureusement à 80°C pendant environ 16 heures.

15 On recueille le copolymère en filtrant le mélange réactionnel sur une toile puis on le lave abondamment avec de l'eau, de l'acétone, de l'éther diéthylique, du chlorure de méthylène et enfin avec de l'alcool méthylique. Il se produit un gonflement pendant le lavage avec l'éther diéthylique et 20 pendant les lavages au chlorure de méthylène et à l'alcool méthylique. Puis on sèche la résine copolymère et on obtient 45,05 g de résine séchée.

On termine la préparation de la résine en la broyant et en recueillant le produit qui traverse un tamis de 250 25 microns.

La teneur en azote de la résine est de 12 à 35 %, valeur déterminée par combustion.

EXEMPLE 2

On effectue la distillation azéotrope de 2 litres de 30 toluène de qualité réactif en enlevant et en rejetant 200 ml de liquide par un piège à eau Dean-Stark. On arrête le chauffage et l'on ajoute 50 g de copolymère de 4-vinylpyridine et de divinylbenzène (réticulé à environ 2 %) puis 100,3 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de 35 p-nitrobenzyle et 38,4 g de N-chlorophtalimide. On chauffe la suspension à la température de reflux pendant 100 minutes puis on la refroidit à 10°C et on l'agite pendant 10 minutes. On suit le cours de la réaction par RMN qui montre la production

me

de chlorure de sulfinyle avec un rendement d'environ 90 %. On filtre la suspension de réaction et l'on refroidit dans un bain de glace le filtrat contenant le chlorure de sulfinyle.

L'existence du chlorure de sulfinyle, le 3-méthyl-2-  
5 (2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidiny)-3-buténoate de p-nitrobenzyle, est confirmée par les données RMN :

- RMN ( $\text{CDCl}_3$ ) :
- $\delta 1,93$  (s, 3H, méthyle vinylique)
  - $\delta 4,33$  (s, 2H, méthyle phénoxylique)
  - $\delta 5,03-5,13$  (m, 3H,  $\text{CH}_2=\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{CH}}-$ )
  - 10  $\delta 5,30$  (s, 2H, méthylène de l'ester)
  - $\delta 5,57$  (d, 1H,  $J=4,5$  Hz, H en C-2 sur le noyau  $\beta$ -lactame)
  - $\delta 6,30$  (q, 1H,  $J=4,5$  Hz et  $9,0$  Hz, H en C-3 sur le noyau  $\beta$ -lactame)
  - 15  $\delta 6,8-7,0$  (m, 5H, aromatiques de la chaîne latérale)
  - $\delta 7,20-8,23$  (2d, 4H,  $J=9,0$  Hz, aromatiques de l'ester)
  - $\delta 7,82$  (s large, 1H, NH)

20 On ajoute 18,28 ml d'éther diéthylique au filtrat froid, puis 50 ml de chlorure stannique. On agite le complexe orange-rouge clair qui se forme 30 minutes à la température du bain de glace et 16 heures à la température ambiante, on le filtre et on le lave sur le filtre avec 400 ml d'hexane. On  
25 ajoute lentement le complexe à 600 ml d'alcool méthylique en agitant. On agite la suspension pendant 4 heures à une température de  $0^\circ\text{C}$ . On filtre le précipité blanc sale de produit,  
30 le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylènecépham-4-carboxylate-1-oxyle de p-nitrobenzyle, on le filtre, on le lave avec 100 ml d'alcool méthylique et on le sèche sous vide. Le produit cristallin, obtenu avec un rendement de 76,2 %, est blanc sale et fond à environ  $194,5-195^\circ\text{C}$ .

L'exemple précédent illustre le procédé effectué à une concentration de pénicilline-sulfoxyde par rapport au solvant  
35 d'environ 50 g à 1800 ml, ce qui est la concentration maximale à laquelle le procédé de la technique antérieure fournit le meilleur rendement. Le tableau suivant illustre le procédé de l'invention quand on l'effectue à trois fois la concentration

utilisée dans l'Exemple 2, le copolymère ayant la granulométrie moyenne préférée.

Exemple N°	Fénicilline (g) / Toluène (ml)	Granulométr. (μ) <sup>1</sup>	Rendement (%) <sup>2</sup>	Rendement (%) <sup>3</sup>
5				
3	15/175	40	84	71,1
4	15/175	70	87	73,0
5	15/175	100	88	73,9

10 1/ Poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène en billes.

