

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

N° 81 09515

⑤④ Nouveaux produits dérivés de l'acide 2-amino thiazolyl 2-oxyimino acétamido bicyclo-octène carboxylique, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

⑤① Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 501/22; A 61 K 31/545.

②② Date de dépôt..... 13 mai 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée :

④① Date de la mise à la disposition du public de la demande B.O.P.I. — « Listes » n° 46 du 19-11-1982.

⑦① Déposant : ROUSSEL-UCLAF, société anonyme régie par les articles 118 à 150 de la loi sur les sociétés commerciales, résidant en France.

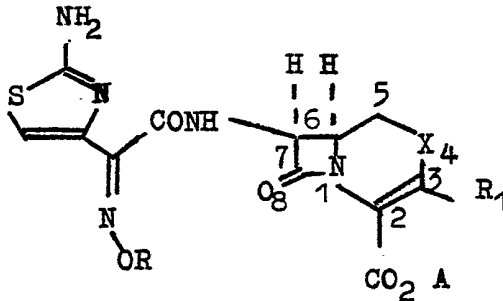
⑦② Invention de : René Heymes, Alain Bonnet et Didier Pronine.

⑦③ Titulaire : *Idem* ⑦①

⑦④ Mandataire : Hubert Fritel, Roussel-Uclaf,
102, route de Noisy, 93230 Romainville.

La présente invention concerne de nouveaux produits dérivés de l'acide 2-aminothiazolyl 2-oxyiminoacétamido bicyclooctène carboxylique, leur procédé de préparation et leur application comme médicaments.

- 5 L'invention a pour objet, les produits de formule générale I :



isomères syn, racémiques ou optiquement actifs dans laquelle R représente :

- 10 - un atome d'hydrogène
- un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle ayant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué, R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, halo-méthyle, hydroxyméthyle ou acyloxyméthyle,
15 X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre éventuellement oxydé,
A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée ou
20 A représente un groupement ester facilement clivable ainsi que les sels des produits de formule I avec les acides minéraux ou organiques.

Parmi les valeurs de R on peut citer :

- a) les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle,
25 sec-butyle, tert-butyle, pentyle, iso-pentyle, sec-pentyle, tert-pentyle, néo-pentyle, hexyle, iso-hexyle, sec-hexyle, tert-hexyle;
b) les radicaux vinyle, allyle, 1-propényle, butényle, pentényle, hexényle;
30 c) les radicaux éthyne, propargyle, butynyle;

Les radicaux indiqués ci-dessus aux paragraphes a) à c) peuvent eux-mêmes être substitués par un ou plusieurs radicaux tels que les radicaux carboxy éventuellement salifié ou es-

térifié, alkoxy-carbonyle tel que méthoxycarbonyle, éthoxy-carbonyle, carbamoyle, diméthyl-carbamoyle, amino, di-alkylamino tel que diméthyl-amino, diéthylamino, alkylamino tel que méthylamino, halogène tel que chlore, brome, iode, alkoxy
5 tel que méthoxy, éthoxy, propyloxy, alkylthio tel que méthylthio, éthylthio, aryle tel que phényle, ou aryle hétérocyclique tel que tétrazolyle, arylthio tel que phénylthio éventuellement substitué, aryle hétérocyclique-thio tel que tétrazolylthio, thiadiazolylthio éventuellement substitué par un
10 alkyle tel que méthyle.

Parmi les valeurs de R_1 on peut citer :

- un atome d'hydrogène, les radicaux chlorométhyle, bromométhyle, acétoxyméthyle, propionyloxyméthyle.

Parmi les valeurs de X on peut citer :

15 - un atome d'oxygène, un atome de soufre, un groupement α -sulfoxyde, un groupement β -sulfoxyde ou un groupement sulfone.

Parmi les valeurs de A on peut citer un équivalent de sodium, de potassium, de lithium, de calcium, de magnésium ou d'ammonium. On peut citer, parmi les bases organiques, la
20 méthylamine, la propylamine, la triméthylamine, la diéthylamine, la triéthylamine, la N,N-diméthyléthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, l'éthanolamine, la pyridine, la picoline, la dicyclohexylamine, la morpholine, la benzylamine, la procaine, la lysine, l'arginine, l'histidine, la
25 N-méthylglucamine.

On peut citer entre autres groupements ester facilement clivables que peut représenter A, les groupements méthoxyméthyle, éthoxyméthyle, isopropyloxyméthyle, α -méthoxyéthyle, α -éthoxyéthyle, méthylthiométhyle, éthylthiométhyle, isopropylthiométhyle, pivaloyloxyméthyle, acétoxyméthyle, propionyloxyméthyle, butyryloxyméthyle, isobutyryloxyméthyle, valéryloxyméthyle, isovaléryloxyméthyle, propionyloxyéthyle, isovaléryloxyéthyle, 1-acétoxyéthyle, 1-acétoxypropyle, 1-acétoxyhexyle, 1-acétoxyheptyle, phtalidyle ou 5,6-diméthoxy phtalidyle, méthoxy-carbonyloxy-méthyle, 1-méthoxycarbonyloxyéthyle, 1-éthoxycarbonyloxy-éthyle.

Les produits de formule (I) peuvent également se présenter sous forme de sels d'acides organiques ou minéraux.

Parmi les acides avec lesquels on peut salifier le ou les groupements amino des produits I, on peut citer entre autres, les acides acétique, trifluoroacétique, maléique, tartrique, méthanesulfonique, benzène sulfonique, p-toluène sulfonique, phosphorique, sulfurique, chlorhydrique, bromhydrique.

Les produits peuvent également se présenter sous forme de sels internes.

L'invention a plus particulièrement pour objet les produits de formule générale (I) telle que définie ci-dessus dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical carboxylique libre estérifié ou salifié ou par un radical amino, X représente un atome de soufre et R₁ représente un atome d'hydrogène.

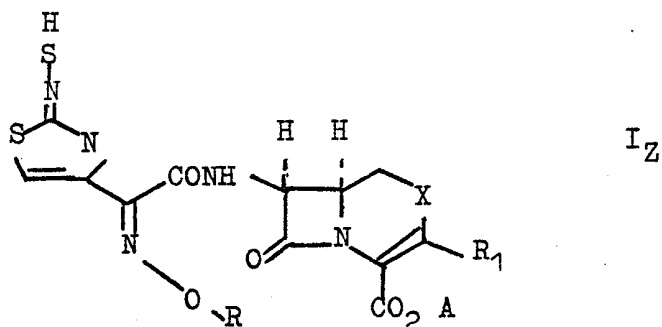
L'invention a plus particulièrement pour objet les produits suivants :

- l'acide 7 /2(2-amino thiazol-4-yl) 2-méthoxyimino/ acétyl amino 8-oxo 4-thia 1-azabicyclo /4,2,0/ oct-2-en 2-carboxy-
20 lique isomère syn sous la forme racémique ou optiquement active, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters avec les groupements facilement clivables.
- l'acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(hydroxyimino) acé-
25 tyl /amino/ 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique isomère syn sous la forme racémique ou optiquement active, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters avec les groupements faci-
30 lement clivables et l'acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(carboxy méthoxyimino) acétyl /amino/ 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique isomère syn sous la forme racémique ou optiquement active, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque,
35 les bases organiques aminées, les acides et ses esters avec les groupements facilement clivables.

