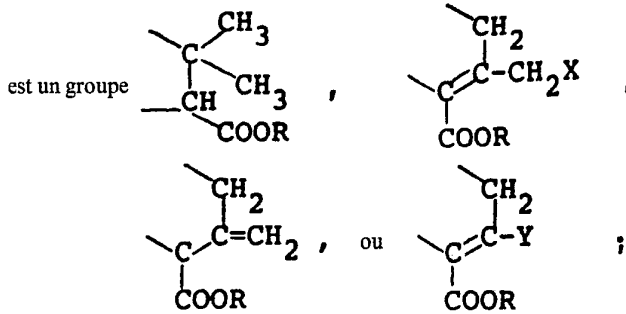
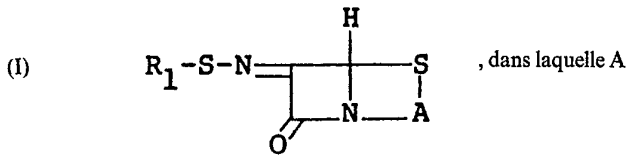


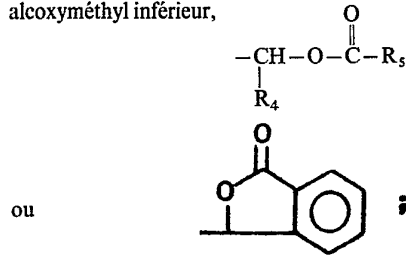


REVENDEICATIONS

1. Procédé de préparation d'un composé de formule:

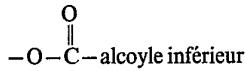


R est un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, benzyle, p-méthoxybenzyle, p-nitrobenzyle, diphenylméthyle, 2,2,2-trichloroéthyle, tri(alcoyle inférieur)silyle, alcoxyméthyl inférieur,

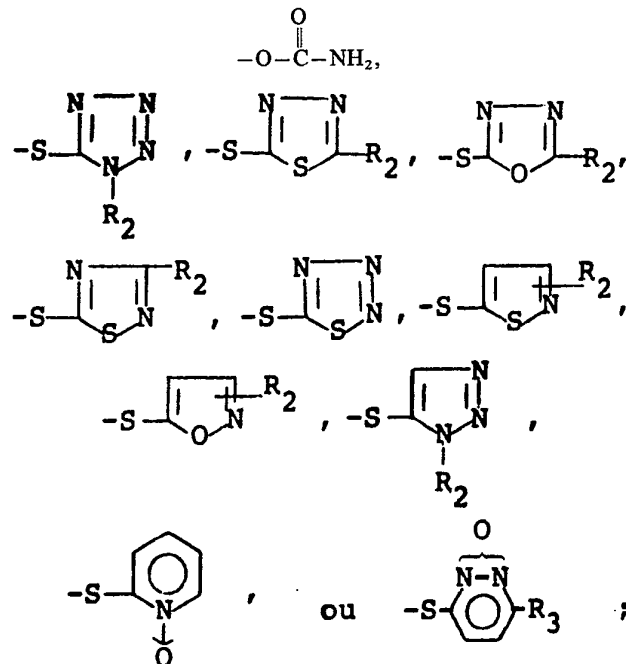


Y est un atome d'halogène ou un groupe alcoyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone;

X est un atome d'hydrogène, un groupe



où le groupe alcoyle a de 1 à 4 atomes de carbone,



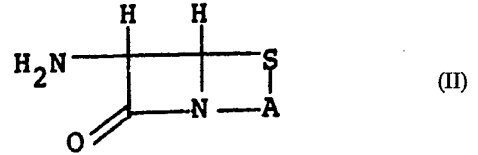
R<sub>1</sub> est un groupe alcoyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, phényle ou phényle ayant un substituant halogéno, alcoyle

inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone; R<sub>2</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone;

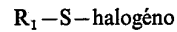
R<sub>3</sub> est un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, méthoxy, hydroxyle ou un atome d'halogène;

R<sub>4</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe alcoyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, et

R<sub>5</sub> est un groupe alcoyle inférieur ayant de 1 à 4 atomes de carbone, caractérisé en ce qu'on traite un composé de formule:



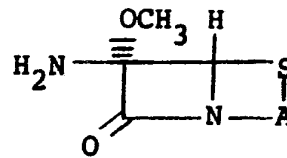
avec un excès molaire d'un halogénure de sulfényle de formule:



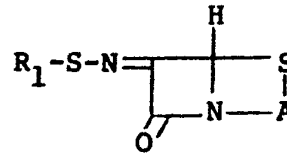
dans un solvant non aqueux inerte à une température de -30°C à +30°C pendant 1 à 24 h, dans lesquelles formules A, R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> sont tels que définis ci-dessus, et l'halogène est Br ou Cl.

2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'on utilise 2 à 4 équivalents du composé sulfényle de formule R<sub>1</sub>-S-Cl, en ce qu'on choisit le solvant non aqueux inerte parmi le chlorure de méthylène, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, le diméthylformamide et le tétrahydrofurane, un ou plusieurs fixateurs d'acide choisis parmi: l'oxyde de propylène, l'oxyde de butylène, la pyridine, une tri(alcoyle inférieur)amine, en ce que des tamis moléculaires pulvérisés sont présents pendant la réaction, et en ce qu'on conduit la réaction sous une atmosphère inerte.

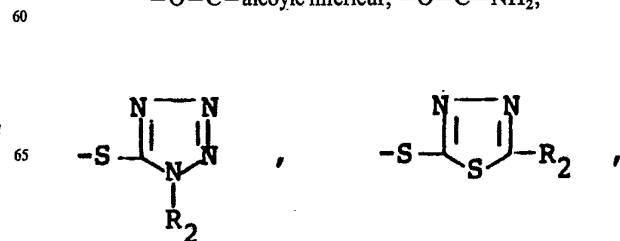
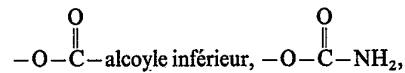
3. Procédé de préparation d'un composé de formule:

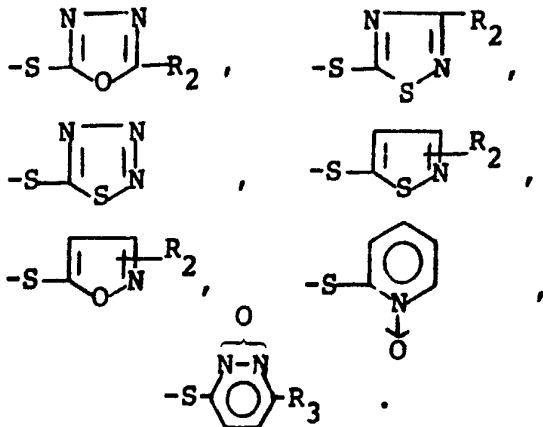


caractérisé en ce qu'on prépare une thio-oxime de formule:



par le procédé selon la revendication 1, et qu'on la fait réagir avec une phosphine choisie parmi une tri(alcoyle inférieur)phosphine, la triphénylphosphine et une tri(phényle substitué)phosphine dans un solvant inerte, et avec du méthanol en présence d'un catalyseur métallique, où A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis dans la revendication 1; R est un groupe ester facilement scindable choisi parmi les groupes t-butyle, benzyle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, diphenylméthyle, tri(alcoyle inférieur)silyle, alcoxyméthyle inférieur, et 2,2,2-trichloroéthyle, et X est un atome d'hydrogène, un groupe

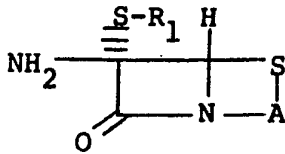




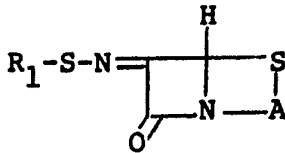
4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on fait réagir la thio-oxime et la phosphine en présence du solvant inerte à une température de 0 à 80°C pendant 1 à 24 h, puis on traite avec le méthanol et un catalyseur métallique pendant 4 à 6 h à une température de 0 à 80°C.

5. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce qu'on réunit la thio-oxime, la phosphine, le solvant inerte, le méthanol et le catalyseur métallique dans un mélange réactionnel en même temps, en ce qu'on garde le mélange à une température de 0 à 80°C pendant 4 à 8 h.

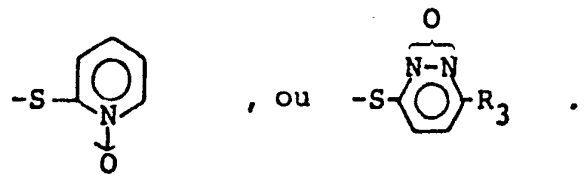
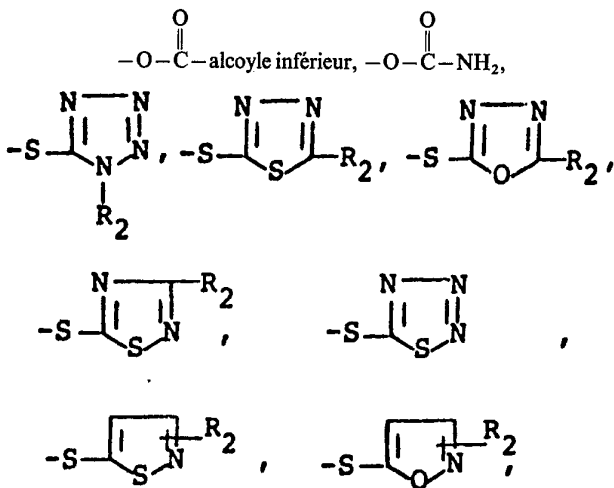
6. Procédé de préparation d'un composé de formule:



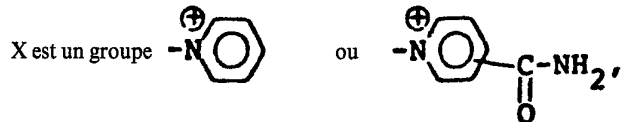
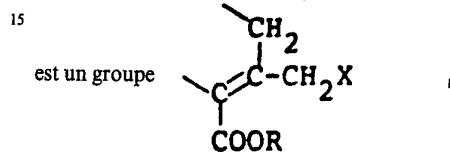
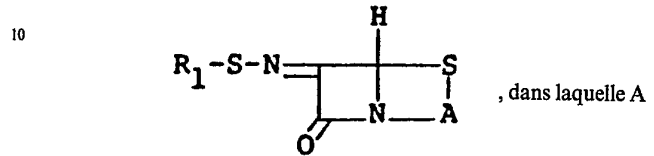
caractérisé en ce qu'on prépare une thio-oxime de formule:



par le procédé selon la revendication 1 et qu'on la fait réagir avec une phosphine choisie parmi une tri(alcoyle inférieur)phosphine, la triphénylphosphine et une tri(phényle substitué)phosphine en présence d'un solvant inerte et d'un gel de silice à une température de 0 à 80°C pendant 1 à 24 h, formules dans lesquelles A, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont tels que définis dans la revendication 1; R est un groupe ester facilement scindable choisi parmi les groupes t-butyle, benzyle, p-nitrobenzyle, p-méthoxybenzyle, diphenylméthyle, tri(alcoyle inférieur)silyle, alcoxyméthyle inférieur et 2,2,2-trichloroéthyl; X est un atome d'hydrogène, un groupe



7. Procédé de préparation d'un composé de formule



et les autres symboles sont tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un composé de même formule dans laquelle X est un groupe acétoxy par le procédé selon la revendication 1 et qu'on le fait réagir avec de la pyridine ou une carbamoylpyridine dans un solvant polaire et en présence d'un catalyseur.

35

Welch, «J. Org. Chem.», vol. 41, pp. 2220-2222, divulgue la réaction de l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA) avec un chlorure d'arylsulfényle dans des conditions aqueuses pour donner un mélange de pénicilline 6-substituée par un aryle sulfénamide et un diaryle sulfénimide.

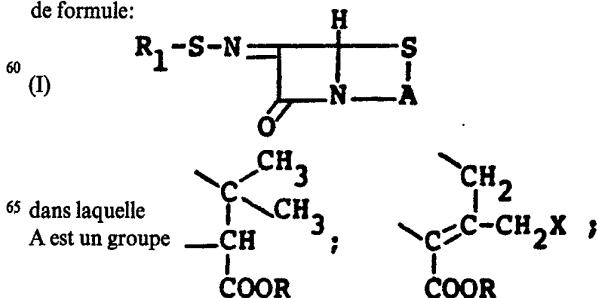
Dans le brevet US N° 3907788, on divulgue la réaction de l'acide 7-amino-céphalosporanique (7-ACA) avec une quantité équimolaire d'un dérivé sulfényle pour obtenir une 7-sulfénamidocéphalosporine.

L'association d'un agent antibactérien actif et d'un agent inhibant la β-lactamase est enseignée dans les brevets US N°s 3624225, 3867538 et 3952094.

Diverses 7α-méthoxy céphalosporines et 6α-méthoxy pénicillines acylées sont divulguées comme possédant une activité antibactérienne utile; voir par exemple brevets US Nos 3775410, 3780031, 3780033, 3780037, 3843641, 3920639, 3960845, 3978651, etc.

En outre, des 7-amino-7-thio-substituées (céphalosporines et des 6-amino-6-(thio-substituées) pénicillines sont divulguées dans les brevets US N°s 3840533 et 3855233.

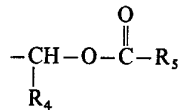
La présente invention a pour objet un procédé de préparation de nouvelles thio-oximes dérivées de céphalosporines et de pénicillines, de formule:



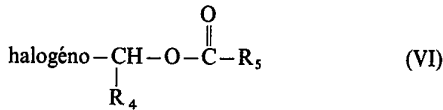
65 dans laquelle A est un groupe



On peut obtenir les composés de formule I dans laquelle R est un groupe

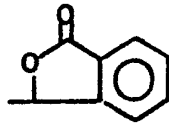


en traitant le composé de formule II dans laquelle R est un atome d'hydrogène soit avant, soit après la réaction avec le composé sulfénylé avec 1 ou 2 mol d'un composé de formule:

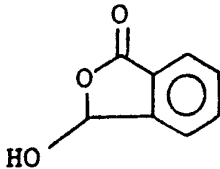


dans laquelle l'halogène est un atome de chlore ou de brome dans un solvant inerte tel que le diméthylformamide à la température ordinaire ou en dessous de celle-ci.

De manière analogue, on prépare les composés de formule I dans laquelle R est le groupe



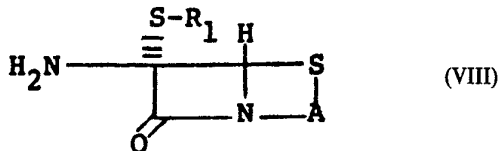
en traitant le composé de formule II dans laquelle R est un atome d'hydrogène soit avant, soit après la réaction avec le composé sulfénylé de formule III avec un composé de formule:



comme on enseigne dans le brevet US N° 3860579.