2/ Rendement en 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidiny1)-3-buténoate de p-nitrobenzyle.

3/ Rendement en 7-phénoxyacétamido-3-exométhylè necépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle.

15

EXEMPLE 6

7-(4-Méthylphénoxyacétamido)-3-exométhylè necépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle

On fait la distillation azéotrope de 80 ml de  
 20 toluène en enlevant 8 ml de liquide dans un piège Dean-Stark. On refroidit le toluène et on ajoute 0,67 g de copolymère de poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène (réticulé à environ 2 %), 2 g de 6-(4-méthylphénoxyacétamido)-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 0,77 g de N-chloro-  
 25 phtalimide. On chauffe le mélange à la température de reflux pendant 5 minutes, on le refroidit dans un bain de glace et on le filtre pour enlever le copolymère et le phtalimide. Au filtrat jaune contenant le 3-méthyl-2,2-chlorosulfinyl-4-oxo-  
 3-p-méthylphénoxyacétamido-1-azétidiny1)-3-buténoate de p-  
 30 nitrobenzyle (dont la RMN est identique à celle du chlorure de sulfinyle produit dans les Exemples 2 à 5, à l'exception de la présence d'un signal à δ2,28, s, 3H, dû au groupement méthyle en position para de la chaîne latérale phénoxy-  
 acétamido), on ajoute 0,36 ml d'éther diéthylique puis 1,0 ml  
 35 de chlorure stannique. On agite le complexe jaune-brun résultant pendant 1 heure à 0°C puis pendant une nuit à la température ambiante et on le filtre. On ajoute le complexe brun foncé à de l'alcool méthylique. Le complexe commence à

ne

se décomposer lorsqu'on l'ajoute à l'alcool méthylique et il se forme une bouillie de produit insoluble. On agite la bouillie pendant 4 heures à 0°C, on la filtre, on la lave avec de l'alcool méthylique et on la sèche sous vide à la

5 température ambiante, ce qui donne 0,61 g de 7-(4-méthylphénoxyacétamido)-3-exométhylènenécépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, fondant à environ 172-174°C. Le spectre de résonance magnétique nucléaire du produit dans le DMSO-d<sub>6</sub> présente les signaux suivants (delta) : 2,23 (s, 3H, méthyle

10 du groupement 4-méthylbenzyle), 3,83 (q, 2H, J = 4, 9 Hz, H en C-2), 4,53 (s, 2H, méthylène de l'amide), 5,05 (d, 1H, J = 4,5 Hz, H en C-6), 5,28 (s, 2H, méthylène du groupement p-nitrobenzyle), 5,37 (s, 1H, H en C-4), 5,50 et 5,70 (2s, 2H, =CH<sub>2</sub>),

5,80 (q, 1H, J = 4,5, 10 Hz, H en C-7), 6,73 et 7,03

15 (2d, 4H, J = 9 Hz, H aromatiques de 4-méthylbenzyle), et 7,40 et 8,17 (2d, 4H, J = 9 Hz, H aromatiques du groupement p-nitrobenzyle).

EXEMPLE 7

7-Phénylacétamido-3-exométhylènenécépham-4-carboxylate-1-oxyde

20 de p-nitrobenzyle

On fait la distillation azéotrope de 300 ml de toluène de qualité réactif en enlevant et en rejetant 30 ml de liquide dans un piège à eau Dean-Stark. On arrête de chauffer et l'on ajoute 2,50 g de copolymère vinylpyridine-divinyl-

25 benzène (réticulé à environ 2 %). On chauffe la suspension de polymère à la température de reflux pendant quelques minutes pour enlever toute l'eau. On arrête de chauffer et l'on ajoute 7,28 g (0,015 mole) de 6-phénylacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 2,88 g de N-

30 chlorophthalimide. Puis on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 100 minutes et on le refroidit à 10°C et on le filtre dans un ballon à fond rond de trois tubulures refroidi dans un bain de glace. Le produit de cette réaction est le 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénylacétamido-1-