Il est entendu que les produits de formule I précités peuvent se présenter

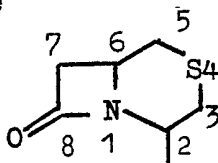
- soit sous la forme indiquée par ladite formule I

- soit sous la forme de produits de formule I_Z



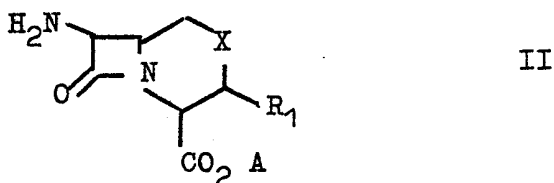
dans laquelle R, R₁, A et X ont la signification précédente.

Enfin on doit indiquer que les produits de formule I
5 comportent toujours l'isomérisie cis et sont numérotés selon la nomenclature suivante

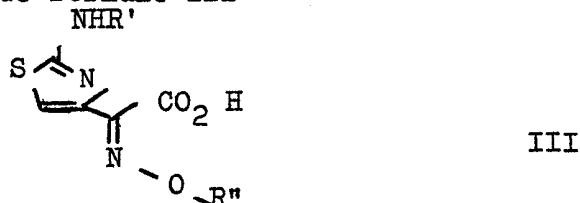


rapportée par exemple dans le brevet américain USP 4.166.816.
les produits racémiques sont donc appelés 6RS. 7RS.

10 L'invention concerne également un procédé de préparation des produits de formule I telle que définie ci-dessus caractérisé en ce que l'on traite un produit de formule II, racémique ou optiquement actif.

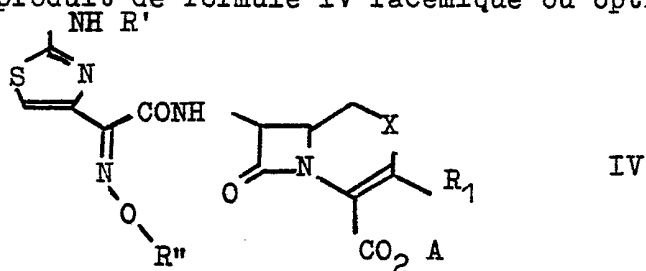


15 dans laquelle X, R₁ et A ont la signification indiquée ci-dessus par un produit de formule III



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule III dans laquelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupement
20 protecteur du radical amino et R'' représente un groupement

protecteur du radical hydroxyle ou R" représente R, pour obtenir un produit de formule IV racémique ou optiquement actif :



- 5 dans laquelle R', R", R₁ et A ont la signification précédente, produit que l'on soumet si nécessaire ou si désiré à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque.
- a) coupure par hydrolyse, hydrogénolyse ou par action de la thiourée de tout ou partie du ou des groupements esters ou du
 - 10 ou des groupements protecteurs
 - b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques
 - c) salification par un acide du ou des radicaux amino
 - d) dédoublement de la molécule pour obtenir un produit opti-
 - 15 quement actif.

En plus des groupements cités ci-dessus, le groupement ester facilement éliminable que peut représenter A peut être par exemple l'ester formé avec les radicaux butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, hexyle, acétoxyméthyle, propionyloxy-

20 méthyle, butyryloxy-méthyle, valéryloxy-méthyle, pivaloyloxy-méthyle, 2-acétoxyéthyle, 2-propionyloxyéthyle, 2-butyryloxy-éthyle.

On peut également citer les radicaux 2-iodoéthyle, βββ-trichloroéthyle, vinyle, allyle, éthynyle, propynyle,

25 benzyle, 4-méthoxybenzyle, 4-nitrobenzyle, phényléthyle, trityle, diphénylméthyle, 3,4-diméthoxyphényle.

On peut également citer les radicaux phényle, 4-chlorophényle, tolyle, tert-butylphényle.

Le groupement protecteur du radical amino que peut

30 représenter R' peut être par exemple un radical alkyle de 1 à 6 atomes de carbone tel que, préférentiellement, tert-butyle ou tert-amyle. R' peut également représenter un groupement acyle, aliphatique, aromatique ou hétérocyclique ou un groupe carbamoyle.

35 On peut citer les groupements alcanoyle inférieur tel

que par exemple formyle, acétyle, propionyle, butyryle, iso-
butyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle, pivaloy-
le. R' peut également représenter un groupe alkoxy ou cyclo-
alkoxycarbonyle inférieur tel que par exemple, méthoxycarbo-
5 nyle, éthoxycarbonyle, propoxycarbonyle, 1-cyclopropyléthoxy-
carbonyle, isopropyloxycarbonyle, butyloxycarbonyle, tert-
butyloxycarbonyle, pentyloxycarbonyle, hexyloxycarbonyle,
un groupe benzoyle, toluolyle, naphtoyle, phtaloyle, mésyle,
phénylacétyle, phénylpropionyle, un groupe aralcoxy-car-
10 bonyle, tel que benzyloxycarbonyle.

Les groupements acyle peuvent être substitués par
exemple par un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor.
On peut citer les radicaux chloroacétyle, dichloroacétyle,
trichloroacétyle, bromoacétyle ou trifluoroacétyle.

15 R' peut également représenter un groupement aralkyle
inférieur tel que benzyle, 4-méthoxybenzyle ou phényléthyle,
trityle, 3,4-di-méthoxybenzyle ou benzhydryle.

R' peut également représenter un groupe haloalkyle
tel que trichloroéthyle.

20 R' peut également représenter un groupement chloro-
benzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, phé-
noxyacétyle, caprylyle, n-décanoyle, acryloyle, trichloro-
éthoxycarbonyle.

25 R' peut également représenter un groupement méthyl-
carbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle, ainsi que
les thiocarbamoyles correspondants.

30 La liste ci-dessus n'est pas limitative, il est évi-
dent que d'autres groupements protecteurs des amines, groupe-
ments connus en particulier dans la chimie des peptides, peu-
vent également être utilisés.