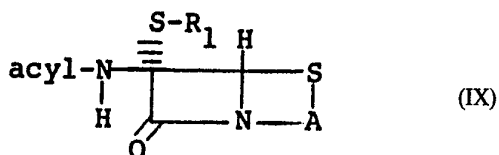
Les thio-oximes de formule I, notamment celles où R est un groupe ester facilement scindé tel que les groupes t-butyle, benzyle, p-méthoxybenzyle, p-nitrobenzyle, diphenylméthyle et 2,2,2-trichloroéthyle sont utiles comme composés intermédiaires pour la préparation de diverses 7-acyl-7 $\alpha$ -méthoxy céphalosporines et 6-acyl-6 $\alpha$ -méthoxy pénicillines actives antibactériennes par diverses voies.

Par exemple, on peut faire réagir la thio-oxime de formule I avec une tri(alcoyle inférieur)phosphine, une tri(phényle) ou une tri(phényle substituée)phosphine et de préférence la triphénylphosphine, puis par un traitement avec un catalyseur acide tel que le Silicagel pour obtenir la 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -(thio-substituée) céphalosporine ou une 6 $\beta$ -amino-6 $\alpha$ -(thio-substituée) pénicilline de formule:



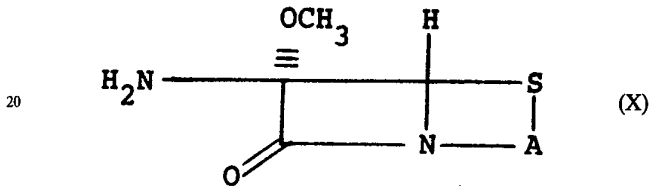
dans laquelle R<sub>1</sub> et A ont la signification ci-dessus. On conduit la réaction entre la thio-oxime de formule I et la phosphine dans un solvant inerte tel que le chlorure de méthylène, le chloroforme, l'acétate d'éthyle, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, etc., à environ 0°C jusqu'à environ 80°C pendant environ 1 à 24 h. On conduit de préférence la réaction sous une atmosphère inerte, par exemple d'azote ou d'argon.

On peut alors acyler le composé de formule VIII obtenu selon des procédés connus pour obtenir les composés de formule:



qu'on traite alors avec un sel de métal tel que l'acétate mercurique, le chlorure mercurique, le tétrafluoroborate d'argent, etc., en présence de méthanol, comme l'enseigne le brevet allemand N° 2360945 et comme décrit par Applegate *et al.* dans «J. Org. Chem.», vol. 39, pp. 2794-2796, pour obtenir les 7 $\alpha$ -méthoxy céphalosporines ou les 6 $\alpha$ -méthoxy pénicillines acylées correspondantes. Le groupe protecteur ester (c'est-à-dire lorsque R est un groupe t-butyle, benzyle, p-méthoxybenzyle, p-nitrobenzyle, diphenylméthyle, 2,2,2-trichloroéthyle) peut alors être séparé selon des procédés connus pour obtenir les composés finals sous forme d'acide libre.

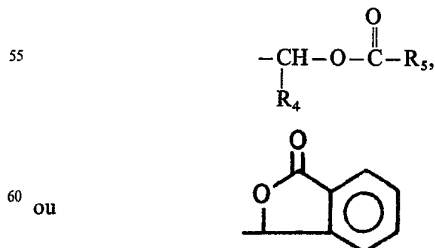
En variante, on peut traiter le composé de formule VIII avec un sel de métal tel que le chlorure mercurique en présence de méthanol, comme l'enseigne le brevet belge N° 811314 et comme l'indiquent Jen *et al.* dans «J. Org. Chem.», vol. 38, pp. 2857-2859, pour obtenir la 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -méthoxy céphalosporine ou 6 $\beta$ -amino-6 $\alpha$ -méthoxy pénicilline correspondante de formule:



Une acylation suivie de la séparation du groupe protecteur ester selon des procédés connus donne les produits finals désirés.

On a aussi découvert que l'on peut faire réagir les thio-oximes de formule I de manière à obtenir le composé de formule X directement, évitant ainsi la nécessité de procéder par l'intermédiaire de la formule VIII. On peut conduire cette réaction en préparant une solution de la thio-oxime de formule I dans un solvant inerte tel que le chlorure de méthylène, l'acétate d'éthyle, le chloroforme, le diméthylformamide, le tétrahydrofurane, etc., puis en ajoutant sous une atmosphère inerte une tri(alcoyle inférieur)phosphine ou une triphénylphosphine ou une tri(phényle substituée)phosphine; de préférence la triphénylphosphine. On garde le mélange réactionnel à une température d'environ 0°C jusqu'à environ 80°C pendant environ 1 à 24 h en agitant. On ajoute un catalyseur métallique tel que l'acétate mercurique, le chlorure mercurique, le tétrafluoroborate d'argent, l'acétate de plomb ou l'acétate de thallium, de préférence l'acétate mercurique, le chlorure mercurique ou le tétrafluoroborate d'argent et du méthanol au mélange réactionnel. Après environ 1 à 4 h, on concentre le mélange réactionnel et soit on isole le produit de formule X par des procédés connus, soit on l'acyle directement pour obtenir la 6-acyl-6 $\alpha$ -méthoxy pénicilline ou la 7-acyl-7 $\alpha$ -méthoxy céphalosporine désirée. En variante, on peut réunir la solution de thio-oxime, la phosphine, le catalyseur métallique et le méthanol dans un mélange réactionnel simultanément. Après environ 4 à 8 h à environ 0 à 80°C, on concentre le mélange réactionnel et soit on isole le produit de formule X, soit on l'acyle directement.

Les thio-oximes de formule I, notamment celles où R est un atome d'hydrogène, un groupe alcoyméthyl inférieur,



notamment celle où R est un atome d'hydrogène, possèdent la propriété pharmacologique utile d'inhiber les enzymes qui sont une  $\beta$ -lactamase. Ainsi, ces composés peuvent être associés à des agents antibactériens connus qui sont susceptibles à l'attaque par des enzymes qui sont des  $\beta$ -lactamases et ils renforcent l'activité antibactérienne de ces agents connus. Des exemples de ces agents

antibactériens connus comprennent des pénicillines telles que la pénicilline G, la pénicilline V, l'ampicilline, l'amoxycilline et l'épicilline, et de préférence l'ampicilline, et des céphalosporines telles que la céphradine, la céphalexine, la céfazoline, la céfoxitine, la céfaloridine, la céphaloglycine et le céfamandole, de préférence la céphradine. La thio-oxime est présente en une quantité d'environ 1 à 90% en poids de l'association antibactérienne. Du moment qu'une dose unitaire de la plupart des agents antibactériens pour un mammifère de 70 kg contient d'environ 250 mg à environ 2 g d'ingrédient actif, la thio-oxime est présente en une quantité d'environ 2,5 mg à environ 1,8 g dans la dose unitaire.

La thio-oxime et l'agent antibactérien actif sont mis en composition avec un véhicule pharmaceutiquement acceptable et d'autres ingrédients, selon la pratique pharmaceutique établie. La composition est préparée de manière à être administrée par voie orale ou parentérale suivant le mode d'administration qui convient le mieux pour l'agent antibactérien actif particulier. Ainsi, une composition injectable appropriée est un mélange à sec de l'agent antibactérien de la thio-oxime et de carbonate de sodium qu'on reconstitue alors avec de l'eau avant l'administration.

Les exemples suivants illustrent l'invention. Toutes les températures sont en degrés centigrades.