35 azétidiny)-3-buténoate de p-nitrobenzyle avec un rendement d'environ 78 %. L'identité du chlorure de sulfinyle est déterminée par RMN.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ1,80 (s, 3H, méthyle vinylique)

nc

- 5  $\delta 3,57$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$  de la chaîne latérale)  
 $\delta 5,0-5,13$  (m, 3H,  $\text{CH}_2=\overset{|}{\text{C}}-\overset{|}{\text{CH}}-$ )  
 $\delta 5,20$  (s, 2H,  $\text{CH}_2$  de l'ester)  
 $\delta 5,43$  (d, 1H,  $J=4,5$  Hz, H en C-2 sur le noyau  $\beta$ -lactame)  
 $\delta 6,42$  (q, 1H,  $J=4,5$  et  $9$  Hz, H en C-3 sur le noyau  $\beta$ -lactame )  
 $\delta 7,13$  (s, 5H, aromatiques de la chaîne latérale)  
 $\delta 7,4$  et  $8,18$  (2d, 4H,  $J=8$  Hz, aromatiques de l'ester)

10 On ajoute 1,37 ml (0,013 mole) d'éther diéthylique et 3,75 ml (0,032 mole) de chlorure stannique au mélange réactionnel et l'on obtient un complexe insoluble brun. On agite le complexe à la température du bain de glace pendant
 15 30 minutes puis à la température ambiante pendant environ 16 heures. On filtre le complexe brun-chocolat, on le lave avec 60 ml d'hexane puis on l'ajoute lentement à 45 ml d'alcool méthylique pour former une suspension du produit, le 7-
 20 phénylacétamido-3-exométhylènecepham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle. On agite la suspension du produit à la température du bain de glace pendant 4 heures, on filtre, on lave avec 15 ml d'alcool méthylique et on sèche sous vide, ce qui donne 4,3 g (rendement de 59,3 %) de produit séché fondant à environ 208-208,5°C après recristallisation dans l'acétone.

25 EXEMPLE 8

7-phénoxyacétamido-3-exométhylènecepham-4-carboxylate-1-oxyde de 2,2,2-trichloroéthyle

On fait la distillation azéotrope de 800 ml de toluène en utilisant un piège à eau Dean-Stark pour éliminer 80 ml
 30 de liquide. On arrête le chauffage et on ajoute au toluène chaud 6,68 g de poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène contenant environ 2 % de réticulation, 20 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de 2,2,2-trichloroéthyle et 7,74 g de N-chlorophthalimide. On chauffe la suspension à la
 35 température de reflux pendant 10 minutes puis on la refroidit dans un bain de glace pendant environ 20 minutes. On filtre la suspension froide pour enlever le copolymère et le phthalimide et on refroidit le filtrat dans un bain de glace. La production

du chlorure de sulfinyle, le 3-méthyl-2-(2-chlorosulfinyl-4-oxo-3-phénoxyacétamido-1-azétidiny1)-3-buténoate de 2,2,2-trichloroéthyle, avec un rendement d'environ 83 %, est démontrée par les données RMN.

- 5 RMN (CHCl<sub>3</sub>) :  $\delta$ 1,95 (s, 3H, méthyle vinylique)  
 $\delta$ 4,52 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ -)  
 $\delta$ 4,66 (d, 2H, J=2 Hz,  $-\text{CH}_2\text{CCl}_3$ )  
 $\delta$ 5,07-5,33 (m, 3H,  $\text{CH}_2=\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-\text{CH}-$ )  
 $\delta$ 5,53 (d, 1H, J=4,5 Hz, H en C-2 sur le noyau  $\beta$ -lactame)  
10  $\delta$ 6,28 (q, 1H, J=4,5 et 10 Hz, H en C-3 sur le noyau  $\beta$ -lactame)  
 $\delta$ 6,83-7,47 (m, 5H, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-O-)  
 $\delta$ 8,06 (1H, d, J=10 Hz, NH)

- 15 On ajoute 3,66 ml d'éther diéthylique au filtrat froid et, en agitant, on ajoute 10 ml de chlorure stannique. Après environ une heure d'agitation, le complexe commence à précipiter. On agite la suspension du complexe foncé pendant une nuit à la température ambiante puis on filtre et on lave  
20 avec 80 ml d'hexane. On ajoute le complexe résultant jaune-brun et ressemblant à du sable à 120 ml d'alcool méthylique et on refroidit le mélange dans un bain de glace. Quand, après environ 4 heures d'agitation, il ne précipite plus de produit, on réduit le volume de l'alcool méthylique à un tiers de son  
25 volume initial par évaporation. On dissout le concentré dans de l'acétate d'éthyle et on lave la solution deux fois avec une solution aqueuse à 5 % de bicarbonate de sodium et avec de l'eau puis on la sèche sur sulfate de magnésium. On évapore à  
30 siccité la solution séchée, ce qui donne 15,62 g du produit brut, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylènecepham-4-carboxylate-1-oxyde de 2,2,2-trichloroéthyle, sous forme d'une mousse brune.

