

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

②

N° 81 09319

⑤4 Nouvelles oxacéphalosporines et leur préparation.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl. 3). C 07 D 265/16.

②2 Date de dépôt..... 11 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° 45 du 12-11-1982.

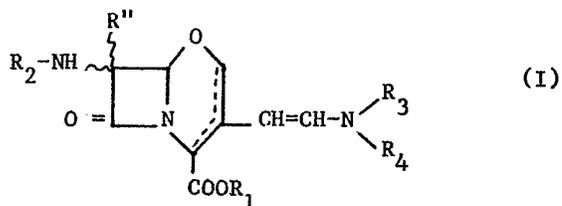
⑦1 Déposant : RHONE-POULENC INDUSTRIES, société anonyme, résidant en France.

⑦2 Invention de : Daniel Farge, Pierre Leroy, Claude Moutonnier, Bernard Plau et Jean-François Peyronel.

⑦3 Titulaire : RHONE-POULENC SANTE, résidant en France.

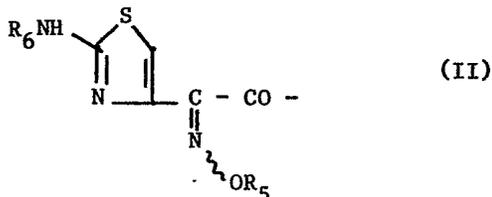
⑦4 Mandataire : Rhône-Poulenc Recherches, brevets PHARMA,
25, quai Paul-Doumer, 92408 Courbevoie Cedex.

La présente invention concerne de nouveaux dérivés d'oxa-
céphalosporines de formule générale :



et leur préparation.

- 5 Les produits de formule générale (I) se présentent sous forme bicyclooctène-2 ou -3 (selon la nomenclature des Chemical Abstracts), le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z et le symbole R₁ représente un radical protecteur facilement éliminable
10 (par exemple méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, benzyle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle),
a) le symbole R₂ représente un radical de formule générale :



- dans laquelle R₅ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle,
15 carboxyalcoyle représenté par la formule générale :



- II dans laquelle R^a et R^b qui sont identiques ou différents représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle ou forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone et dont la fonction
20 acide est protégée II ou un radical protecteur d'oxime, et R₆ est un

radical protecteur, ou

R_2 représente un radical α -carboxyarylacétyle dont la fonction acide est protégée, dans lequel aryle représente phényle, p.hydroxyphényle ou p.hydroxyphényle protégé, ou un radical thiényle-2 ou -3, et

5 le symbole R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en position 7α , ou bien

b) le symbole R_2 représente un radical protecteur facilement éliminable et le symbole R'' est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en 7α ou un atome d'hydrogène en 7β , et

10 les symboles R_3 et R_4 , qui sont identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle (éventuellement substitués par un radical alcoyl-oxy ou dialcoylamino) ou phényle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés un hétérocycle saturé à 5 ou 6

15 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle.

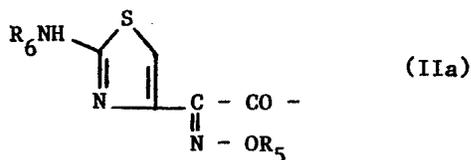
Il est entendu que les portions ou radicaux alcoyles ou acyles cités ci-dessus (ou qui seront cités ci-après) sont (sauf mention spéciale) droits ou ramifiés et contiennent 1 à 4 atomes de
20 carbone.

Il est également entendu que le substituant en position (-3) des produits de formule générale (I) peut se présenter sous forme cis ou trans ou d'un mélange des formes cis et trans.

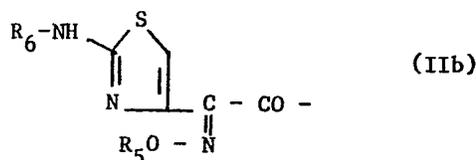
Dans ce qui suit la stéréoisomérisie trans sera désignée par
25 E et la stéréoisomérisie cis sera désignée par Z.

Par ailleurs, il est entendu que le groupement OR_5 du radical de formule générale (II) peut se trouver dans l'une des positions syn ou anti et que ces isomères et leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

30 La forme syn peut être représentée par la formule :



La forme anti peut être représentée par la formule :



A titre d'exemples,

- les groupements carboxy sont ou peuvent être protégés par des radicaux tels que méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, benzyle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle.
- les groupements hydroxy, ou l'oxime de R₂ lorsque R₅ représente un atome d'hydrogène, peuvent être protégés par des radicaux tels que trityle, tétrahydropyrannyle, méthoxy-2 propyle-2, alcoyloxy-carbonyle (tel que t.butoxycarbonyle) ou aryloxy-carbonyle (tel que benzyloxy-carbonyle).
- les groupements protecteurs d'amines représentés par R₆ peuvent être des radicaux tel que t.butoxycarbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxy-carbonyle, trichloracétyle, trityle, benzyle, dibenzyle, benzyloxy-carbonyle, p.nitrobenzyloxy-carbonyle, p.méthoxybenzyloxy-carbonyle, chloracétyle, formyle ou trifluoracétyle.