Le groupement de protection du radical hydroxyle que
peut représenter R", peut être choisi dans la liste ci-dessous:
R" peut représenter un groupe acyle tel que par exemple for-
myle, acétyle, chloroacétyle, bromoacétyle, dichloroacétyle,
35 trichloroacétyle, trifluoroacétyle, méthoxyacétyle, phénoxy-
acétyle, benzoyle, benzoylformyle, p-nitrobenzoyle. On peut
citer également les groupements éthoxycarbonyle, méthoxycar-
bonyle, propoxycarbonyle, $\beta\beta\beta$ -trichloroéthoxycarbonyle, ben-
zyloxycarbonyle, tert-butoxycarbonyle, 1-cyclo-propyléthoxy-
40 carbonyle, tétrahydropyrannyle, tétrahydrothiopyrannyle, mé-

thoxytétrahydropyranyle, trityle, benzyle, 4-méthoxybenzyle, benzhydryle, trichloroéthyle, 1-méthyle, 1-méthoxyéthyle, phtaloyle.

5 On peut également citer d'autres acyles tels que propionyle, butyryle, isobutyryle, valéryle, isovaléryle, oxalyle, succinyle et pivaloyle.

10 On peut également citer les radicaux phénylacétyle, phénylpropionyle, mesyle, chlorobenzoyle, para-nitrobenzoyle, para-tert-butylbenzoyle, caprylyle, acryloyle, méthylcarbamoyle, phénylcarbamoyle, naphtylcarbamoyle.

15 Dans un mode préférentiel d'exécution du procédé, on traite le produit de formule (II) par un dérivé fonctionnel d'un produit de formule (III). Ce dérivé fonctionnel peut être par exemple un halogénure, un anhydride symétrique ou mixte, un amide ou un ester activé.

20 Comme exemple d'anhydride mixte on peut citer par exemple celui formé avec le chloroformiate d'isobutyle et celui formé avec le chlorure de pivaloyle et les anhydrides mixtes carboxylique-sulfonique formé par exemple avec le chlorure de para-toluène sulfonyle. Comme exemple d'ester activé, on peut mentionner l'ester formé avec le 2,4-dinitrophénol et celui formé avec l'hydroxybenzothiazole.

Comme exemple d'halogénure on peut citer le chlorure ou le bromure.

25 On peut citer également l'azide d'acide ou l'amide d'acide.

L'anhydride peut être formé in situ par action de carbodiimide NN'di substitué, par exemple la N,N-dicyclohexylcarbodiimide.

30 La réaction d'acylation est conduite de préférence dans un solvant organique tel que le chlorure de méthylène. On peut cependant utiliser d'autres solvants tels que le tétrahydrofurane, le chloroforme ou le diméthylformamide.

35ère générale lorsqu'une molécule d'acide halohydrigue est libérée au cours de la réaction, on réalise la réaction de préférence en présence d'une base telle que la soude, la potasse, les carbonates et carbonates acides de sodium ou de potassium, l'acétate de sodium, la triéthylamine, la pyridine, 40 la morpholine ou la N-méthylmorpholine.

La température de réaction est en général inférieure ou égale à la température ambiante.

Lorsque R' représente un atome d'hydrogène on utilise de préférence un anhydride mixte carboxylique sulfonique.

5 Selon les valeurs de R', R" et A, les produits de formule (IV) peuvent ou non constituer des produits de formule (I).

Les produits de formule (IV) constituent des produits de formule (I) lorsque R' représente un atome d'hydrogène, lorsque R" ne représente pas un groupement protecteur du radical hydroxyle
10 que l'on désire éliminer par exemple 1-méthoxyéthyle et lorsque A ne représente pas, parmi les groupements esters facilement clivables, l'un de ceux que l'on désirerait éliminer.

Dans les autres cas l'action sur le produit de formule (IV) d'un ou plusieurs agents d'hydrolyse, d'hydrogénolyse ou
15 de la thiourée a pour but d'éliminer le radical R' lorsque celui-ci représente un radical protecteur du radical amino, d'éliminer le radical R" lorsque celui-ci est différent de R et/ou d'éliminer le radical A lorsque celui-ci représente, parmi les groupements ester facilement clivables l'un de ceux que
20 l'on désire éliminer.

Cependant il est bien entendu possible d'éliminer R' sans toucher aux substituants R" et A lorsque ceux-ci doivent être conservés. Il en est ainsi par exemple lorsque A représente un groupement ester que l'on souhaite conserver tel
25 qu'un groupement propionyloxyméthyle.

La nature des réactifs à mettre en jeu dans tous ces cas est bien connue de l'homme de métier. Des exemples de telles réactions sont donnés plus loin dans la partie expérimentale.

30 On donne ci-après une énumération non exhaustive des moyens pouvant être mis en oeuvre pour éliminer les différents groupements.

L'élimination du groupe R' peut être effectuée par hydrolyse, celle-ci étant acide, basique ou utilisant l'hydrazine.
35

On utilise préférentiellement l'hydrolyse acide pour éliminer les groupements alkoxy et cycloalkoxycarbonyle éventuellement substitués, tels que tert-pentyloxycarbonyle ou tert-butyloxycarbonyle, les groupements aralcoxycarbonyle

éventuellement substitués tels que benzyloxycarbonyle, les groupements trityle, benzhydryle, tert-butyle ou 4-méthoxybenzyle.

5 L'acide que l'on utilise de préférence peut être choisi dans le groupe constitué par les acides chlorhydrique, benzène sulfonique ou para-toluène sulfonique, formique ou trifluoroacétique. On peut cependant utiliser d'autres acides minéraux ou organiques.

10 L'hydrolyse basique est utilisée préférentiellement pour éliminer les groupements acyle tels que trifluoroacétyle.

15 La base que l'on utilise de préférence est une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium. On peut également utiliser la magnésie, la baryte ou un carbonate ou carbonate acide de métal alcalin tel que les carbonates et carbonates acides de sodium ou de potassium ou d'autres bases.

On peut également utiliser l'acétate de sodium ou de potassium.

20 L'hydrolyse utilisant l'hydrazine est utilisée de préférence pour éliminer des groupes tels que phtaloyle.

25 Le groupement R' peut également être éliminé par le système zinc-acide acétique (pour le groupement trichloroéthyle), les groupements benzhydryle, benzyloxycarbonyle sont éliminés de préférence par l'hydrogène en présence d'un catalyseur.

Le groupement chloroacétyle est éliminé par action de la thiourée en milieu neutre ou acide selon le type de réaction décrit par MASAKI J.A.C.S., 90, 4508, (1968).

30 On peut également utiliser d'autres méthodes de déprotection connues dans la littérature.

35 Parmi les groupes préférés, on peut citer les groupements formyle, acétyle, éthoxycarbonyle, mésyle, trifluoroacétyle, chloroacétyle, trityle. On préfère particulièrement les radicaux trityle et chloroacétyle.