- On met le produit en suspension dans 60 ml d'alcool éthylique et on chauffe la suspension à environ 50°C pour  
35 obtenir une solution. Par refroidissement à la température ambiante, le produit cristallise. On filtre le précipité cristallin et on le sèche, ce qui donne 1,9 g de produit fondant à environ 143,5-144°C.

RMN (CDCl<sub>3</sub>) : δ 3,75 (q, 2H, J = 4 et 18 Hz, H en C-2)  
 4,58 (s, 2H, méthylène de phénoxyacétyle)  
 4,83 (d, 2H, J = 1,5 Hz, CH<sub>2</sub> de trichloro-  
 éthyle)  
 5 4,95 (d, 1H, J = 4,5 Hz, H en C-6)  
 6,06 (q, 1H, J = 4,5 et 11 Hz, H en C-7)  
 5,53 (s, 1H, H en C-4)  
 5,42 et 5,87 (2s, =CH<sub>2</sub>)  
 8,16 (d, 1H, J = 11 Hz, NH) et  
 10 6,83-7,50 (m, 5H, H aromatiques)

L'exemple suivant est un exemple de procédé dans lequel on utilise un α-sulfoxyde de pénicilline comme substance de départ.

EXEMPLE 9

15 On sèche par distillation azéotrope un litre de benzène de qualité réactif en éliminant et en rejetant 100 ml de liquide à l'aide d'un piège à eau Dean-Stark, pendant la distillation. On arrête de chauffer le benzène et on ajoute 16,7 g de copolymère poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène  
 20 (réticulé à environ 2 %), 19,2 g de N-chlorophthalimide et 50,12 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-  
 α-oxyde de p-nitrobenzyle. On chauffe le mélange à la température de reflux pendant 120 minutes. On refroidit à 10°C  
 25 on la filtre pour enlever le polymère et le phthalimide insolubles. Le chlorure de sulfinyle est obtenu avec un rendement d'environ 93 % et on montre qu'il est totalement identique au chlorure de sulfinyle produit dans l'Exemple 2, à l'aide de son spectre RMN.  
 30 On ajoute 9,14 ml d'éther diéthylique au filtrat jaune-pâle puis on ajoute 25 ml de chlorure stannique. On agite le complexe presque incolore 30 minutes à 0°C puis pendant une nuit à la température ambiante. Le complexe granulé est devenu orange clair et on le filtre, on le lave  
 35 avec 200 ml d'hexane et on le sèche, ce qui donne une poudre fluide de couleur claire. On ajoute le complexe lentement à 300 ml d'alcool méthylique, avec formation intermédiaire d'une suspension épaisse du produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exo-

méthylènecépham-4-carboxylate-1 $\beta$ -oxyde de p-nitrobenzyle. On agite la suspension pendant 4 heures à 0°C, on la filtre, on lave avec 50 ml d'alcool méthylique et on sèche sous vide, ce qui donne 39,9 g (rendement de 79,9 %) de produit sous forme 5 de très fins cristaux fondant à environ 197-198°C.

L'exemple suivant est un exemple du procédé où l'on utilise un poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène réticulé à environ 4,5 %.

EXEMPLE 10

10 On sèche par distillation azéotrope 4 litres de toluène de qualité réactif, pendant 3 heures, en éliminant 400 ml de toluène et d'eau recueillis dans un piège Dean-Stark. On arrête la distillation et on ajoute 50,0 g de copolymère (réticulé à environ 4,5 %), 100,3 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-  
15 diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 45,68 g de N-chlorophthalimide. On chauffe le mélange à la température de reflux pendant 100 minutes puis on le refroidit à 0°-5°C et on le filtre dans 35 ml de toluène froid contenant 50 ml de chlorure stannique. On agite le complexe rouge-orange vif qui  
20 se forme, pendant une nuit à la température ambiante sans changement de couleur. On filtre le complexe, on le lave avec du pentane puis on l'ajoute à 500 ml d'alcool méthylique. On agite la bouillie de produit qui se forme pendant 6 heures et demi à environ 0°-5°C. On filtre la bouillie et on lave le  
25 produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylènecépham-4-carboxylate de p-nitrobenzyle, avec de l'éther diéthylique et on le sèche, ce qui donne 63,2 g (rendement de 63,3 %).