Par radical R₂ racilement éliminable, on entend :

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



dans laquelle R₇ représente :

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



dans laquelle R'_7 est un radical tel que défini en b) et Y est un atome de soufre ou d'oxygène

d) un radical arylalcoyle de formule générale :



5 dans laquelle R''_7 est un radical phényle (pouvant être jusqu'à 3 fois substitué par des radicaux hydroxy, alcoyle ou alcoyloxy) ou un radical hétérocyclyle tel que thiényle-2 ou -3 ou furyle-2 ou -3,

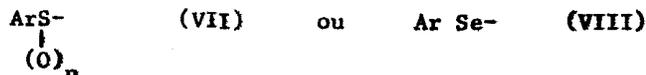
3) un radical de formule générale :



10 dans laquelle R_8 est un radical alcoyle ramifié non substitué, un radical alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants tels que des atomes d'halogène ou des radicaux cyano, phényle ou phényle substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, nitro ou phényle), un radical triméthylsilyl-2

15 éthyle, un radical vinyle ou allyle ou un radical quinolye,

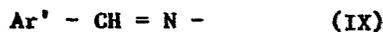
4) un radical de formule générale :



dans lesquelles le reste Ar est un radical alcoyle ou phényle ou phényle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux

20 nitro ou alcoyle et n est égal à 0 ou 1, ou bien

5) $R_2\text{NH}$ peut être remplacé par un radical diméthylaminométhylène-amino ou par un radical de formule générale :



dans laquelle Ar' est un groupe phényle éventuellement substitué par
25 un ou plusieurs radicaux tels que méthoxy, nitro, alcoyle ou hydroxy.

Comme exemples de radicaux R_2 pouvant être utilisés, on peut citer les radicaux suivants :

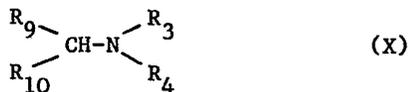
formyle, acétyle, chloracétyle, trichloracétyle, phénylacétyle, phénoxyacétyle, benzoyle,

- 5 t.butoxycarbonyle
 chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
 trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle
 trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
 cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
- 10 triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyle
 benzyloxycarbonyle
 p.méthoxybenzyloxycarbonyle
 diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle
 p.nitrobenzyloxycarbonyle
- 15 diphénylméthoxycarbonyle
 (biphénylyl-4)-2 isopropylloxycarbonyle
 vinyloxycarbonyle
 allyloxycarbonyle
 quinolyl-8 oxycarbonyle
- 20 o.nitrophénylthio
 p.nitrophénylthio

Comme exemples de radicaux méthylèneamino définis précédemment en 5°), on peut citer :

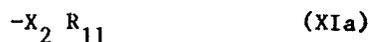
- diméthylaminométhylèneamino
- 25 diméthoxy-3,4 benzylidèneamino
 nitro-4 benzylidèneamino

Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être obtenus par action d'un produit de formule générale :



- 30 éventuellement préparé in situ, [pour lequel R_3 et R_4 sont définis comme précédemment et R_9 et R_{10} (qui sont identiques ou différents)

soit représentent des groupements de formule générale :



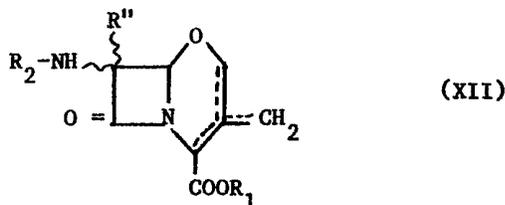
(dans laquelle X_2 représente un atome d'oxygène et R_{11} représente un radical alcoyle ou phényle)

- 5 soit représentent l'un un radical de formule générale (XIa) (dans lequel X_2 représente un atome d'oxygène ou de soufre et R_{11} est alcoyle ou phényle), et l'autre un radical amino de formule générale :



(dans laquelle R_{12} et R_{13} sont définis comme R_3 et R_4)

- 10 soit encore R_9 et R_{10} représentent chacun un radical de formule générale (XIb)] sur un dérivé d'oxacéphalosporine de formule générale :



dans laquelle, R'' , R_1 et R_2 étant définis comme précédemment dans la formule générale (I), le produit se présente sous forme méthyl-3

- 15 bicyclooctène-2 ou -3 ou méthylène-3 bicyclooctane.

Lorsque l'on utilise un produit de formule générale (X) dans laquelle le radical (XIb) est différent de $-NR_3R_4$, il est préférable de choisir un tel produit de manière que l'amine $HNR_{12}R_{13}$ soit plus volatile que HNR_3R_4 .

- 20 On opère généralement dans un solvant organique tel que le diméthylformamide ou l'hexaméthylphosphorotriamide, ou dans un mélange de solvants (par exemple diméthylformamide-tétrahydrofuranne, diméthylformamide-diméthylacétamide, diméthylformamide-éther ou diméthylformamide-dioxanne) à une température comprise entre 20°C et
- 25 la température de reflux du mélange réactionnel.

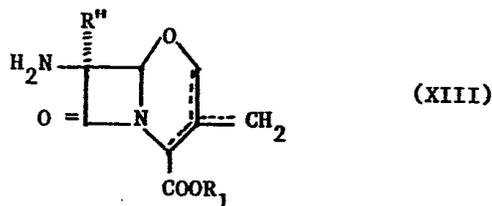
Il est entendu que lorsque R_2 représente un radical de formule générale (II) dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène, il est préférable que l'oxime soit protégée dans les conditions décrites précédemment.

5 Il est également entendu que lorsque R_2 contient un substituant hydroxy, il est préférable de protéger ce dernier.

L'introduction et l'élimination des radicaux protecteurs s'effectuent dans les conditions décrites précédemment.

10 Les produits de formule générale (X) peuvent être préparés selon les méthodes décrites par H. BREDERECK et coll., Chem. Ber. 101 41 (1968), Chem. Ber. 101, 3058 (1968) et Chem. Ber. 106, 3725 (1973).

Les dérivés de l'oxacéphalosporine de formule générale (XII) dans laquelle R_2 représente un radical de formule générale (II) ou un radical α -carboxyarylacétyle dont les fonctions amine et/ou acide sont
15 protégées peuvent être préparés à partir des produits de formule générale :



(dans laquelle R_1 est défini comme précédemment et R'' est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en position 7a) par action d'un acide
20 de formule générale :



dans laquelle R_2 est défini comme ci-dessus, ou d'un de ses dérivés réactifs, puis éventuellement élimination du radical protecteur de l'oxime ou du radical hydroxy.