L'acide que l'on utilise de préférence est l'acide trifluoroacétique.

40 L'élimination du radical A ou R'', lorsque celle-ci est nécessaire, est réalisée dans des conditions semblables à celles décrites précédemment pour l'élimination de R'

On peut utiliser, entre autres, l'hydrolyse acide pour éliminer les radicaux alkyle ou aralkyle éventuellement substitués.

5 On utilise préférentiellement un acide choisi dans le groupe formé par les acides chlorhydrique, formique, trifluoroacétique et para-toluène sulfonique.

10 Les autres valeurs des radicaux A ou R" sont lorsque cela est désiré éliminées selon les procédés connus de l'homme de métier. On opère de préférence dans des conditions modérées, c'est-à-dire, à température ambiante ou en chauffant légèrement.

15 Naturellement, on peut lorsque par exemple R' et A ou R" sont des groupements éliminables appartenant à des types différents, faire agir sur les produits (IV) plusieurs agents envisagés dans les énumérations précédentes.

La salification des produits peut être effectuée selon les méthodes usuelles.

20 La salification peut, par exemple, être obtenue par action sur un produit sous forme acide ou sur un solvat, par exemple le solvat éthanolique ou un hydrate de cet acide, d'une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, le carbonate ou le carbonate acide de sodium ou de potassium. On peut également utiliser les sels d'acides minéraux tels que le phosphate tri-sodique. On peut également
25 faire appel à des sels d'acides organiques.

30 Comme sels d'acides organiques on peut mentionner, par exemple, les sels de sodium d'acides carboxyliques aliphatiques linéaires ou ramifiés, saturés ou insaturés de 1 à 18 et de préférence de 2 à 10 atomes de carbone. Ces radicaux aliphatiques peuvent être interrompus par un ou plusieurs hétéroatomes tels que l'oxygène ou le soufre ou substitués par des radicaux aryle, comme par exemple : phényle, thiényle, furyle, par un ou plusieurs radicaux hydroxyle ou par un ou plusieurs atomes d'halogène tels que
35 fluor, chlore ou brome, préférentiellement chlore, par un ou plusieurs radicaux carboxyliques ou alkoxycarbonyles inférieurs, de préférence méthoxycarbonyle, éthoxycarbonyle ou propyloxycarbonyle, par un ou plusieurs radicaux aryloxy, de préférence phénoxy.

De plus on peut utiliser comme acides organiques des acides aromatiques suffisamment solubles comme par exemple des acides benzoïques substitués, de préférence par des radicaux alkyles inférieurs.

5 Comme exemples de tels acides organiques on peut mentionner : les acides formique, acétique, acrylique, butyrique, adipique, isobutyrique, n-caproïque, isocaproïque, chloropropioniques, crotonique, phénylacétique, 2-thiényl-acétique, 3-thiénylacétique, 4-éthylphénylacétique, glutari-
10 que, l'ester monoéthylique de l'acide adipique, les acides hexanoïque, heptanoïque, décanoïque, oléique, stéarique, palmitique, 3-hydroxypropionique, 3-méthoxypropionique, 3-méthylthiobutyrique, 4-chlorobutyrique, 4-phénylbutyrique, 3-phénoxybutyrique, 4-éthylbenzoïque, 1-propylbenzoïque.

15 On utilise cependant de préférence comme sels de sodium l'acétate de sodium, le 2-éthyl hexanoate de sodium ou le diéthyl acétate de sodium.

La salification peut également être obtenue par action d'une base organique comme la triéthylamine, la diéthyl-
20 amine, la triméthylamine, la propylamine, la N,N-diméthyl-éthanolamine, le tris (hydroxyméthyl) amino méthane, la méthylamine, l'éthanolamine, la pyridine, la picolone, la dicyclohexylamine, la morpholine et la benzylamine.

Elle peut également être obtenue par action de l'ar-
25 ginine, de la lysine, de la procaïne, de l'histidine, de la N-méthyl glucamine.

Cette salification est réalisée de préférence dans un solvant ou un mélange de solvants tels que l'eau, l'éther éthylique, le méthanol, l'éthanol ou l'acétone.

30 Les sels sont obtenus sous forme amorphe ou cristallisée selon les conditions réactionnelles employées.

Les sels cristallisés sont préparés de préférence en faisant réagir les acides libres avec l'un des sels des acides carboxyliques aliphatiques mentionnés ci-dessus, de
35 préférence, avec l'acétate de sodium.

La salification des produits par les acides minéraux ou organiques est effectuée dans les conditions usuelles.

L'estérification éventuelle des produits est effectuée dans les conditions classiques. On opère en général en

faisant réagir l'acide de formule (I) avec un dérivé de formule :



5 dans laquelle Z représente un radical hydroxyle ou un atome d'halogène tel que le chlore, le brome, l'iode et Re désigne le groupement ester à introduire, groupement dont une liste non exhaustive figure ci-dessus. Dans certains cas il peut être avantageux d'effectuer une estérification sur un produit dont l'amine est bloquée avant d'enlever le groupement protecteur de l'amine.
10

L'éventuel dédoublement des composés de formule générale II ou des composés de formule générale IV peut être effectuée au moyen d'un acide organique carboxylique ou sulfonique optiquement actif comme les acides tartriques, dibenzoyltartrique, camphosulfonique ou glutamique, la décomposition du sel ainsi obtenu étant effectuée au moyen d'une base minérale telle que le bicarbonate de sodium ou d'une base organique telle qu'une amine tertiaire comme la triéthylamine. De plus, on peut éventuellement utiliser une base
15
20 optiquement active.

La présente invention concerne spécialement un procédé, tel que décrit ci-dessus, pour la préparation des produits de formule (I) telle que décrite précédemment caractérisé en ce que l'on utilise, pour la mise en oeuvre du procédé un produit de formule III dans laquelle R'' représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur du radical hydroxyle ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical carboxylique libre estérifié ou salifié ou par un radical amino protégé et un produit de formule II dans laquelle X représente un atome de soufre et R₁ représente un atome d'hydrogène.
25
30

La présente invention concerne, plus spécialement, un procédé, tel que décrit ci-dessus, pour la préparation des produits de formule (I) telle que décrite précédemment caractérisé en ce que l'on utilise, pour la mise en oeuvre du procédé un produit de formule III dans laquelle R' représente un groupement protecteur du radical amino et en ce que le dérivé fonctionnel de l'acide de formule III est un anhydride symétrique ou un anhydride mixte carboxylique-sulfonique.
35

L'anhydride carboxylique sulfonique utilisé est de préférence formé avec l'acide para-toluène sulfonique.