EXEMPLE 11

Régénération du copolymère poly(4-vinylpyridine)divinylbenzène  
30 On met en suspension dans 500 ml d'acétone le mélange copolymère/phtalimide recueilli dans une réaction typique où l'on a utilisé 35,1 g de copolymère. On chauffe la suspension au point d'ébullition au bain de vapeur et on la filtre à chaud. Le phtalimide est soluble dans l'acétone chaude et on  
35 le sépare du copolymère par filtration. Puis on délaie le copolymère dans 200 ml d'eau et l'on ajuste le pH à 9,5 avec de l'hydroxyde de sodium 1N (environ 42 ml sont nécessaires). On filtre le copolymère et on le lave avec de l'eau jusqu'à ce

que l'eau de lavage ait un pH neutre. On lave ensuite le copolymère avec de l'acétone pour enlever l'eau puis on le sèche sous vide à 50°C. Le copolymère régénéré séché pèse 34,3 g, ce qui représente une récupération de 97,7 %.

5 L'exemple suivant est un exemple du procédé dans lequel on utilise le copolymère régénéré, préalablement utilisé trois fois et régénéré après chaque utilisation par le procédé décrit dans l'exemple précédent.

EXEMPLE 12

10 On fait la distillation azéotrope de 460 ml de toluène de qualité réactif en enlevant 30 ml de liquide dans un piège Dean-Stark. On arrête de chauffer le toluène et on ajoute 12,0 g du copolymère régénéré. On chauffe la suspension à reflux en utilisant un piège Dean-Stark pour enlever l'eau et  
 15 on arrête le chauffage. A la solution chaude, on ajoute 36,0 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 13,8 g de N-chlorophtalimide. On chauffe le mélange réactionnel à la température de reflux en agitant pendant 100 minutes. On refroidit à 10°C la suspension brune,  
 20 on la filtre et on refroidit le filtrat dans un bain de glace. Au filtrat froid, on ajoute consécutivement 6,6 ml d'éther diéthylique et 18 ml de chlorure stannique. On agite le complexe orange foncé qui se forme 30 minutes à la température du bain de glace puis à la température ambiante pendant environ  
 25 16 heures puis on le filtre et on le lave avec 150 ml d'hexane. On ajoute lentement le complexe lavé à 215 ml d'alcool méthylique, avec formation d'une bouillie du produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylèncépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle. On agite la suspension pendant 4 heures à la  
 30 température du bain de glace, on filtre, on lave avec 50 ml d'alcool méthylique et on sèche sous vide, ce qui donne 25,7 g de produit blanc sale fondant à environ 195°C.

EXEMPLE 13

Préparation du copolymère 4-vinylpyridine-N,N'-méthylènebis-  
 35 acrylamide

Dans un ballon à fond rond à 3 tubulures de 1 litre équipé d'un manchon de chauffage, d'un appareil de barbotage d'azote, d'un agitateur, d'un thermomètre et d'un réfrigérant

ne

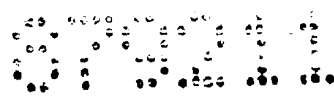
à reflux, on place 200 ml d'eau désionisée et 75 g de chlorure de sodium. On agite la solution sous azote pendant 30 minutes à la température ambiante et on ajoute une solution de 30,0 g de 4-vinylpyridine, de 3,0 g de N,N'-méthylènebisacrylamide et de 0,2 g d'azobisisobutyronitrile dans 90 ml de diisobutylcétone. On augmente la température de la solution de réaction à une valeur comprise entre environ 65°C et environ 70°C avec une agitation rapide (200 tours/minute). Après environ 30 minutes, il se forme un peu de précipité.

10 On agite le mélange réactionnel en chauffant pendant environ 18 heures et l'on recueille le polymère qui a précipité et on le lave comme suit. On distille d'abord la diisobutylcétone par distillation azéotrope en utilisant un piège Dean-Stark et, après refroidissement du mélange à la  
15 température ambiante, on ajoute 500 ml d'alcool méthylique. On agite la suspension vigoureusement pendant 15 minutes pour disperser le polymère et pour briser toutes les grosses particules. On verse la suspension dans 500 ml d'eau et on ajuste le pH à moins de 2 avec de l'acide chlorhydrique. On  
20 agite la suspension acidifiée pendant 30 minutes puis on la filtre sur un entonnoir Buchner avec une toile à beurre. On lave le polymère avec trois portions d'un litre d'eau et on sépare le polymère du premier et du second liquides de lavage par décantation. Après le troisième lavage, on ajuste le pH  
25 de la suspension à 8,0-8,5 avec de l'hydroxyde d'ammonium et on filtre le polymère. On lave à nouveau le polymère avec trois portions d'un litre d'eau et en décantant le liquide de lavage. On lave enfin le polymère pendant 15 minutes avec 500 ml d'alcool méthylique, on le filtre et on le sèche.