25 Lorsque R_2 représente un radical de formule générale (II), l'acide de formule générale (XIV), sous forme syn ou anti ou leurs mélanges, conduit respectivement aux produits de formule générale (XII) de forme syn ou anti ou leurs mélanges.

Il est entendu que l'oxime est préalablement protégée lorsque R_2 est un radical de formule générale (II) dans laquelle R_5 est un atome d'hydrogène.

- Lorsque R_2 est un radical α -carboxy p.hydroxyphénylacétyle,
- 5 le radical hydroxy peut être libre ou protégé.
- a) Lorsque l'on utilise le produit de formule générale (XIV) sous forme acide, on effectue généralement la condensation de ce produit (dont le cas échéant l'oxime a été préalablement protégée) sur l'amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (XIII) dans laquelle,
- 10 R'' étant défini comme précédemment, R_1 représente un radical protecteur facilement éliminable, en opérant dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, l'acétonitrile, le tétrahydrofurane, le dichlorométhane ou le chloroforme, en présence d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple le dicyclohexylcarbodiimide),
- 15 le NN'-carbonyldiimidazole ou l'éthoxy-2 éthoxycarbonyl-1 dihydro-1,2 quinoléine, à une température comprise entre -20 et 40°C puis on élimine les groupements protecteurs présents dans la molécule. Eventuellement, on opère en présence d'une quantité catalytique de N,N-diméthyl-amino-4 pyridine.
- 20 b) Lorsque l'on utilise un dérivé réactif de l'acide de formule générale (XIV), il est possible de mettre en oeuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un ester réactif de formule générale :



dans laquelle R_2 est défini comme ci-dessus et Z représente un radical

25 succinimido, benzotriazole-1, nitro-4 phényle, dinitro-2,4 phényle, pentachlorophényle ou phtalimido.

Il est également possible de mettre en oeuvre un dérivé réactif tel qu'un halogénure d'acide. Dans ce cas ^{lorsque} R_2 est un radical α -carboxy (p.hydroxyphényl) acétyle, il est nécessaire de protéger

30 le groupement hydroxy.

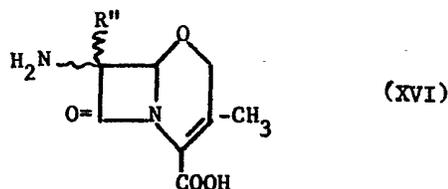
Lorsque l'on met en oeuvre l'anhydride, un anhydride mixte ou un halogénure d'acide (qui peuvent être préparés in situ), on effectue la condensation dans un solvant organique inerte tel qu'un éther (par exemple tétrahydrofurane ou dioxane), un solvant chloré (par exemple chloroforme ou chlorure de méthylène), un amide (par exemple diméthylformamide ou diméthylacétamide) ou une cétone (par exemple acétone), ou dans des mélanges des solvants ci-dessus en présence d'un accepteur d'acide tel qu'un époxyde (par exemple l'oxyde de propylène) ou tel qu'une base organique azotée comme la pyridine, la diméthylaminopyridine, la N-méthylmorpholine ou une trialkylamine (par exemple triéthylamine), ou dans un milieu hydroorganique en présence d'un agent alcalin de condensation tel que le bicarbonate de sodium, et l'on opère à une température comprise entre -40 et +40°C, puis on remplace éventuellement les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

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

Les conditions d'élimination des groupements protecteurs sont telles que décrites ci-après pour la préparation des oxacéphalosporines de formule générale (XX).

Les oxacéphalosporines de formules générales (XII) et (XIII) peuvent être préparées selon les méthodes décrites dans la littérature ; par exemple :

dans les brevets belges 863 998 et 848 288,
 dans le brevet américain 4 108 992 ou
 par Y. HAMASHIMA et coll., Tet. Let. 4 943 (1979), et
 par C.L. BRANCH et coll., J.C.S. Perkin I, 2 268 (1979)
 ou à partir d'une oxacéphalosporine de formule générale :



dans laquelle R" est défini comme précédemment
par analogie avec les méthodes employées en chimie des céphalosporines,
et décrites par exemple

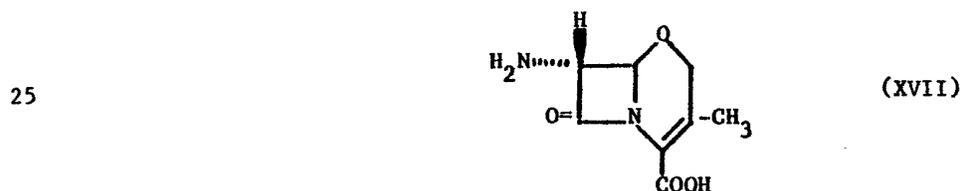
par S. SEKI et coll., Tet. Lett., 33, 2915 (1977),

- 5 R.R. CHAUVETTE et coll., J. Org. Chem., 38 (17), 2994 (1973),
J.C. SHEEHAN et coll., J. Amer. Chem. Soc. 80, 1156 (1958),
E.H. FLYNN, Cephalosporins and Penicillins, Ac. Press (1972),
L. MORODER et coll., Hoppe Seyler's Z. Physiol. Chem. 357 1651 (1976),
J. UGI et coll., Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 17 (5), 361 (1978),
10 L. ZERVAS et coll., J. Amer. Chem. Soc., 85, 3660 (1963),
J.F. FITT, J. Org. Chem., 42 (15), 2639 (1977),
dans Helv. Chim. Acta, 51, 924 (1968),

ou dans le brevet belge 788 885, ou

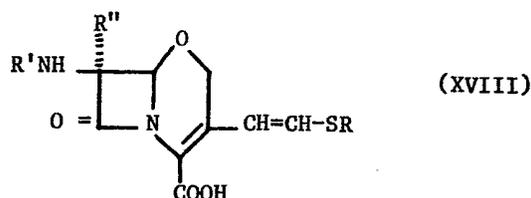
- lorsque R₂ est diphenylméthoxycarbone : par action de l'azidoformiate
15 correspondant en milieu hydroorganique, en présence d'un bicarbonate
alcalin,
- lorsque R₂ est quinolyl-8 oxycarbone ou allyloxycarbone : par action
du carbonate correspondant en milieu hydroorganique basique,
- lorsque R₂ NH- est remplacé par nitro-4 benzylidèneamino ou diméthoxy-3,4
20 benzylidèneamino : selon la méthode décrite par R.A. SIRESTONE, Tetrahedron
Lett., 375 (1972).