#### Exemple 1:

Acide 7-[[ (4-méthylphényl)thio]imino]-3-[(acétyloxy)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

On agite un mélange de 4 g (16,7 mmol) d'acide 7β-amino-3-[(acétyloxy)-méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique (c'est-à-dire 7-ACA), 8,3 ml (33,4 mmol) de bis(triméthylsilyl)acétamide, des tamis moléculaires pulvérisés (4A, ≈ 1000 perles), 16 ml d'oxyde de propylène et 320 ml de chlorure de méthylène à 26°C pendant 1,5 h sous une atmosphère d'azote. On refroidit le mélange jusqu'à 0°C et on ajoute goutte à goutte 10,07 g (66,8 mmol) de chlorure de p-toluènesulfényle goutte à goutte au cours de 20 min. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 3 h puis on le verse dans une solution de bicarbonate de sodium à 5%. On acidifie la couche inorganique en ajoutant de l'HCl 1N et on l'extrait deux fois avec 200 ml d'acétate d'éthyle. On sèche les extraits organiques réunis sur du Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> puis on les concentre sous pression réduite pour former une mousse de couleur tan. On triture la mousse avec de l'éthyléther pour obtenir 1,75 g d'une substance cristalline de couleur tan. La recristallisation sans chauffage à partir d'un mélange de méthanol/acétone/éther/hexane donne de l'acide 7-[[ (4-méthylphényl)thio]imino]-3-[(acétyloxy)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique cristallin pur jaune pâle qui fond à 204-205,5°C.

#### Exemple 2:

Acide 3-méthyl-7-[[ (4-méthylphényl)thio]imino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

On agite un mélange de 5 g (23,3 mmol) d'acide 7β-amino-3-méthyl-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique (c'est-à-dire 7-ADCA), 9,5 g (46,6 mmol) de bis(triméthylsilyl)acétamide, des tamis moléculaires pulvérisés (4A, ≈ 1000 perles), 10 ml d'oxyde de propylène et 200 ml de chlorure de méthylène à 26°C pendant 1,5 h sous une atmosphère d'azote. On refroidit le mélange réactionnel jusqu'à 0°C et on ajoute goutte à goutte 14,1 g (88,5 mmol) de chlorure de p-toluènesulfényle au cours de 20 min. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 3 h puis on le verse dans une solution de carbonate de sodium à 5%. Il se forme des cristaux jaune vif et on les sépare par filtration. On lave le dépôt de filtration avec une solution de sel à 8% et on le sèche sous vide. La recristallisation à partir d'un mélange de méthanol/acétate d'éthyle donne un échantillon pur d'acide 3-méthyl-7-[[ (4-méthylphényl)thio]imino]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique qui fond à 186-187°C.

#### Exemple 3:

Acide

7-[[ (4-méthylphényl)thio]imino]-3-[[ (1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

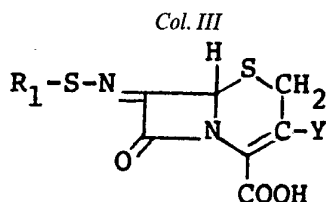
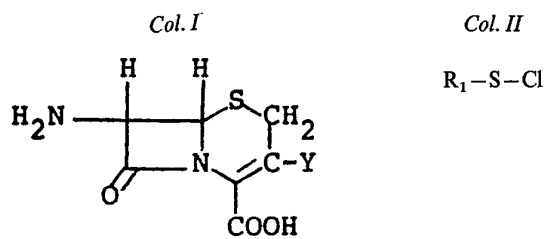
On agite un mélange de 5 g (15,9 mmol) d'acide 7β-amino-3-[[ (1-méthyltétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique, 7,12 g (34,9 mmol) de bis(triméthylsilyl)acétamide, des tamis moléculaires pulvérisés (4A, ≈ 1000 perles), 20 ml d'oxyde de propylène et 400 ml de chlorure de méthylène à 26°C pendant 1,5 h sous une atmosphère d'azote. On refroidit le mélange réactionnel jusqu'à 0°C et on ajoute goutte à goutte 10,1 g (63,6 mmol) de chlorure de p-toluènesulfényle au cours de 20 min. On agite le mélange à la température ordinaire pendant 3 h puis on le filtre. On extrait le filtrat deux fois avec 100 ml d'une solution de bicarbonate de sodium à 5%. On réunit les extraits aqueux, on les acidifie jusqu'à pH = 2,3 en ajoutant de l'HCl et on l'extrait deux fois avec 150 ml d'acétate d'éthyle. On réunit les extraits organiques, on les sèche (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), et on les concentre sous pression réduite pour obtenir une substance solide jaune brunâtre. La trituration avec de l'éther puis avec de l'hexane donne une substance solide de couleur tan clair; RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ 2,33 (S, 3H); 3,70 (S, 2H); 3,86 (S, 3H); 4,40 (S, 2H); 5,25 (S, 1H); 7,26 (M, 4H); I.R. (KBr) 1770, 1715 cm<sup>-1</sup>.

#### Exemples 4 à 22:

En procédant comme dans les exemples 1 à 3, mais en utilisant l'acide 7β-aminocéphalosporanique indiqué dans la colonne I et le chlorure de sulfényle indiqué dans la colonne II, on obtient la thio-oxime indiquée dans la colonne III.

	Col. I	Col. II	
		R <sub>1</sub> -S-Cl	
			Col. III
Ex.	X	R <sub>1</sub>	
4		-CH <sub>3</sub>	
5	-H		
6			
7	-H	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	

Ex.	X	R <sub>1</sub>	Ex.	X	R <sub>1</sub>
8			5 18		
9		-CH <sub>3</sub>	10 19		-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
10			15 20		
11		-CH <sub>3</sub>	25 21		
12		-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	30 22		-CH <sub>3</sub>
13			35 40	<i>Exemple 23:</i> <i>Acide 3-méthylène-7-[(4-méthylphényl)thio]imino}-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-octane-2-carboxylique</i>	
14		-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	En procédant comme dans l'exemple 1, mais en substituant l'acide 7β-amino-3-méthylène-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-octane-2-carboxylique au 7-ACA, on obtient l'acide 3-méthylène-7-[(4-méthylphényl)thio]imino}-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-octane-2-carboxylique.		
15			De manière analogue, en utilisant les composés sulfényle indiqués dans la colonne II des exemples 4 à 22 dans le procédé ci-dessus, on obtient d'autres composés à la portée de l'invention.		
16		-CH <sub>3</sub>	50 55	<i>Exemple 24:</i> <i>Acide 3-chloro-7-[(4-méthylphényl)thio]imino}-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique</i>	
17			En procédant comme dans l'exemple 1, mais en substituant l'acide 7β-amino-3-chloro-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique au 7-ACA, on obtient l'acide 3-chloro-7-[(4-méthylphényl)thio]imino}-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique.		
<i>Exemples 25 à 35:</i>					
65 En procédant comme dans l'exemple 24, mais en utilisant la 3-halogéno- ou alcoxycephalosporine indiquée dans la colonne I et le chlorure de sulfényle indiqué dans la colonne II, on obtient la thio-oxime indiquée dans la colonne III.					



Ex.	Y	R <sub>1</sub>
25	Cl	
26	Cl	-CH <sub>3</sub>
27	Br	
28	Br	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
29	I	
30	F	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
31	-OCH <sub>3</sub>	
32	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
33	-OCH <sub>3</sub>	
34	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
35	-OCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>

## Exemple 36:

Acide 6-[[4-méthylphényl]thio]imino}-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique

En procédant comme dans l'exemple 1, mais en substituant l'acide 6β-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique (c'est-à-dire 6-APA) au 7-ACA, on obtient l'acide 6-[[4-méthylphényl]thio]imino}-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique.

En outre, en utilisant les chlorures de sulfényle de la colonne II des exemples 4 à 22 dans le procédé ci-dessus, on obtient d'autres pénicillines (6-substituées) thio-oxime.