Le groupement protecteur que représente R' est de préférence le groupement trityle.

5 Les produits de formule générale (I) possèdent une très bonne activité antibiotique sur les bactéries gram (-), notamment sur les bactéries coliformes, les klebsiella, les salmonella et les proteus.

10 Ces produits peuvent notamment être utilisés comme médicaments dans le traitement des colibacilloses et infections associées, dans les infections à proteus, à klebsiella et à salmonella et dans d'autres affections provoquées par des bactéries à gram (-).

15 La présente invention a donc également pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I), tels que définis ci-dessus, ainsi que leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables.

20 L'invention a particulièrement pour objet, à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques, les produits de formule (I) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical carboxylique libre estérifié ou salifié ou par un radical amino, X représente un atome de soufre et R₁ représente un atome d'hydrogène.

25 L'invention a également plus particulièrement pour objet à titre de médicaments et notamment de médicaments antibiotiques les produits décrits dans les exemples c'est-à-dire :

30 - l'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(méthoxyimino) acétyl /amino/ 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique isomère syn sous la forme racémique ou optiquement active, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters avec les groupements facilement clivables.

35 - l'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(hydroxyimino) acétyl /amino/ 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-

en 2-carboxylique isomère syn sous la forme racémique ou optiquement active, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters avec les groupements
5 facilement clivables et l'acide 7-// 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(carboxy méthoxyimino) acétyl /amino/ 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique isomère syn sous la forme racémique ou optiquement active, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters avec
10 les groupements facilement clivables.

L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un des médicaments définis ci-dessus.

Ces compositions peuvent être administrées par voie
15 buccale, rectale, parentérale (intramusculaire) ou par voie locale en application topique sur la peau et les muqueuses.

En particulier les produits de formule (I) dans laquelle A représente un ester clivable tel que l'ester de propionyloxyméthyle peuvent être administrés par voie orale.

20 Elles peuvent être solides ou liquides et se présenter sous les formes pharmaceutiques couramment utilisées en médecine humaine comme par exemple, les comprimés, simples ou dragéifiés, les gélules, les granulés, les suppositoires, les préparations injectables, les pommades, les crèmes, les gels;
25 elles sont préparées selon les méthodes usuelles. Le ou les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules
30 acqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

Ces compositions peuvent, notamment, se présenter sous forme d'une poudre destinée à être dissoute extemporanément
35 dans un véhicule approprié, par exemple de l'eau stérile apyrogène.

La dose administrée est variable selon l'affection traitée, le sujet en cause, la voie d'administration et le

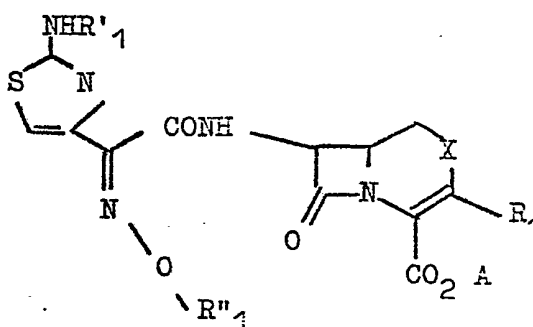
produit considéré. Elle peut être, par exemple, comprise entre 0,250g et 4g par jour, par voie orale chez l'homme, avec le produit décrit à l'exemple 1, ou encore comprise entre 0,500g et 1g trois fois par jour, par voie intramusculaire.

5

Les produits de formule (I) peuvent également être utilisés comme désinfectants des instruments chirurgicaux.

L'invention a enfin pour objet, à titre de produits industriels nouveaux et, notamment, à titre de produits intermédiaires nécessaires à la préparation des produits de formule (I) telle que définie ci-dessus, les produits de formule générale

10



isomères syn racémiques ou optiquement actifs

15 dans laquelle R₁, A et X ont la signification indiquée ci-dessus et R'₁ et R''₁ sont tels que:

-soit R'₁ représente un groupement protecteur du radical amino et R''₁ représente R'', R'' ayant la signification indiquée ci-dessus

20 -soit R'₁ représente un atome d'hydrogène et R''₁ représente un groupement protecteur du radical hydroxyle.

En plus des produits décrits dans les exemples qui illustrent l'invention sans toutefois la limiter les produits suivant constituent des produits pouvant être obtenus dans le cadre de la présente invention; les substituants X, R, A et R₁ sont ceux indiqués dans la formule (I)

25

X	R	A	R ₁
S	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H
S	CH ₃	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H
S	CH ₃	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_3$	H
S	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
S	CH ₃	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{OCH}_3$	H
S	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$	H
S	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{C}_2\text{H}_5$	H
S	H	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
S	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{OCH}_3$	H
S	H	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$
S	H	H	CH ₃
S	CH ₃	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$
S	CH ₃	H	CH ₃
S	CH ₂ -CO ₂ H	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$
S	CH ₂ -CO ₂ H	H	CH ₃
S	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$
S	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{C}_2\text{H}_5$	CH ₃
S	H	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$
S	H	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃
S	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{OCH}_3$	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{CH}_3$
S	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\underset{\text{O}}{\underset{ }{\text{C}}}-\text{OCH}_3$	CH ₃
S→O	H	H	H
S→O	CH ₃	H	H

X	R	A	R ₁
S→O	CH ₂ -CO ₂ H	H	H
S→O	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H
S→O	H	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
S→O	CH ₃	H	CH ₃
S→O	H	H	CH ₃
S→O	CH ₃	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
S→O	CH ₂ -CO ₂ H	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
S→O	CH ₂ -CO ₂ H	H	CH ₃
S→O	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
S→O	H	H	CH ₃
S→O	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$	H
S→O	CH ₃	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$	H
S→O	H	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
S→O	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
S→O	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$	H
S→O	CH ₃	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{O}-\text{CH}_3$	H

X	R	A	R ₁
S → O	H	$\text{CH}_2\text{-O-C-C}_2\text{H}_5$	CH_3
S → O	H	$\begin{array}{c} \text{CH-O-C-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH_3
S → O	H	$\text{CH}_2\text{-O-C-O-CH}_3$	CH_3
S → O	CH_3	$\text{CH}_2\text{-O-C-C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_2\text{-O-C-CH}_3$
S → O	CH_3	$\begin{array}{c} \text{CH-O-C-CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_2\text{-O-C-CH}_3$
S → O	CH_3	$\text{CH}_2\text{-O-C-O-CH}_3$	$\text{CH}_2\text{-O-C-CH}_3$
O	H	H	H
O	CH_3	H	H
O	$\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	H	H
O	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	H
O	H	H	$\text{CH}_2\text{-O-C-CH}_3$
O	CH_3	H	CH_3
O	H	H	CH_3
O	CH_3	H	$\text{CH}_2\text{-O-C-CH}_3$
O	$\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	H	$\text{CH}_2\text{-O-C-CH}_3$
O	$\text{CH}_2\text{-CO}_2\text{H}$	H	CH_3
O	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C-CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	$\text{CH}_2\text{-O-C-CH}_3$