Les oxacéphalosporines de formule générale (XVI) dans laquelle
R" est un radical méthoxy en 7 α peuvent être obtenues par méthylation
d'une oxacéphalosporine de formule :



obtenue selon la demande de brevet allemand 2 531 843.

Les nouveaux produits de formule générale (I) sont utiles comme intermédiaires pour la préparation de thiovinyl-3 oxacéphalospirines de formule générale :



- 5 dans laquelle
- le symbole R est choisi parmi les significations :
- 1) pyridyle-2, -3 ou -4 éventuellement N-oxydés
 - 2) pyrimidinyle-2
 - 3) méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyle-3
 - 10 4) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yle-3 substitué en position -4 par
 - a) un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical acyloxy, alcoylthio, formyle,
 - b) un radical allyle, dihydroxy-2,3 propyle, dihydroxy-1,3
 - 15 propyle-2 ou formyl-2 hydroxy-2 éthyle,
 - c) un radical alcoyle contenant 2 ou 3 atomes de carbone substitué par hydroxy, carbamoyloxy, acyloxy ou acylamino (dont les portions acyles sont non substituées ou substituées par amino),
 - alcoylsulfonylamino, uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido
 - 20 5) dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yle-3 substitué en position -1 ou dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yle-3 substitué en position -2 par un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical formyle
 - 6) alcoyl-2 dihydro-2,5 oxo-5 triazine-1,2,4 yle-3 éventuellement
 - 25 substitué en position -6 par un radical alcoyle, alcoyloxy dont les portions et radicaux alcoyles contiennent 1 ou 2 atomes de carbone
 - 7) amino-1 dihydro-1,2 oxo-2 pyrimidinyle-4
 - 8) thiadiazol-1,3,4 yle-5 substitué par alcoyle, dialcoylaminoalcoyle

ou acylaminoalcoyle, ou

9) tétrazolyle-5 substitué en position -1 par

a) un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone éventuellement substitué par un radical formyle,

5 b) un radical alcoyle contenant 2 ou 3 atomes de carbone substitué par hydroxy, acylamino ou dialcoylamino, ou

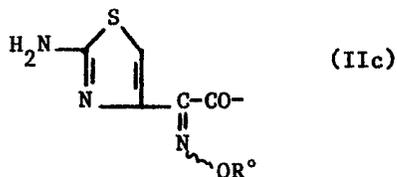
c) par un radical dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyle-2

10) a) alcoyl-1 triazol-1,2,4 yle-5 éventuellement substitué

10 en position -3 par un radical alcoyloxycarbonyle dont les radicaux alcoyle et alcoyloxy contiennent 1 ou 2 atomes de carbone,

b) alcoyl-1 triazol-1,3,4 yle-5,

le symbole R' représente un radical de formule générale :



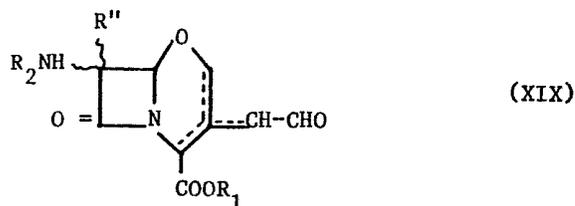
15 [dans laquelle R° est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle, un radical de formule générale (III)] ou un radical α -carboxyaryl-acétyle (dans lequel aryle représente phényle, p.hydroxyphényle ou thiényle-2 ou -3) et

le symbole R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en
20 position 7 α .

Il est entendu que dans les produits de formule générale (XVIII), le substituant en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z et que le radical de formule générale (IIc) peut se présenter sous les formes syn ou anti.

25 Les produits de formule générale (XVIII) peuvent être obtenus à partir des produits de formule générale (I) en opérant de la manière suivante :

Les produits de formule générale :



dans laquelle R_1 , R_2 et R'' sont définis comme précédemment étant entendu que, lorsque R_2 contient un radical carboxy, ce dernier peut être libre ou protégé, et qui se présentent sous forme bicyclooctène-2 ou -3 ou oxoéthylidène-3 bicyclooctane, sont préparés par hydrolyse de l'énamine (ou du mélange d'énamines isomères) de formule générale (I).

De préférence on hydrolyse une énamine de formule générale (I) dans laquelle R_3 et R_4 représentent un radical méthyle.

On opère généralement dans un acide organique (par exemple
 10 acide formique, acide acétique) ou minéral (par exemple acide chlorhydrique, acide sulfurique) en présence ou non d'un solvant, en milieu aqueux ou organique, à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Lorsque l'on opère en milieu organique, l'hydrolyse est réalisée par addition d'eau
 15 au mélange réactionnel, puis on traite éventuellement par une base minérale (par exemple bicarbonate alcalin) ou organique (par exemple amine tertiaire ou pyridine).

Lorsque l'on opère en présence d'un solvant, il n'est pas nécessaire que le solvant soit miscible à la phase aqueuse acide. Le
 20 contact est alors réalisé par agitation vive.