30 En suivant les conditions de polymérisation et en utilisant les mêmes quantités de 4-vinylpyridine et d'azobisisobutyronitrile que dans l'Exemple 13, on prépare les polymères de poly(4-vinylpyridine) réticulés suivants (polymère de vinylpyridine est abrégé en PVP), avec la  
35 quantité indiquée d'agent de réticulation indiqué.

13a PVP/triméthacrylate de 1,1,1-triméthylolpropane, préparé avec 3,0 g de triméthacrylate de 1,1,1-triméthylolpropane.

Me



13b PVP/diacrylate d'éthylène, préparé avec 1,5 g de diacrylate d'éthylène.

13c PVP/diméthylacrylate de triéthylèneglycol, préparé avec 1,5 g de diméthacrylate de triéthylèneglycol.

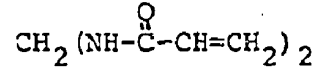
5 13d PVP/malonate de diallyle, préparé avec 1,5 g de malonate de diallyle.

Les polymères réticulés utilisés dans le procédé de cette invention, comme ceux décrits dans les Exemples 13a à 13d, sont soigneusement lavés avant leur utilisation en suivant le 10 mode opératoire de lavage décrit dans l'Exemple 13.

EXEMPLE 14

Procédé utilisant le poly(4-vinylpyridine)méthylènebisacrylamide

Dans un ballon à fond rond de 1 litre à trois tubulures 15 équipé d'un agitateur, d'un piège Dean-Stark et d'un réfrigérant à reflux, on place 250 ml de toluène et 6,3 g de poly(4-vinylpyridine)-N,N'-méthylènebisacrylamide



20 (réticulé à 10 %). On chauffe le mélange à la température de reflux jusqu'à ce que toute l'eau ait été recueillie dans le piège. On arrête le chauffage et on ajoute rapidement au mélange chaud 18,79 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 8,48 g de N-chloro- 25 phtalimide. On utilise environ 50 ml de toluène sec pour finir d'introduire par rinçage l'ester et le composé chloré. Puis on chauffe le mélange réactionnel à la température de reflux pendant 5 minutes puis on le refroidit à une température comprise entre environ 5°C et environ 10°C. On filtre le 30 mélange réactionnel froid contenant la chlorosulfinyl-azétidinone, dans un ballon sec pour séparer le polymère et le phtalimide et on lave le gâteau de filtration avec du toluène sec. On maintient à environ 5°C-10°C la température du filtrat froid contenant le composé chlorosulfinylique et on ajoute 35 3,43 ml d'éther diéthylique. Puis on ajoute rapidement 9,38 ml de chlorure stannique et on agite le mélange au froid pendant 30 minutes et pendant environ 18 heures à la température ambiante. On filtre le complexe rougeâtre, on le presse à sec

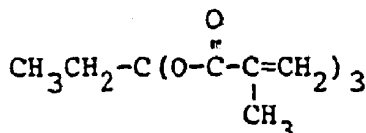
Me

sur le filtre, on le lave avec de l'hexane et on le sèche. On ajoute le complexe solide sec à 113 ml d'alcool méthylique et on agite la suspension pendant 4 heures à la température du bain de glace pour faire cristalliser le produit. On filtre la suspension de produit, on lave le produit avec de l'alcool méthylique et on le sèche. On obtient 13,6 g de produit, le 7-phénoxyacétamido-3-exométhylènegépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle, fondant à environ 193°C-195°C (rendement de 72,5 %). La pureté du produit, déterminée par chromatographie liquide sous pression élevée, est de 92,5 %.

EXEMPLE 15

Procédé utilisant le poly(4-vinylpyridine)/triméthacrylate de triméthylolpropane

On répète les modes opératoires et les conditions décrits dans l'exemple précédent en utilisant les mêmes quantités de solvant, de substance de départ, de réactif de chloration, de chlorure stannique et d'éther diéthylique, mais on remplace le poly(4-vinylpyridine)méthylènebisacrylamide par 6,3 g de poly(4-vinylpyridine)triméthacrylate de triméthylolpropane



(réticulé à 3 %). On isole le complexe de chlorure stannique et on recueille le produit en suivant les mêmes modes opératoires. On obtient 12,44 g (rendement de 63,3 %) de 7-phénoxyacétamido-3-exométhylènegépham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle.