X	R	A	R ₁
0	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{C}-\text{CO}_2\text{H} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H	CH ₃
0	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$	H
0	CH ₃	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$	H
0	H	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_2 \end{array}$	H
0	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	H
0	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$	H
0	CH ₃	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$	H
0	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$	CH ₃
0	H	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	CH ₃
0	H	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$	CH ₃
0	CH ₃	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
0	CH ₃	$\begin{array}{c} \text{CH}-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3 \\ \\ \text{CH}_3 \end{array}$	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$
0	CH ₃	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OCH}_3$	$\text{CH}_2-\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{CH}_3$

Les produits de formule II utilisés au départ du procédé sont décrits dans la littérature ou peuvent facilement être obtenus à partir des produits décrits.

Les produits dans lesquels X représente un atome de soufre sont décrits par exemple dans le brevet américain
5 USP 4.166.816.

Les produits dans lesquels X représente un atome de soufre oxydé sous forme de sulfoxyde ou de sulfone sont décrits dans la publication CAN. J. CHEM. 55 N° 15, 2873-84, 1977.

10 Les produits dans lesquels X représente un atome d'oxygène sont décrits par exemple dans les publications

CAN. J. CHEM 56 p 2879, 1978

CAN. J. CHEM 56 p 1335-41, 1978

ou dans le brevet belge 837.265.

15 Les produits de formule III sont décrits dans la littérature.

On peut par exemple citer les brevets belges

850.662

865.298

20 875.217

Certains anhydrides mixtes carboxyliques sulfoniques obtenus à partir des produits de formule III sont décrits dans le brevet européen EP 0 023 453.

Les exemples suivants illustrent l'invention sans toutefois la limiter.

Exemple 1 : Acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(méthoxyimino) acétyl/amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn.

30 Stade A : Sel de sodium de l'acide 7 // 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(méthoxyimino) acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn.

On introduit sous atmosphère inerte 540 mg du sel de triéthylamine de l'acide 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(méthoxyimino) acétique isomère syn et 188 mg de chlorure de to-
35 syle dans 6,4 cm³ d'acétone. On agite une heure (solution A).

On prépare extemporainement une solution de 180 mg d'acide 7 amino 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-ène 2-carboxylique dans 2 cm³ de solution molaire de carbonate

acide de sodium dans l'eau et 1 cm³ d'eau. On refroidit cette solution dans l'eau glacée et ajoute goutte à goutte la solution A précédente.

5 On rince à l'acétone, enlève le bain d'eau glacée et agite à température ambiante.

Après 80 minutes d'agitation on essore, rince à l'acétone, sèche et obtient 297 mg de produit attendu.

10 Stade B : Acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(méthoxyimino) acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn.

15 On met en suspension les 297 mg de produit obtenu au stade A dans 1,5 cm³ d'une solution aqueuse d'acide formique à 66%. On agite 15 minutes à 50°C, refroidit à température ambiante, ajoute 0,66 cm³ d'eau, filtre, rince à l'eau. On ajoute un peu d'éthanol au filtrat et concentre à sec sous pression réduite.

20 On reprend l'huile obtenue avec de l'eau et de l'éthanol, chasse de nouveau les solvants. On ajoute au résidu, 2cm³ de solution molaire de carbonate acide de sodium et 1,65 cm³ d'eau. Après dissolution on élimine l'insoluble par filtration, ajoute de l'acide chlorhydrique 2N au filtrat (jusqu'à PH 3), ajoute un peu d'éthanol. On filtre le produit cristallisé, rince à l'eau puis à l'éther, sèche et obtient 102 mg de produit attendu.

25 - RMN (DMSO) ppm

3,88 = N-O-CH₃

5,69 (dd) proton en 7α (J = 5 Hz)

6,85 : proton en 5 du thiazole (isomère syn)

30 Exemple 2 : Acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(hydroxyimino) acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn.

35 Stade A: Ester tert-butylique de l'acide 7 // 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy) imino/acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn.

40 On dissout sous atmosphère inerte 230 mg de l'ester tert-butylique de l'acide 7-amino 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) dans 2,5 cm³ de chlorure de méthylène et ajoute 0,135 cm³ de triéthylamine puis aussitôt 814 mg d'anhydride paratoluène sulfonique -2-

(2-tritylamino 4-thiazolyl) 2-/(1-méthyl 1-méthoxy éthoxy) imino/acétique isomère syn contenant un équivalent de chlorhydrate de triéthylamine. On agite 45 minutes puis ajoute deux gouttes d'acide acétique, ajoute de l'eau, agite, décante, ré-
5 extrait au chlorure de méthylène, sèche, concentre à sec et obtient le produit attendu sous forme de résine.

Stade B : Acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2(hydroxyimino) acétyl/amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn.

10 On dissout la résine obtenue au stade A dans 3,2 cm³ d'acide trifluoroacétique et abandonne au repos 25 minutes puis dilue avec 32 cm³ d'éther isopropylique, filtre le précipite, rince à l'éther isopropylique sèche. On ajoute à l'insoluble 2 cm³ d'une solution aqueuse de carbonate acide de sodium à 10%, agite, filtre l'insoluble, rince à l'eau puis
15 ajoute au filtrat de l'acide chlorhydrique 2N jusqu'à PH 4,5.

On obtient un précipite jaune, agite 10 minutes, essore, rince à l'eau et obtient un premier jet de 64 mg de produit.

On ajuste le pH du filtrat à 4, amorce la cristallisation et agite environ 10 minutes. On filtre rince à l'eau sèche et obtient encore 61 mg de produit attendu .

- RMN (DMSO) ppm :

3,16 : CH₂ - S -

5,66 (dd) proton en 7 α (J = 5 Hz)

25 6,76 : proton en 5 du thiazole (isomère syn)

Exemple 3 : Acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(carboxyméthoxyimino) acétyl/amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn.

30 Stade A : Ester tert-butylique de l'acide 7 // 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(tert-butoxycarbonylméthoxyimino)acétyl/amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn.

On introduit sous atmosphère inerte 957 mg d'acide 2-(2-tritylamino thiazol-4-yl) 2-(tert-butoxy carbonyl méthoxyimino) acétique isomère syn et 217 mg de dicyclohexyl carbodiimide dans 15 cm³ de chlorure de méthylène. On agite une demi-
35 heure puis ajoute 225 mg de l'ester tert-butylique de l'acide 7-amino 8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS).