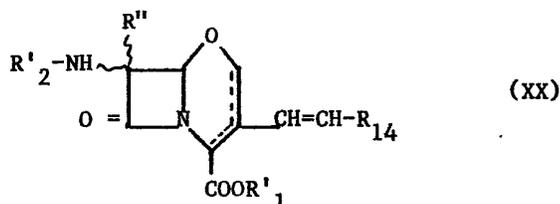
Parmi les solvants utilisables, peuvent être cités les solvants chlorés, l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofurane, l'acéto-nitrile, le diméthylformamide, les alcools.

Lorsque l'on veut obtenir un aldéhyde de formule générale
 25 (XIX) dans laquelle R_2 contient une fonction acide libre, il est nécessaire d'opérer à partir d'une énamine dans laquelle R_1 et le groupement protecteur de la fonction acide de R_2 sont différents et éliminables sélectivement.

L'élimination du radical protecteur s'effectue dans des conditions qui seront décrites ci-après.

Il n'est pas absolument nécessaire d'avoir purifié l'énamine de formule générale (I) pour la mettre en oeuvre dans cette réaction.

5 Les produits de formule générale :



II qui se présentent sous forme bicyclooctène-2 ou -3, dans laquelle
 α) R'₁ est un atome d'hydrogène ou un radical protecteur facilement éliminable,

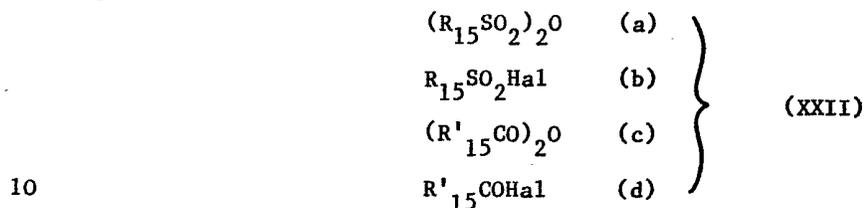
- 10 R'₂ est un radical de formule générale (II) dans laquelle R₅ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle ou carboxyalcoyle défini par la formule générale (III) (libre ou protégé), et R₆ est un atome d'hydrogène ou un radical protecteur, ou R'₂ est un radical α-carboxy-arylacétyle tel que défini précédemment en a) et dans lequel les
- 15 radicaux carboxy et hydroxy sont libres ou protégés, et R'' est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en 7α, ou bien
- β) R'₁ est un radical protecteur facilement éliminable et R'₂ et R'' sont définis comme précédemment en b) pour la formule générale (I) et R'₁₄ représente un radical de formule générale

- 20
- | | | |
|----|-------------------------------------|--------|
| | -O-SO ₂ -R ₁₅ | (XXIa) |
| ou | -OCO-R' ₁₅ | (XXIb) |

- II dans lesquelles R₁₅ est un radical alcoyle, trifluorométhyle, trichlorométhyle ou un radical phényle éventuellement substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle ou nitro, et R'₁₅ est
- 25 défini comme R₁₅ ou représente un radical acylméthyle, acyl-2 éthyle, acyl-2 propyle, alcoyloxycarbonylméthyle, alcoyloxycarbonyl-2 éthyle

ou alcoyloxy-carbonyl-2 propyle
 ou un atome d'halogène (choisi parmi chlore, brome et iode),
 et dont le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du
 bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z //

5 sont préparés par action d'un dérivé des acides $R_{15}SO_3H$ ou
 $R'_{15}COOH$ du type



(R_{15} et R'_{15} étant définis comme précédemment et Hal étant un atome
 d'halogène) ou d'un agent d'halogénéation sur un produit de formule
 générale (XIX) (ou sur un mélange de ses isomères), suivie éventuel-
 lement de l'élimination des radicaux protecteurs.

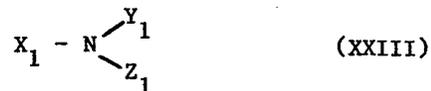
15 Lorsque l'on désire mettre en oeuvre un produit de formule
 générale (XIX) dans laquelle R_2 est un radical de formule générale
 (II) dont le reste R_5 est un atome d'hydrogène, il est nécessaire de
 protéger préalablement l'oxime.

Lorsque l'on désire mettre en oeuvre un aldéhyde de formule
 20 générale (XIX) dans laquelle R_2 contient un groupement carboxy, ce
 radical peut être libre ou protégé si l'on fait agir un dérivé activé
 des acides $R_{15}SO_3H$ ou $R'_{15}COOH$; par contre il est nécessaire de le
 protéger préalablement si l'on fait agir un agent d'halogénéation.

Lorsque l'on désire mettre en oeuvre un aldéhyde dans lequel
 25 le radical R_2 est α -carboxy (p.hydroxyphényl)acétyle, il est nécessaire
 de protéger le radical hydroxy.

La protection des radicaux s'effectue dans les conditions
 décrites précédemment.

On opère généralement en présence d'une base tertiaire
 30 représentée par la formule générale :



dans laquelle X_1 , Y_1 et Z_1 représentent des radicaux alcoyle ou phényle, ou éventuellement 2 d'entre eux forment un cycle avec l'atome d'azote auquel ils sont rattachés : on utilise par exemple la triéthylamine ou la NN-diméthylaniline dans un solvant organique chloré (par exemple dichlorométhane), dans un ester (acétate d'éthyle), dans un éther (par exemple dioxane, tétrahydrofuranne), dans un amide (par exemple diméthylacétamide, diméthylformamide), dans l'acétonitrile ou la N-méthylpyrrolidone ou dans un mélange de ces solvants ou directement dans un solvant basique comme la pyridine, ou bien lorsque R_{14} est autre qu'un atome d'halogène, on peut opérer en milieu hydroorganique en présence d'un agent alcalin de condensation (par exemple bicarbonate alcalin, soude ou potasse), à une température comprise entre -78°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Eventuellement on opère sous azote.

Il n'est pas absolument nécessaire d'avoir purifié l'intermédiaire de formule générale (XIX) pour mettre en oeuvre cette réaction.

Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (XX) dans laquelle R_{14} est un atome d'halogène, les agents d'halogénéation peuvent être choisis parmi les dérivés halogénés du phosphore,

notamment :

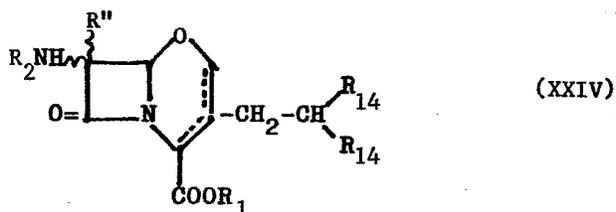
- les composés d'addition d'halogène et de triarylphosphite, ou bien
- le trichlorure de phosphore, l'oxychlorure de phosphore, le pentachlorure de phosphore, le dichlorotriphénylphosphorane ou le catéchyltrichlorophosphorane lorsque R_{14} est un atome de chlore ou
- le tribromure de phosphore, l'oxybromure de phosphore, le pentabromure de phosphore ou le catéchyltribromophosphorane lorsque R_2 est un atome de brome.

Le catéchyltrichloro (ou tribromo) phosphorane, qui peut être préparé in situ, peut être obtenu selon la méthode décrite par H. GROSS et U. KARSH, J. Prakt. Chem, 29, 315 (1965).

Les composés d'addition d'halogène et de triaryl-phosphite, qui peuvent être préparés in situ, sont décrits par H.N. RYDON et B.L. TONGE, J. Chem. Soc., 3043 (1956), par J. MICHALSKI et coll., J. Org. Chem., 45, 3122 (1980) ou dans le
5 brevet belge 881 424 et peuvent être préparés selon les méthodes mentionnées dans ces documents.

La préparation des dérivés halogénés de formule générale (XX) s'effectue en milieu anhydre.

Lorsque l'on veut préparer un produit de formule générale (XX), dans laquelle R_{14} est un atome de chlore ou
10 de brome, selon les conditions opératoires on peut isoler l'intermédiaire dihalogéné de formule générale :



[dans laquelle R'' , R_1 , R_2 et R_{14} étant définis comme ci-dessus, le
15 produit présente la même isomérisie que le produit de formule générale (XX)] qui est ensuite déhydrohalogéné.

Lorsque l'on veut isoler l'intermédiaire dihalogéné, on opère par action d'un agent d'halogénéation, dans un solvant organique tel qu'un solvant chloré (par exemple dichlorométhane,
20 chloroforme, tétrachlorure de carbone, dichloro-1,2 éthane), un éther (par exemple éther éthylique, oxyde de propylène, tétrahydrofuranne, dioxanne), un amide (par exemple diméthylacétamide, diméthylpropionamide, diméthylformamide, N-acétylmorpholine, N-acétylpipéridine, N-méthylpyrrolidone) ou un mélange de ces
25 solvants, à une température un peu moins élevée que pour préparer le dérivé halogénovinyl correspondant, c'est-à-dire comprise entre -78 et 30°C.

Il est également possible d'opérer en présence d'une base telle que la pyridine dans un solvant cité ci-dessus, à une température comprise entre -78 et 0°C.

5 La déhydrohalogénéation s'effectue en présence d'une base tertiaire telle que définie précédemment, d'une amine aromatique (par exemple pyridine, picoline, quinoléine) ou d'une base minérale (telle que la soude, la potasse, un carbonate ou un bicarbonate alcalin ou alcalino-terreux), en milieu organique ou hydro-organique dans les solvants cités précédemment, à une température
10 comprise entre -20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Il n'est pas absolument nécessaire d'avoir purifié l'intermédiaire dihalogéné pour procéder à sa déhydrohalogénéation.

Le cas échéant, l'élimination des radicaux protecteurs
15 peut s'effectuer simultanément ou successivement.

A titre d'exemple,

1/ L'élimination des groupements protecteurs d'amines s'effectue - lorsqu'il s'agit d'un radical t.butoxycarbonyle, trityle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle ou formyle : par traitement en milieu acide. De préférence on utilise l'acide trifluoracétique en opérant à une température
20 comprise entre 0 et 20°C, ou bien on utilise l'acide formique anhydre ou aqueux, ou encore l'acide paratoluènesulfonique ou méthanesulfonique dans l'acétone ou l'acétonitrile, à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel. Dans ces conditions lorsque
25 R'_2 est un radical de formule générale (II) le produit de formule générale (XX) peut être obtenu sous forme de trifluoracétate, de solvate avec l'acide formique, de méthanesulfonate ou de paratoluènesulfonate, dont on peut libérer la fonction amine par toute méthode connue en soi pour obtenir une amine à partir de l'un de ses sels sans toucher au reste
30 de la molécule. On opère notamment par mise en contact avec un résine échangeuses d'ions ou par action d'une base organique ;

- lorsqu'il s'agit d'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou p.nitrobenzyloxycarbonyle : par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique) ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical chloracétyle ou trichloracétyle :
5 par application de la méthode décrite dans le brevet français publié sous le n° 2 243 199 ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical benzyle, dibenzyle ou benzyloxycarbonyle : par hydrogénation catalytique ;
- lorsqu'il s'agit d'un radical trifluoracétyle : par traitement en
10 milieu basique.

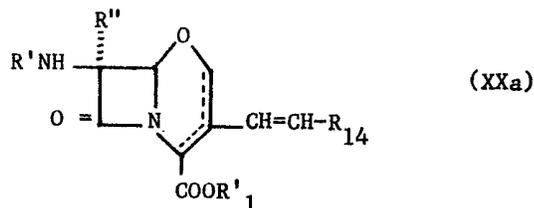
2/ L'élimination des groupements protecteurs du radical carboxy s'effectue :

- lorsqu'il s'agit d'un groupement t.butyle, p.méthoxybenzyle ou benzhydryle : par traitement en milieu acide, dans les conditions
15 décrites ci-dessus pour l'élimination du radical trityle protecteur d' amino. Dans le cas du radical benzhydryle, on peut opérer en présence d'anisole ;
- lorsqu'il s'agit d'un groupement méthoxyméthyle : par traitement en milieu acide dilué ;
- 20 - lorsqu'il s'agit d'un groupement p.nitrobenzyle : par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique ou par hydrogénolyse).