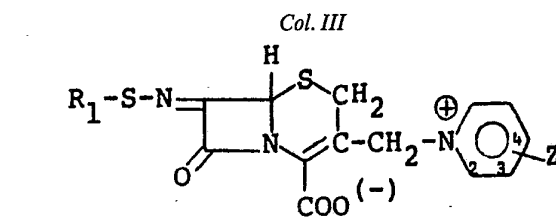
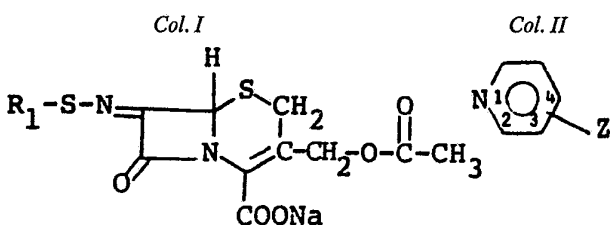
## Exemple 37:

Acide 3-[[4-(aminocarbonyl)pyridino]méthyl]-7-[[4-méthylphényl]thio]imino}-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

On lyophilise une solution aqueuse de l'acide 7-[[4-méthylphényl]thio]imino}-3-[(acétyloxy)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique de l'exemple 1 et du bicarbonate de sodium pour obtenir le sel de sodium. On chauffe un mélange aqueux de ce sel de sodium, de 4-pyridinecarboxamide et de thiocyanate de potassium à 50°C pendant 24 h. On traite la solution obtenue par chromatographie pour séparer l'acide 3-[[4-(aminocarbonyl)pyridino]méthyl]-7-[[4-méthylphényl]thio]imino}-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique.

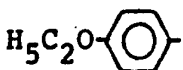
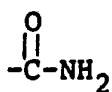
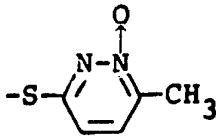

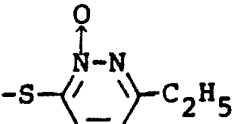
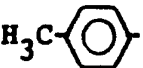
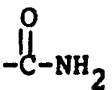
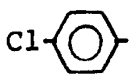
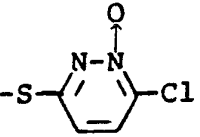
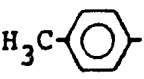
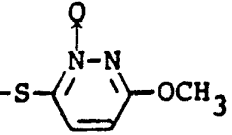
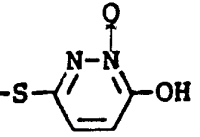
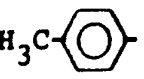
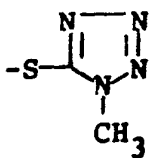
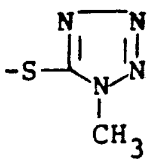

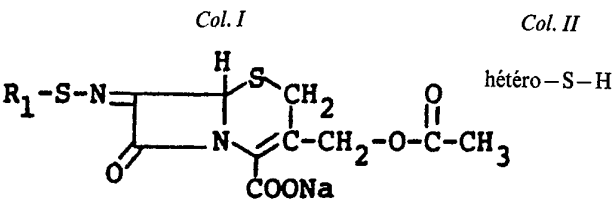
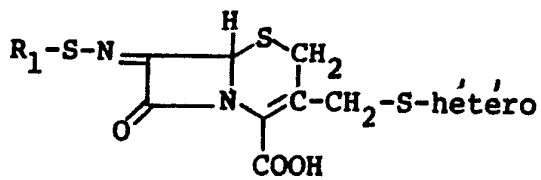
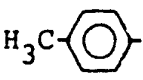
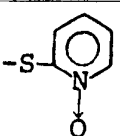
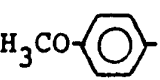
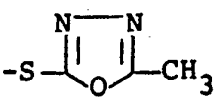
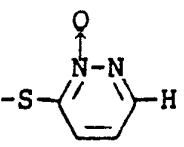
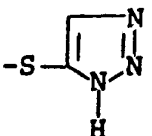
## Exemples 38 à 46:

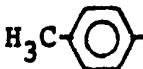
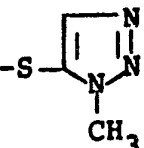
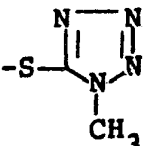
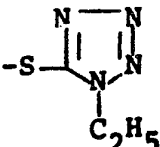
En procédant comme dans l'exemple 37, mais en utilisant la thio-oxime indiquée dans la colonne I et la pyridine indiquée dans la colonne II, on obtient le produit indiqué dans la colonne III.



Ex.	R <sub>1</sub>	Z
38	-CH <sub>3</sub>	
39		-H
40	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	
41		
42	-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-H
43		



Ex.	R <sub>1</sub>	Z	Ex.	R <sub>1</sub>	hétéro
44		 (position 4)	50	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	
45	-CH <sub>3</sub>	-H	51		
46		 (position 3)	52		
<i>Exemple 47:</i>			53		
<i>Acide 7-[[ (4-méthylphényl)thio]imino]-3-[[ (1-oxopyridazin-3-yl)-thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique</i>			54	CH <sub>3</sub> -	
On lyophilise une solution aqueuse de l'acide 7-[[ (4-méthylphényl)thio]imino]-3-[[ (acétyloxy)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique de l'exemple 1 et du bicarbonate de sodium pour obtenir le sel de sodium. On dissout le sel de sodium dans un mélange 1/1 d'acétone/eau et on ajoute le sel de sodium du 1-oxopyridazine-3-thiol sous une atmosphère d'azote. On chauffe la solution à 60°C pendant plusieurs heures, on la dilue avec de l'eau et on l'acidifie pour obtenir l'acide 7-[[ (4-méthylphényl)thio]imino]-3-[[ (1-oxopyridazin-3-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique.			55		
<i>Exemples 48 à 62:</i>			56	CH <sub>3</sub> -	
En procédant comme dans l'exemple 47, mais en utilisant la thio-oxime indiquée dans la colonne I et le composé hétérothio indiqué dans la colonne II, on obtient les produits indiqués dans la colonne III.			57	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> -	
	Col. I	Col. II			
		hétéro-S-H			
	Col. III				
					
Ex.	R <sub>1</sub>	hétéro	Ex.	R <sub>1</sub>	hétéro
48			58		
49	CH <sub>3</sub> -		59	CH <sub>3</sub> -	

Ex.	R <sub>1</sub>	hétéro
60		
61	$\underline{t}\text{-C}_4\text{H}_9$	
62	$\underline{i}\text{-C}_3\text{H}_7$	

## Exemple 63:

Diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -[(4-méthylphényl)thio]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

a) Diphénylméthylester d'acide 7-[[4-méthylphényl)thio]imino]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

On ajoute goutte à goutte 7,14 g (45 mmol) de chlorure de p-toluènesulfényle dans 50 ml de chlorure de méthylène sec en agitant sous une atmosphère d'azote à une solution froide (0°C) de 7 g (14,15 mmol) de diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique dans 600 ml de chlorure de méthylène sec et 60 ml d'oxyde de propylène contenant également 50 g de tamis moléculaire pulvérisé (4A). On agite le mélange réactionnel et on laisse la température monter jusqu'à 26°C au cours de 3 h. On filtre le mélange obtenu et on concentre le filtrat en une huile sous pression réduite. La cristallisation à partir d'un mélange de chlorure de méthylène/éthyléther (0°C) donne des aiguilles jaunes fines qui fondent à 154-155°C.

b) Diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -[(4-méthylphényl)thio]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

On ajoute 1,32 g de triphénylphosphine solide à une solution agitée de 1,03 g de diphénylméthylester d'acide 7-[[4-méthylphényl)thio]imino]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique de l'étape a dans 100 ml de chlorure de méthylène à 26°C sous une atmosphère d'azote. On agite le mélange pendant 5 h à 26°C; à ce moment, la chromatographie sur couche mince indiquait l'absence de la substance de départ. On concentre alors le mélange réactionnel sous pression réduite et on l'élue directement sur une colonne de Silicagel. L'élution avec un mélange à 5% d'acétate d'éthyl/chlorure de méthylène donne le diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -[[4-méthylphényl)thio]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique sous forme d'une huile limpide presque incolore qui a les propriétés suivantes: RMP (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,00 (Br.S, 2H, échangé avec D<sub>2</sub>O); 2,30 (S, 3H); 3,60 (S, 2H); 3,76 (S, 3H); 4,26 (d de d, 2H, J = 13); 4,73 (S, 1H); 6,86 (S, 1H); 7,30 (M, 14H); I.R. (CHCl<sub>3</sub>) 1775, 1715 cm<sup>-1</sup>.