40 On laisse une heure à température ambiante élimine par

filtration la dicyclohexylurée, concentre à sec le filtrat sous pression réduite ajoute de l'acétate d'éthyle et 4 cm³ de solution aqueuse de carbonate acide de sodium à 10%, agite, essore l'insoluble, rince à l'acétate d'éthyle, empâte au chlorure de méthylène filtre deux fois, chasse le solvant, ajoute de l'acétate d'éthyle, réunit les phases d'acétate d'éthyle, lave à l'eau, réextrait à l'acétate d'éthyle, sèche, concentre à sec et obtient 838 mg de produit attendu sous forme de résine.

Stade B : Acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(carboxyméthoxyimino) acétyl/amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn.

On dissout la résine obtenue au stade A dans 4 cm³ d'acide trifluoroacétique et laisse en contact 20 minutes.

On dilue avec 40 cm³ d'éther isopropylique essore le précipité, rince, sèche sommairement et reprend dans 1,5 cm³ d'une solution molaire aqueuse de carbonate acide de sodium. On ajoute du charbon actif, essore, rince à l'eau, ajoute de l'acide chlorhydrique 2N de façon à amener le pH à 3-4. On obtient un précipité qu'on essore, rince à l'eau, sèche, obtient 78 mg d'un premier jet. On ajoute une goutte d'acide chlorhydrique 2N, filtre un deuxième jet semi-cristallisé, lave, sèche et isole 30 mg. On réunit les deux jets, homogénéisé et obtient finalement 108 mg de produit attendu.

- RMN (DMSO) ppm :

4,63 = N-O-CH₂ - CO₂H

5,71 (d,d) : proton en 7α

6,88 : proton en 5 du thiazole (isomère syn).

Exemple 4 : On a réalisé une préparation pour injection de formule :

Acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(méthoxyimino) acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn----- 500mg
- excipient aqueux stérile----- 5cm³

Exemple 5 : On a réalisé une préparation pour injection de formule :

Acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(carboxy méthoxyimino) acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn----- 500mg
- excipient aqueux stérile----- 5cm³

Exemple 6 : On a réalisé des gélules répondant à la formule :

Acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(hydroxyimino)
acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en
2-carboxylique (6RS, 7RS) isomère syn----- 250mg
-excipient q.s.p. une gélule terminée à ----- 400mg

5

Etude pharmacologique des produits de l'invention.

Activité in vitro, méthode des dilutions en milieu liquide.

On prépare une série de tubes dans lesquels on ré-
partit une même quantité de milieu nutritif stérile. On dis-
tribue dans chaque tube des quantités croissantes du produit
à étudier, puis chaque tube est ensemencé avec une souche bac-
térienne. Après incubation de vingt-quatre ou quarante-huit
heures à l'étuve à 37°C, l'inhibition de la croissance est
appréciée par transillumination ce qui permet de déterminer
les concentrations minimales inhibitrices (C.M.I.) exprimées
en µg/cm³.

10

15

Les résultats suivants sont obtenus :

Produits de l'exemple 1

SOUCHES	: C. M. I. en µg/ml	
	: 24 H	: 48 H
Escherichia Coli Sensible Tétracycline: 7624	0,2	0,5
Escherichia Coli Résistant Tétracy- cline ATCC 11 303	0,05	0,1
Escherichia Coli Exp. TO ₂₆ B ₆	0,2	0,2
Escherichia Coli Résistant Gentamicine: Tobramycine R 55 123 D.....	0,2	0,2
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145.....	0,05	0,05
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant Gentamycine.....	0,2	0,5
Proteus mirabilis (indol-) A 235.....	< 0,02	0,05

SOUCHES	C. M. I. en µg/ml	
	24 H	48 H
Proteus vulgaris (indol +) A 232.....	0,05	0,02
Salmonella typhimurium 420.....	0,5	0,5
Providencia Du 48.....	0,1	0,2
Serratia Résistant Gentamicine 2 532	1	2

Produits de l'exemple 2

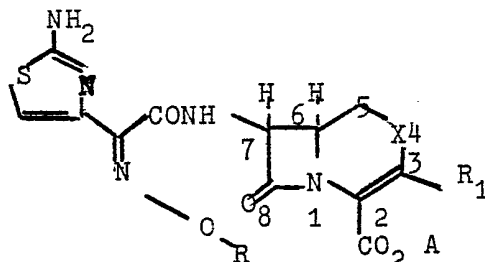
Escherichia Coli Sensible Tétracycli- ne 7624	0,3	0,3
Escherichia Coli Résistant Tétracy- cline ATTC 11 303	0,3	0,3
Escherichia Coli Résistant Gentami- cine, Tobramycine R 55 123 D	0,6	0,6
Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145 ...	0,6	0,6
Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant: Gentamycine	1,25	1,25
Proteus mirabilis (indol-) A 235	0,6	0,6
Proteus vulgaris (indol+) A 232	0,3	0,3
Providencia Du 48	0,15	0,15

Produits de l'exemple 3

(Escherichia Coli Sensible Tétracycli-	:	:)
(ne 7624	2,5	:	2,5)
(-----	-----	-----	-----
(Escherichia Coli Résistant Tétracycli-	:	:)
(ne ATTC 11 303	0,08	:	0,08)
(-----	-----	-----	-----
(Escherichia Coli Résistant Gentamicine:	:	:)
(Tobramycine R 55 123 D	2,5	:	2,5)
(-----	-----	-----	-----
(Klebsiella pneumoniae Exp. 52 145:	0,15	:	0,15)
(-----	-----	-----	-----
(Klebsiella pneumoniae 2 536 Résistant :	:	:)
(Gentamycine	0,3	:	0,3)
(-----	-----	-----	-----
(Proteus mirabilis (indol-) A 235:	0,08	:	0,08)
(-----	-----	-----	-----
(Proteus vulgaris (indol+) A 232	0,04	:	0,08)
(-----	-----	-----	-----
(Salmonella typhimurium 420	0,3	:	0,6)
(-----	-----	-----	-----
(Providencia Du 48	0,08	:	0,08)

REVENDICATIONS

1. Les produits de formule I :



isomères syn, racémiques ou optiquement actifs, dans laquelle R représente :

- 5 - un atome d'hydrogène
- un radical alkyle linéaire ou ramifié, alkényle, alkynyle ayant au plus 6 atomes de carbone, éventuellement substitué.

R₁ représente un atome d'hydrogène, un radical méthyle, halométhyle, hydroxyméthyle ou acyloxyméthyle.

- 10 X représente un atome d'oxygène ou un atome de soufre éventuellement oxydé.