3/ L'élimination des groupements protecteurs de l'oxime et/ou des radicaux hydroxy s'effectue

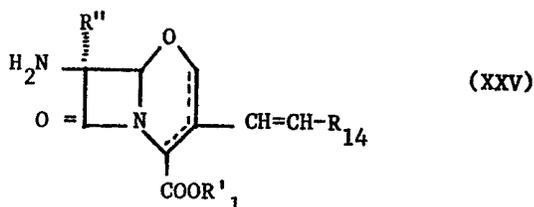
- 25 - lorsqu'il s'agit de groupement trityle ou tétrahydropyrannyle : par acidolyse, par exemple par l'acide trifluoracétique, l'acide formique aqueux ou non, ou l'acide paratoluènesulfonique. Lorsqu'on utilise l'acide formique, aqueux ou non, la libération des radicaux hydroxy protégés à l'état d'acétal cyclique peut conduire au moins partiellement
30 aux mono ou diesters correspondants, qui peuvent être séparés le cas échéant par chromatographie ;
- lorsqu'il s'agit du groupement méthoxy-2 propyle-2: selon la méthode décrite dans le brevet belge 875 379.
- lorsqu'il s'agit des groupements alcoyloxycarbonyle ou aryloxycarbonyle :
35 selon les méthodes décrites dans le brevet belge 871 213.

Les produits de formule générale (XX) pour lesquels R'_1 , R'_2 et R'' sont définis comme précédemment en α), qui seront représentés ci-après par la formule générale :



5 sont aussi obtenus en opérant de la manière suivante :

On élimine le radical protecteur R'_2 d'un produit de formule générale (XX) dans laquelle R'_1 et R'_2 sont définis comme précédemment en β) et R'' est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en 7 α (ou éventuellement on élimine simultanément les radicaux protecteurs R'_2 et R'_1), pour préparer une amino-7 oxacéphalosporine de formule générale



dans laquelle R'_1 est un atome d'hydrogène ou un radical protecteur facilement éliminable et R'' est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en 7 α et qui présente la même stéréoisomérisation que les produits de formule générale (XX).

Puis on fait agir un acide de formule générale



dans laquelle R' est défini comme R'_2 précédemment en α) pour les produits de formule générale (XX) et dont le cas échéant la fonction amine a été préalablement protégée, ou un dérivé réactif de cet acide, sur cette amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (XXV), et on élimine éventuellement les radicaux protecteurs.

L'élimination du radical protecteur R'_2 du produit de formule générale (XX) s'effectue par toute méthode connue pour libérer une fonction amine sans toucher au reste de la molécule.

A titre d'exemple, on peut citer les méthodes suivantes :

- 5 - lorsque R'_2 représente trityle, benzhydryle, trichloracétyle, chloracétyle, t.butoxycarbonyle, trichloréthoxycarbonyle, benzyloxycarbonyle, p.méthoxybenzyloxycarbonyle et p.nitrobenzyloxycarbonyle; selon les méthodes citées ci-dessus pour la libération du radical amino du produit de formule générale (I) ;
- 10 - lorsque R'_2 représente formyle, chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle, diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle, diphenylméthoxycarbonyle, (biphénylyl-4)-2 isopropylloxycarbonyle, vinyloxycarbonyle, allyloxycarbonyle, quinolyl-8 oxycarbonyle, o.nitrophénylthio, p.nitrophénylthio, et lorsque R'_2NH- est remplacé
- 15 par diméthylaminométhylèneamino, diméthoxy-3,4 benzylidèneamino ou nitro-4 benzylidèneamino; par hydrolyse en milieu acide ;
- lorsque R'_2 représente trichloro-2,2,2 éthyle ou trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle; par traitement par le zinc dans l'acide acétique ;
- 20 - lorsque R'_2 représente acétyle, benzoyle, phénylacétyle ou phénoxyacétyle; selon la méthode décrite dans le brevet belge BE 758 800 ou selon la méthode décrite par YOSHIOKA, Tet. Letters 351 (1980) ;
- lorsque R'_2 représente triméthylsilyléthoxycarbonyle; selon la méthode décrite par H. GERLACH, Helv. Chim. Acta 60 (8), 3039 (1977) ;
- 25 - lorsque R'_2 représente p.nitrobenzyloxycarbonyle ou benzyle; par hydrogénéolyse en présence de palladium.

Lorsque R'' est un groupe méthoxy on pourra, de préférence aux méthodes précédentes, utiliser les méthodes suivantes :

- 1) Dans le cas où R'_2 représente benzhydryle ou trityle : hydrogénéolyse
- 30 en présence de palladium.
- 2) Dans le cas où R'_2 représente des radicaux de formules générales (VII) ou (VIII): par les méthodes décrites par E.M. GORDON, J. Am. Chem. Soc. 102(5), 1690 (1980) ; T. KOBAYASHI, Bull. Chem. Soc. Japan 52(11), 3366 (1979) et T. KOBAYASHI, Chem. Pharm. Bull. 27, 2718 (1979).
- 35 3) Dans le cas où R'_2 représente un radical de formule générale (IX) : par traitement par le réactif T de Girard par analogie avec la méthode décrite dans le brevet belge 863 998.

La réaction de l'acide de formule générale (XXVI) ou de son dérivé réactif, avec l' amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (XXV), s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour l'action d'un acide de formule générale (XIV) ou de son dérivé réactif sur une amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (XIII).