En variante, on peut obtenir le produit désiré en ajoutant 2 g de Silicagel acide (Mallinckrodt Silicar CC-4), suivi de 0,44 g de

triphénylphosphine à une solution agitée de 1,03 g de thio-oxime qui est le produit de l'étape a dans 50 ml de chlorure de méthylène à 26°C sous une atmosphère d'azote. On agite le mélange à 26°C pendant 2 h; à ce moment, la chromatographie sur couche mince indiquait l'absence de matière de départ. On concentre le mélange réactionnel sous pression réduite jusqu'à un volume d'approximativement 20 ml et on l'élue directement sur une colonne de Silicagel (Mallinckrodt Silicar CC-7). L'élution avec un mélange de 5% d'acétate d'éthyle/chlorure de méthylène donne le diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -[(4-méthylphényl)thio]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique sous forme d'une huile.

## Exemple 64:

15 Diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -méthylthio-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

a) Diphénylméthylester d'acide 7-[(méthylthio)imino]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

On ajoute goutte à goutte en agitant 0,747 g (9 mmol) de chlorure de méthylsulfényle dans 15 ml de chlorure de méthylène sec sous une atmosphère d'azote à une solution froide (0°C) de 2 g (3 mmol) de diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique dans 160 ml de chlorure de méthylène sec et 16 ml d'oxyde de propylène contenant aussi 15 g de tamis moléculaire pulvérisé (4A). On agite le mélange réactionnel et on laisse la température monter à 26°C au cours de 8 h. On filtre le mélange obtenu et on concentre le filtrat sous pression réduite en une substance solide semi-cristalline. La cristallisation à partir de chlorure de méthylène/éthyléther (0°C) donne des aiguilles blanches de diphénylméthylester d'acide 7-[(méthylthio)imino]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique qui fond à 213-214°C.

b) Diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -méthylthio-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

En traitant la thio-oxime provenant de l'étape a selon l'un ou l'autre des procédés exposés dans l'exemple 63b, on obtient le diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -méthylthio-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique sous forme d'une huile; RMP (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  2,30 (Br. S, 2H, échangé avec D<sub>2</sub>O); 2,33 (S, 3H); 3,66 (S, 2H); 3,83 (S, 3H); 4,36 (M, 2H); 4,78 (S, 1H); 6,90 (S, 1H); 7,33 (M, 10H); I.R. (CDCl<sub>3</sub>) 1775, 1715 cm<sup>-1</sup>.

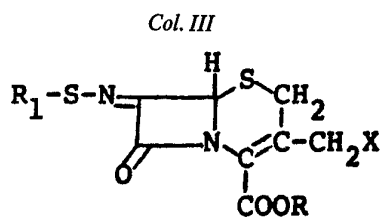
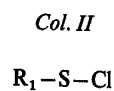
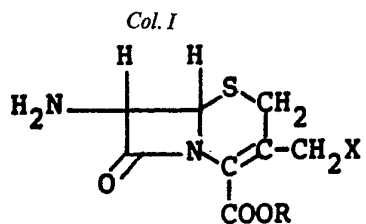
## Exemple 65:

50 Diphénylméthylester d'acide 7-[[4-méthylphényl)thio]imino]-3-[[acétyloxy)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique


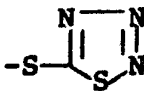
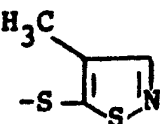
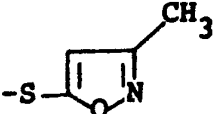
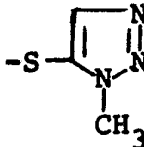
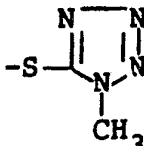
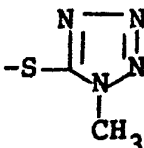
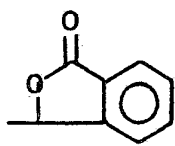
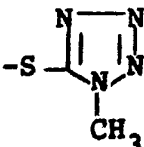
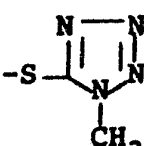
En procédant comme dans l'exemple 63a, mais en utilisant le diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-3-[[acétyloxy)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique comme matière de départ, on obtient le diphénylméthylester d'acide 7-[[4-méthylphényl)thio]imino]-3-[[acétyloxy)méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique après chromatographie sur Silicagel sous forme d'une huile jaune: RMP (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,96 (S, 3H); 2,33 (S, 3H); 3,41 (M, 2H); 4,85 (d de d, 2H, J = 13); 5,26 (S, 1H); 6,91 (S, 1H); 7,28 (M, 14H); I.R. (CHCl<sub>3</sub>) 1775, 1730, 1720 (Sh) cm<sup>-1</sup>.

## Exemples 66 à 87:

65 En procédant comme dans l'exemple 63a, mais en utilisant l'ester d'acide 7 $\beta$ -aminocéphalosporanique indiqué ci-dessous dans la colonne I et le chlorure de sulfényle indiqué dans la colonne II, on obtient comme produit la thio-oxime indiquée dans la colonne III.



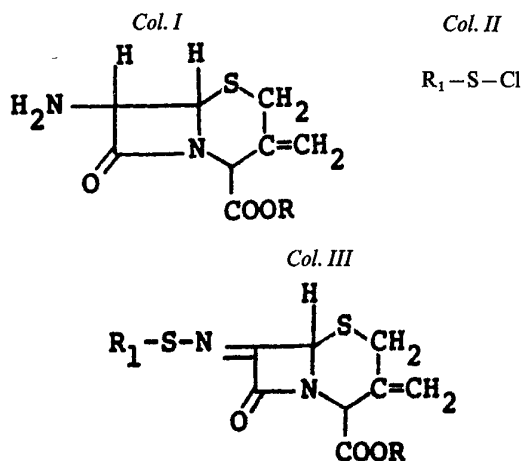
Ex.	X	R	R <sub>1</sub>
66	-H	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>
67	-O-C(=O)-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
68	-O-C(=O)-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-CH <sub>2</sub> -	-n-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
69	-O-C(=O)-NH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -CCl <sub>3</sub>	Cl-
70	-O-C(=O)-NH <sub>2</sub>	-CH-	H <sub>3</sub> C-
71	-H	-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
72		-CH <sub>2</sub> -CCl <sub>3</sub>	
73		-CH <sub>2</sub> -	H <sub>3</sub> CO-
74		-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>3</sub>
75		-t-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	

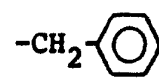

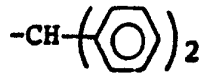
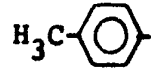
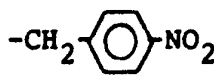

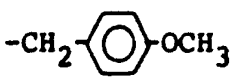
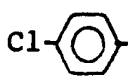
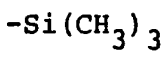
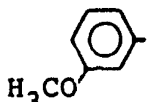
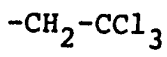

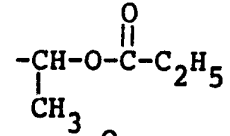

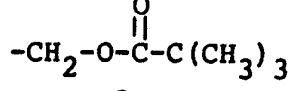
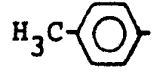
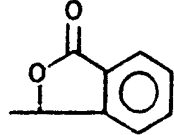