EXEMPLE 16

Procédé utilisant la poly(4-vinylpyridine)méthyl-divinylpyridine

En suivant les modes opératoires et les conditions de réaction décrits dans l'Exemple 14, on sèche par distillation azéotrope 500 ml de toluène et 12,5 g de poly(4-vinylpyridine)-méthyl-divinylpyridine (réticulé à environ 2 %). On ajoute au mélange sec 37,5 g de 6-phénoxyacétamido-2,2-diméthylpénam-3-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle et 16,95 g de N-chlorophthalimide et on chauffe le mélange à la température de reflux pendant 5 minutes pour former le chlorure

nc

d'azétidinonesulfinyle. On filtre le mélange réactionnel pour enlever le polymère et le phtalimide et on traite le filtrat par 18,75 ml de chlorure stannique et 6,85 ml d'éther diéthylique. On agite le complexe qui se forme pendant une 5 nuit à la température ambiante puis on le filtre et on le sèche. On décompose le complexe dans 225 ml d'alcool méthylique et on obtient 23,0 g (rendement de 61,33 %) de 7-phénoxyacétamido-3-exométhylènecepham-4-carboxylate-1-oxyde de p-nitrobenzyle fondant à environ 191,5°C-193,5°C.

10 On lave soigneusement le polymère réticulé de poly-(4-vinylpyridine)méthyl-divinylpyridine utilisé dans cet exemple, avant de l'utiliser, en employant le mode opératoire de lavage décrit dans l'Exemple 13.

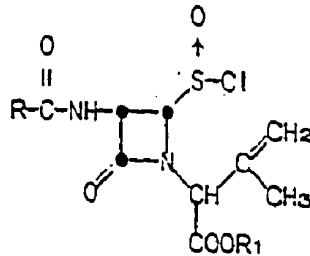
On suit les procédés des Exemples 10, 12, 14, 15 et 15 16 par RMN, ce qui confirme dans chaque cas la production in situ du chlorure de sulfinyle de l'Exemple 2. Les rendements dans chaque cas, obtenus pour le chlorure de sulfinyle, sont indiqués ci-dessous :

	<u>Exemple</u>	<u>Rendement, %</u>
20	10	76
	12	85
	14	86
	15	79
	16	72

REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'une 2-chlorosulfinyl-azétidine-4-one de formule

5

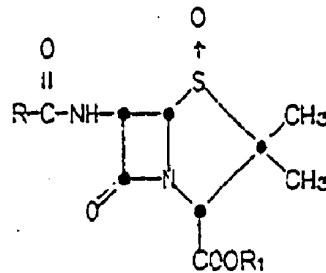


10

dans laquelle R est le reste d'un acide carboxylique et R<sub>1</sub> est un groupement protecteur du groupement acide carboxylique, qui consiste à faire réagir dans un solvant organique inerte dans des conditions essentiellement anhydres un ester de

15 pénicilline-sulfoxyde de formule

20



dans laquelle R et R<sub>1</sub> sont tels que définis précédemment,

25 avec un agent d'halogénéation N-chloré,

caractérisé en ce qu'on effectue la réaction en présence d'un polymère de polyvinylpyridine réticulé, ledit polymère étant réticulé à raison d'environ 1 à environ 10 %.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé

30 en ce qu'on effectue la réaction à une température comprise entre 75 et 175°C.

3. Procédé selon l'une ou l'autre des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que le rapport pondéral du polymère aux pénicilline-sulfoxydes est de 1:1 à 1:5.

35 4. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 3, caractérisé en ce que la polyvinylpyridine réticulée est la poly(4-vinylpyridine) réticulée.

5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en

ce que la poly(4-vinylpyridine) est réticulée par du divinylbenzène, du méthylènebisacrylamide ou du méthylènebis-méthacrylamide.

6. Procédé selon la revendication 5, caractérisé en ce que le polymère est réticulé par 2 à 5 %, en poids, de divinylbenzène.