A représente un atome d'hydrogène, un équivalent de métal alcalin, alcalino-terreux, de magnésium, d'ammonium ou d'une base organique aminée ou A représente un groupement ester facilement clivable ainsi que les sels des produits de formule I avec les acides minéraux ou organiques.

2. Les produits de formule I telle que définie à la revendication 1 dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical carboxylique libre, estérifié ou salifié ou par un radical amino, X représente un atome de soufre et R₁ représente un atome d'hydrogène.

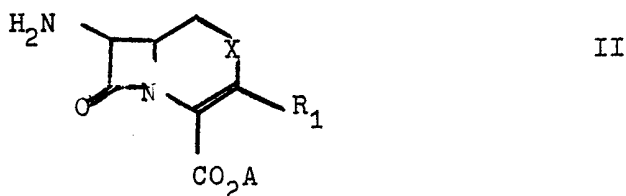
3. L'acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(méthoxyimino) acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en 2-carboxylique isomère syn sous la forme racémique ou optiquement active, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques aminées, les acides et ses esters avec les groupements facilement clivables.

4. L'acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(hydroxyimino)

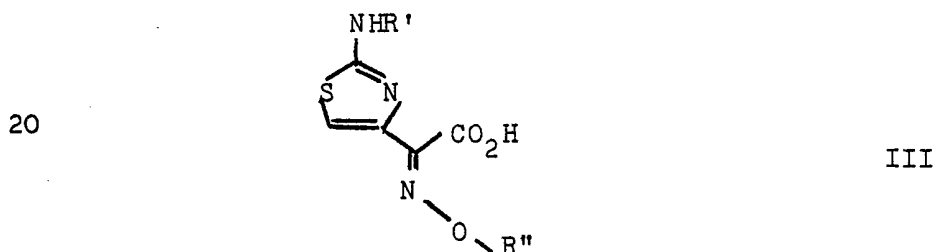
5 acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-en
2-carboxylique isomère syn sous la forme racémique ou opti-
quement active, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-
terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques
aminées, les acides et ses esters avec les groupements faci-
lement clivables.

10 5. L'acide 7 // 2-(2-amino thiazol-4-yl) 2-(carboxyméthoxyimi-
no) acétyl /amino/8-oxo 4-thia 1-aza bicyclo /4, 2, 0/ oct-2-
en 2-carboxylique isomère syn sous la forme racémique ou opti-
quement active, ses sels avec les métaux alcalins, alcalino-
terreux, le magnésium, l'ammoniaque, les bases organiques a-
minées, les acides et ses esters avec les groupements faci-
lement clivables.

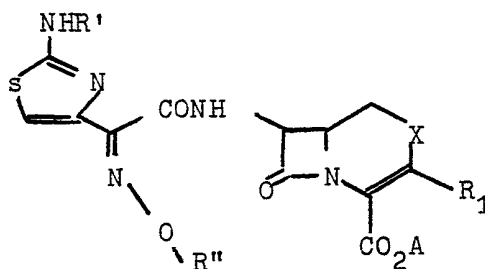
15 6. Procédé de préparation des produits de formule I telle que
définie à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on trai-
te un produit de formule II, racémique ou optiquement actif :



dans laquelle X, R₁ et A ont la signification indiquée à la
revendication 1 par un produit de formule III :



ou un dérivé fonctionnel de cet acide, formule III dans la-
quelle R' représente un atome d'hydrogène ou un groupement
protecteur du radical amino et R'' représente un groupement
protecteur du radical hydroxyle ou R'' représente R,
25 pour obtenir un produit de formule IV racémique ou optique-
ment actif :



IV

dans laquelle R', R'', R₁ et A ont la signification précédente, produit que l'on soumet si nécessaire ou si désiré à l'une ou plusieurs des réactions suivantes, dans un ordre quelconque.

- 5 a) coupure par hydrolyse, hydrogénolyse, ou par action de la thiourée de tout ou partie du ou des groupements esters ou du ou des groupements protecteurs,
- b) estérification ou salification par une base du ou des radicaux carboxyliques
- 10 c) salification par un acide du ou des radicaux amino
- d) dédoublement de la molécule pour obtenir un produit optiquement actif.

7. Procédé selon la revendication 6 de préparation des produits de formule I telle que définie à la revendication 2
 15 caractérisé en ce que l'on utilise, pour la mise en oeuvre du procédé, un produit de formule III dans laquelle R'' représente un atome d'hydrogène, un groupement protecteur du radical hydroxyle ou un radical alkyle linéaire ou ramifié ayant de 1 à 3 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical
 20 carboxylique libre estérifié ou salifié ou par un radical amino protégé et un produit de formule II dans laquelle X représente un atome de soufre et R₁ représente un atome d'hydrogène.

8. Procédé selon les revendications 6 ou 7 de préparation des
 25 produits de formule I caractérisé en ce que l'on utilise, pour la mise en oeuvre du procédé un produit de formule III dans laquelle R' représente un groupement protecteur du radical amino et en ce que le dérivé fonctionnel de l'acide de formule III est un anhydride symétrique ou un anhydride mixte carboxylique sulfonique.

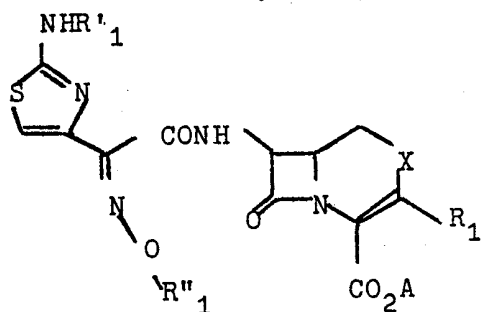
30 9. A titre de médicaments, les produits répondant à la formule I telle que définie à la revendication 1, ainsi que leurs sels d'acides, pharmaceutiquement acceptables.

10. A titre de médicaments, les produits de formule I telle que définie à la revendication 2 ainsi que leurs sels d'acides pharmaceutiquement acceptables.

11. A titre de médicaments, les produits tels que définis aux revendications 3, 4 ou 5.

12. Compositions pharmaceutiques contenant, à titre de principe actif, au moins un des médicaments selon l'une des revendications 9, 10 ou 11.

13. A titre de produits industriels nouveaux, nécessaires pour la préparation des produits de formule I telle que définie à la revendication 1, les produits de formule générale :



isomères syn racémiques ou optiquement actifs dans laquelle R₁, A et X ont la significations indiquée à la revendication 1 et R'₁ et R''₁ sont tels que :

15 soit R'₁ représente un groupement protecteur du radical amino et R''₁ représente R'', R'' ayant la signification indiquée à la revendication 6,

soit R'₁ représente un atome d'hydrogène et R''₁ représente un groupement protecteur du radical hydroxyle.

20