Ex.	X	R	R <sub>1</sub>
76		$-\underline{t}\text{-C}_4\text{H}_9$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
77		$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$-\underline{t}\text{-C}_4\text{H}_9$
78		$-\text{CH}_2\text{CCl}_3$	$\text{H}_5\text{C}_2\text{-C}_6\text{H}_4$
79		$-\text{CH}_2\text{OCH}_3$	$-\text{CH}_3$
80		$-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$	$\text{C}_6\text{H}_5$
81	$-\text{H}$	$-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
82	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$
83		$-\underline{i}\text{-C}_3\text{H}_7$	$\text{H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$
84			$\text{H}_3\text{C-C}_6\text{H}_4$
85		$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$
86	$-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}(\text{CH}_3)-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
87		$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$-\text{CH}_3$

Les thio-oximes qui sont les produits des exemples 66 à 87 peuvent alors être mis en réaction selon l'un ou l'autre des procédés de l'exemple 63b pour donner l'ester d'acide 7β-amino-7α-(substitué)thiocéphalosporanique correspondant.

Exemples 88 à 96:

En procédant comme dans l'exemple 63a, mais en utilisant l'ester d'acide 7β-aminocephalosporanique indiqué ci-dessous dans la colonne I et le chlorure de sulfényle indiqué dans la colonne II, on obtient comme produit la thio-oxime indiquée dans la colonne III.



Ex.	R	R <sub>1</sub>
88		
89		
90		
91		
92		
93		
94		
95		
96		

Les thio-oximes qui sont les produits des exemples 88 à 96 peuvent être mis en réaction selon l'un ou l'autre des procédés de l'exemple 63b pour donner l'ester d'acide 7β-amino-7α-(thio-substitué)cephalosporanique correspondant.

Exemples 97 à 110:

En procédant comme dans l'exemple 63a, mais en utilisant l'ester d'acide 7β-aminocephalosporanique indiqué ci-dessous dans la colonne I et le chlorure de sulfényle indiqué dans la colonne II, on obtient la thio-oxime qui est le produit indiqué dans la colonne III.

(Tableau en pages suivantes)

Les thio-oximes qui sont les produits des exemples 97 à 110 peuvent être mis en réaction selon l'un ou l'autre des procédés de l'exemple 63b pour donner l'ester d'acide 7β-amino-7α-(thio-substitué)cephalosporanique correspondant.

Exemple 111:

2,2,2-trichloroéthylester d'acide 6β-amino-6α-[(4-méthylphényl)thio]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique

a) 2,2,2-trichloroéthylester d'acide 6-[(4-méthylphényl)thio]imino}-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique

On ajoute goutte à goutte 0,262 ml (1,88 mmol) de triéthylamine sous une atmosphère d'azote à un mélange froid (0°C) de 1 g (1,88 mmol) de sel de p-toluènesulfonate de 2,2,2-trichloroéthylester d'acide 6β-amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique dans 80 ml de chlorure de méthylène sec et 8 ml d'oxyde de propylène contenant également 10 g de tamis moléculaire pulvérisé (4A). Lorsque l'addition est complète, on ajoute goutte à goutte en agitant 0,9 g (5,64 mmol) de chlorure de p-toluènesulfényle. On agite le mélange réactionnel à 0°C pendant 2 h et à 26°C pendant 30 min. On filtre le mélange obtenu et on évapore le filtrat à sec sous pression réduite. La chromatographie sur une colonne de Silicagel (Mallinckrodt Silicar CC-7) (chlorure de méthylène) donne le 2,2,2-trichloroéthylester d'acide 6-[(4-méthylphényl)thio]imino}-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique sous forme d'une huile jaune brillante limpide; RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,60 (Br.S, 6H; 2,36 (S, 3H; 4,73 (S, 1H; 4,80 (S, 2H; 5,73 (S, 1H; 7,33 (d de d, 4H); I.R. (CHCl<sub>3</sub>) 1780, 1760 (Sh) cm<sup>-1</sup>; U.V. (MeOH) 226 mμ (ε 8.300); 267 mμ (ε 3.600); 338 mμ (ε 3.600); spectre de masse m/e 466 (M<sup>+</sup>).

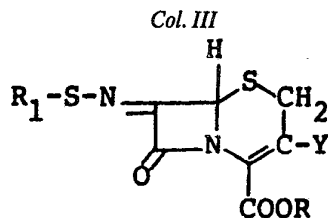
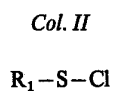
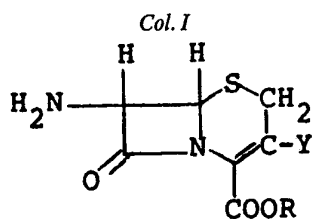
b) 2,2,2-trichloroéthylester d'acide 6β-amino-6α-[(4-méthylphényl)thio]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique

On fait réagir la thio-oxime qui est le produit de l'étape a avec la triphénylphosphine selon le deuxième procédé exposé dans l'exemple 63b pour obtenir le 2,2,2-trichloroéthylester d'acide 6β-amino-6α-[(4-méthylphényl)thio]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique sous forme d'une huile; RMP (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,55 (S, 3H; 1,63 (S, 3H; 2,36 (S, 5H, 3H après échange D<sub>2</sub>O); 4,55 (S, 1H); 4,76 (S, 2H); 5,50 (S, 1H); 7,30 (d de d, 4H, J=8); I.R. (CHCl<sub>3</sub>) 1780, 1770 (Sh) cm<sup>-1</sup>; spectre de masse m/e 468 (M<sup>+</sup>).


Exemple 112:

2,2,2-trichloro-éthylester d'acide 6α-méthoxy-6β-[(phénylacétyl)amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique

On dissout 16,1 g (34,54 mmol) de la thio-oxime qui est le produit de l'exemple 111a et 27,66 g (103,6 mmol) de triphénylphosphine dans 600 ml de chlorure de méthylène à 26°C. On ajoute immédiatement une solution de 11,02 g d'acétate mercurique dans 150 ml de méthanol et on laisse agiter le mélange pendant 3,5 h. On évapore à



Ex.	R	Y	R <sub>1</sub>
97	$-CH_2-$	Cl	$H_3C-$
98	$-CH-$ <sub>2</sub>	Cl	$-CH_3$
99	$-CH_2-$	Br	$-C_2H_5$
100	$-CH_2-$	F	
101	$-CH_2CCl_3$	I	$H_3CO-$
102	$-CH_2-O-\overset{O}{\parallel}C-C(CH_3)_3$	Cl	$-CH_3$
103	$-CH-O-\overset{O}{\parallel}C-C(CH_3)_3$	Cl	$H_3C-$
104		Cl	$-CH_3$
105		$-OCH_3$	$H_3C-$
106	$-Si(CH_3)_3$	$-OC_2H_5$	$-CH_3$
107	$-CH-$ <sub>2</sub>	$-OCH_3$	
108	$-CH_2-$	$-OCH_3$	

Ex.	R	Y	R <sub>1</sub>
109	-CH <sub>2</sub> CCl <sub>3</sub>	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
110	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	-OCH <sub>3</sub>	H <sub>3</sub> C- 

sec le mélange réactionnel sous pression réduite puis on le redissout dans 600 ml de chlorure de méthylène et 150 ml d'oxyde de propylène. On réfrigère cette solution jusqu'à -10°C et on ajoute goutte à goutte en agitant une solution de 25,8 g de chlorure de phénylacétyle dans 80 ml de chlorure de méthylène. Après 3 h, on concentre le mélange réactionnel en une huile et on conduit une chromatographie sur Silicagel (Mallinckrodt Silicar CC-7). On isole le 2,2,2-trichloroéthylester d'acide 6 $\alpha$ -méthoxy-6 $\beta$ -[(phénylacétyl)-amino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique sous forme d'une huile limpide: RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1,40 (S, 3H); 1,46 (S, 3H); 3,40 (S, 3H); 3,63 (S, 2H); 4,51 (S, 1H); 4,81 (S, 2H); 5,66 (S, 1H); 7,30 (S, 5H).