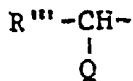
7. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, halométhyle ou cyanométhyle ;

ou bien R est le groupement R' où R' est un groupement phényle ou phényle substitué par un ou deux radicaux alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, alcoxy en C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, halo, hydroxy protégé, nitro, cyano et trifluorométhyle ;

ou bien R est un groupement de formule R"-O- où R" est un groupement t-butyle, 2,2,2-trichloroéthyle, benzyle, 4-nitrobenzyle ou 4-méthoxybenzyle ;

ou bien R est un groupement de formule R'''-(Z)-CH<sub>2</sub>- où R''' est un groupement R' tel que défini précédemment, 2-thiényne, 3-thiényne, 2-furyle, 3-furyle ou 1,4-cyclohexadiényne ; n vaut 0 ou 1 ; et Z est un atome O ou S, pourvu que, quand n est 1, R''' soit R' ;

ou bien R est un groupement aralkyle substitué de formule

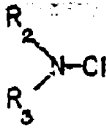


où R''' est tel que défini précédemment et Q est un groupement hydroxy protégé ou amino protégé.

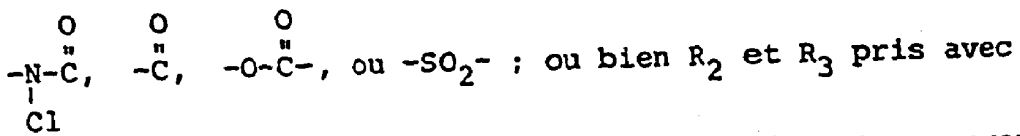
8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que R est un groupement de formule R'''-(Z)-CH<sub>2</sub>- où R''' est un groupement phényle ou 2-thiényne.

9. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que l'agent d'halogénéation N-chloré est un composé de formule

0001

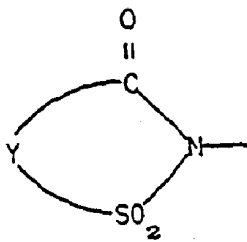


5 dans laquelle  $R_2$  est un atome d'hydrogène ou de chlore ou un groupement alkyle en  $C_1-C_3$ , cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro, et  $R_3$  est un groupement  $R_4-X$  où  $R_4$  est un groupement alkyle en  $C_1-C_3$ , cyclohexyle, phényle ou phényle substitué par  
 10 des radicaux chlore, brome, méthyle ou nitro, et X est



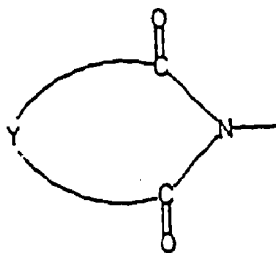
l'atome d'azote auquel ils sont liés définissent un noyau  
 15 hétérocyclique de formule

20



dans laquelle Y est un groupement *o*-phénylène ou  $-(CH_2)_n-$  où  
 n vaut 2 ou 3 ; ou un noyau de formule

25



30

dans laquelle Y est tel que défini précédemment.

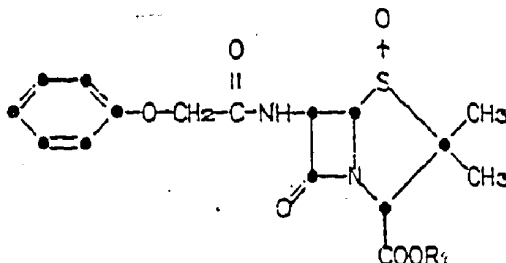
10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en  
 ce que l'agent d'halogénéation N-chloré est le N-chloro-  
 35 phtalimide.

11. Procédé selon l'une quelconque des revendications  
 1 à 10, caractérisé en ce que le solvant organique inerte est  
 choisi entre le benzène, le toluène et le xylène.

Me

12. Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 11, caractérisé en ce qu'on fait réagir le pénicilline-sulfoxyde de formule

5



10

dans le toluène, avec le N-chlorophtalimide, en présence d'environ 1 à 1,5 mole de polyvinylpyridine réticulée par mole d'ester de pénicilline-sulfoxyde et en ce que R<sub>1</sub> est un groupement t-butyle, diphenylméthyle, p-méthoxybenzyle ou p-nitrobenzyle, à une température comprise entre 110°C et 150°C.

13. 2-Chlorosulfinylazétidin-4-one, caractérisée en ce qu'elle est préparée par un procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 12.

ORIGINAL en QUARANTE-HUIT  
PAGES, comportant zéro  
mot nul et zéro mot  
rajouté.

Par procuration de la Société dite :  
ELI LILLY AND COMPANY,  
la Société LANGNER PARRY  
C/O M. Frank Seifert  
77 Frans De Ceusterlei  
SCHOTEN 2120 BELGIQUE.

le 3 octobre 1979

M. Courvaux