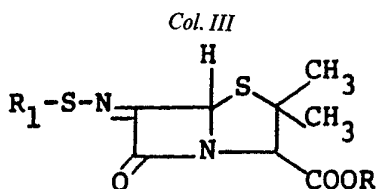
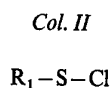
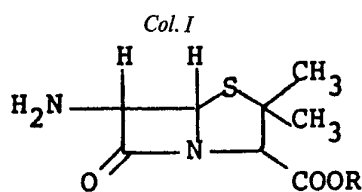
*Exemple 113:*

















2,2,2-trichloro-éthylester d'acide 6-[ (méthylthio)imino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique

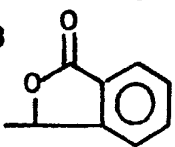
On fait réagir du chlorure de méthylsulfényle avec le sel de p-toluènesulfonate de 2,2,2-trichloroéthylester d'acide 6 $\beta$ -amino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique selon le procédé de l'exemple 111a, et l'on obtient sans chromatographie une substance solide cristalline. La recrystallisation de ce produit brut à partir d'un mélange de chlorure de méthylène et d'hexane donne le 2,2,2-trichloroéthylester d'acide 6-[(méthylthio)imino]-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabicyclo-[3,2,0]-heptane-2-carboxylique cristallin blanc qui fond à 129-130°C.

*Exemples 114-132:*

En procédant comme dans l'exemple 111, mais en utilisant l'ester 6 $\beta$ -amino-pénicillanique indiqué dans la colonne I et le chlorure de sulfényle indiqué dans la colonne II, on obtient comme produit la tio-oxime indiquée dans la colonne III.



Ex.	R	R <sub>1</sub>
114	-CH <sub>3</sub>	
115	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H <sub>3</sub> CO- 
116	- <u>n</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
117	- <u>t</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-CH <sub>3</sub>
118	- <u>t</u> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	H <sub>3</sub> CO- 
119	-Si(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	
120	-CH <sub>2</sub> - 	-CH <sub>3</sub>
121	-CH <sub>2</sub> - 	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
122	-CH <sub>2</sub> - 	
123	-CH <sub>2</sub> - 	H <sub>3</sub> CO- 
124	-CH-(  ) <sub>2</sub>	Cl- 
125	-CH-(  ) <sub>2</sub>	- <u>i</u> -C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>
126	-CH-(  ) <sub>2</sub>	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>
127	-CH <sub>2</sub> -CCl <sub>3</sub>	H <sub>5</sub> C <sub>2</sub> O- 
128	-CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	

Ex.	R	R <sub>1</sub>
129	$-\text{CH}_2-\text{CCl}_3$	$-\text{C}_2\text{H}_5$
130	$-\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$	$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$
131	$-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$ $\text{CH}_3$	$-\text{CH}_3$
132		$\text{H}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_5$

Les thio-oximes qui sont les produits des exemples 113 à 132 peuvent être mis en réaction comme enseigné dans l'exemple 111b ou l'exemple 112 pour donner l'ester d'acide 6 $\beta$ -amino-6 $\alpha$ -(thio-substitué) pénicillanique correspondant ou d'ester d'acide 6 $\alpha$ -méthoxy-pénicillanique acylé correspondant.

#### Exemple 133:

Diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -méthoxy-3-[(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

On ajoute 0,264 g (1 mmol) de triphénylphosphine à une solution agitée de 0,206 g (0,33 mmol) de diphénylméthylester d'acide 7-[[4-méthylphényl]thio]imino]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique de l'exemple 63a dans 20 ml de chlorure de méthylène à 26° C sous une atmosphère d'azote. On agite le mélange à 26° C pendant 12 h, puis on ajoute 0,106 g (0,33 mmol) d'acétate mercurique dans 5 ml de méthanol. Après 2 h, on concentre le mélange et on ajoute de l'éther pour séparer par précipitation le diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -méthoxy-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique désiré.

En variante, on mélange à la fois la triphénylphosphine, la thio-oxime de l'exemple 63a, le chlorure de méthylène, l'acétate mercurique et le méthanol en les quantités indiquées ci-dessus. Après 5 h, on concentre le mélange et on ajoute de l'éther, ce qui fait séparer par précipitation le diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -amino-7 $\alpha$ -méthoxy-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique désiré.

#### Exemple 134:

Diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -[(phénylacétyl)amino]-7 $\alpha$ -méthoxy-3-[(1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl)thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique

On prépare un mélange réactionnel de 0,264 g (1 mmol) de triphénylphosphine, 0,206 g (0,33 mmol), de diphénylméthylester d'acide 7-[[4-méthylphényl]thio]imino]-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique de l'exemple 63a, 20 ml de chlorure de méthylène, 0,106 g (0,33 mmol) d'acétate mercurique et 5 ml de méthanol, comme il est exposé dans le procédé en variante de l'exemple 133. Après 5 h, on évapore à sec le mélange sous pression réduite. On reprend le résidu dans 25 ml de chlorure de méthylène et 5 ml d'oxyde de propylène. On réfrigère cette solution jusqu'à -10° C et on ajoute goutte à goutte en agitant de 5 à 10 équivalents de chlorure de phénylacétyle. Après 3,5 h, on concentre le mélange en une huile. La chromatographie sur du Silicagel (Mallinckrodt Silicar CC-7) donne le diphénylméthylester d'acide 7 $\beta$ -[(phénylacétyl)amino]-7 $\alpha$ -méthoxy-3-[[1-méthyl-1H-tétrazol-5-yl]thio]méthyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyclo-[4,2,0]-oct-2-ène-2-carboxylique sous forme d'une huile: RMN (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  3,46 (s, 3H); 3,50 (s, 2H); 3,66 (s, 2H); 3,83 (s, 3H); 4,36 (d, 2H, J=9 Hz); 5,00 (s, 1H); 6,33 (br.s, 1H); 6,90 (s, 1H); 7,33 (s, 15H).

L'inhibition d'une enzyme qui est une  $\beta$ -lactamase par les thio-oximes des exemples 1 à 3 est démontrée par le procédé suivant.

On prépare deux plaques ayant une base de 350 ml d'agar-agar. Dans une plaque marquée témoin, on ajoute 150 ml d'agar-agarensemencé avec 1 ml de *Micrococcus luteus* SC2495. A la deuxième plaque marquée plaque inhibitrice, on ajoute 150 ml d'agar-agar contenant 1 ml de *Micrococcus luteus* SC2495, 0,3  $\mu\text{g}/\text{ml}$  de céphradine et 0,13 unité/ml de céphradinase (qui est une enzyme de  $\beta$ -lactamase). On a déterminé au préalable que cette quantité de céphradinase inactiverait la céphradine et permettrait la croissance de *Micrococcus luteus*. On prépare alors des disques des deux composés à soumettre aux essais sur les deux plaques et on compare les zones d'inhibition.

Composé	Zone d'inhibition (mm)	
	Plaque témoin	Plaque d'inhibition
Produit de l'exemple 1	0	40
Produit de l'exemple 2	0	30
Produit de l'exemple 3	0	37

Ainsi, les thio-oximes des exemples 1 à 3, bien qu'elles-mêmes ne soient pas actives contre *Micrococcus luteus*, inhibaient la céphradinase.