Lorsque R' représente un radical de formule générale (II), il est entendu que l'oxime est protégée lorsque R₅ représente un atome d'hydrogène et que, lorsque R₅ contient un radical carboxy, celui-ci est également protégé.

Lorsque R' représente un radical α -carboxyarylacétyle la protection du groupement carboxy n'est pas obligatoire ; il peut donc être libre ou protégé.

Il en est de même pour le radical hydroxy lorsque le groupement aryle représente p.hydroxyphényle.

Lorsque l'on met en oeuvre un dérivé réactif de l'acide de formule générale (XXVI) tel qu'un halogénure d'acide, on peut faire réagir le chlorhydrate du chlorure d'acide lorsque R' est un radical de formule générale (II).

Le cas échéant l'élimination des radicaux protecteurs peut être effectuée dans les conditions décrites précédemment.

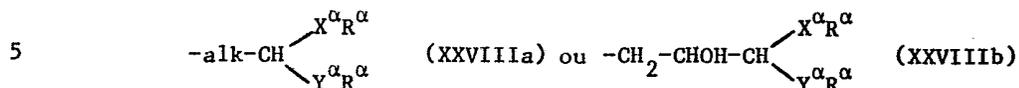
Les thiovinyl-3 oxacéphalosporines de formule générale (XVIII) peuvent alors être obtenues en opérant de la manière suivante :

1) On fait agir un thiol de formule générale :



(ou un de ses sels alcalins ou alcalino-terreux), dans laquelle R, qui est défini comme précédemment pour la formule générale (XVIII), est protégé à l'état d'acétal lorsque l'on veut obtenir une oxacéphalosporine dans laquelle R contient un radical formyle, sur un dérivé d'oxacéphalosporine de formule générale (XXa) (ou un mélange de ses isomères) dans laquelle R'₁, R' et R'' sont définis comme précédemment, puis on élimine éventuellement les radicaux protecteurs.

Lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XVIII) dans laquelle R contient un radical formylalcoyle, on met en oeuvre un thiol dans lequel R est protégé à l'état d'acétal, sous forme d'un radical de formule générale :



dans lesquelles alk est un radical alcoylène contenant 1 à 4 atomes de carbone, X^{α} et Y^{α} sont identiques et représentent des atomes d'oxygène ou de soufre, et R^{α} représente un radical alcoyle, ou bien X^{α} et Y^{α} sont identiques ou différents et représentent des atomes
10 d'oxygène ou de soufre, et les radicaux R^{α} forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone.

Lorsque le radical R du produit de formule générale (XXVII) est susceptible d'interférer avec la réaction, il est préférable de protéger ce groupement dans les conditions décrites précédemment
15 (notamment lorsque R contient un radical amino, alcoylamino, hydroxy ou carboxy).

Les radicaux dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyle-2 peuvent être (ou sont) protégés sous forme d'un radical diméthyl-2,2 dioxolanyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxannyle-5.

20 Lorsque le radical R' représente un groupe de formule générale (II), le radical amino est libre ou protégé, lorsque R_5 représente un atome d'hydrogène, l'oxime est de préférence protégée et lorsque R_5 contient un groupement carboxy celui-ci est libre ou protégé.

25 Lorsque le radical R' représente un groupe α -carboxyaryl-acétyle, il est préférable de protéger le radical hydroxy lorsque le substituant aryle est p.hydroxyphényle ; le groupement carboxy peut être libre ou protégé.

30 La protection et l'élimination de tous ces radicaux s'effectuent par exemple par l'un des groupements définis précédemment et dans les conditions décrites précédemment.

L'élimination du groupement protecteur de R est effectuée avant, simultanément ou après l'élimination des autres radicaux protecteurs.

L'élimination des groupements protecteurs contenus dans les radicaux de formule générale (XXVIIIa ou b) (lorsque l'on veut obtenir un produit de formule générale (XVIII) dans laquelle R contient un radical formylalcoyle) s'effectue par exemple :

- 5 - en présence d'un acide sulfonique (par exemple acide méthane-sulfonique ou acide p.toluènesulfonique) dans un solvant organique (par exemple acétonitrile ou acétone), éventuellement en présence d'eau et éventuellement en présence d'un réactif acétalisable tel que l'acétone, l'acide glyoxylique, le benzaldéhyde ou l'acide pyruvique,
10 à une température comprise entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel ;
- ou bien, lorsque le radical R doit être un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yle-3, par action d'acide formique aqueux (contenant de préférence moins de 10 % d'eau), soit en présence ou non
15 de silice, soit par transacétalisation en présence d'un réactif acétalisable tel que défini ci-dessus.

Le passage des groupements protégés diméthyl-2,2 dioxolanyl-4 méthyle ou diméthyl-2,2 dioxannyle-5 aux radicaux dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyle-2 s'effectue, à titre d'exemple, par
20 acidolyse, notamment par l'acide trifluoracétique, l'acide formique aqueux ou non ou l'acide paratoluènesulfonique.

Lorsqu'on utilise l'acide formique, aqueux ou non, la libération des radicaux hydroxy protégés à l'état d'acétal cyclique peut conduire au moins partiellement aux mono ou diesters correspondants,
25 qui peuvent être séparés le cas échéant par chromatographie ; on opère généralement en présence d'une base organique telle qu'une pyridine ou une base organique tertiaire de formule générale (XXIII). On utilise par exemple la diisopropyléthylamine ou la diéthylphénylamine.

Lorsque l'on fait agir un sel alcalin ou alcalinoterreux du
30 thiol de formule générale (XXVIII), il n'est pas nécessaire d'opérer en présence d'une base organique telle que définie ci-dessus.

La réaction s'effectue avantageusement dans un solvant organique tel que le diméthylformamide, le tétrahydrofurane ou l'acétonitrile ou un mélange des solvants cités ci-dessus.

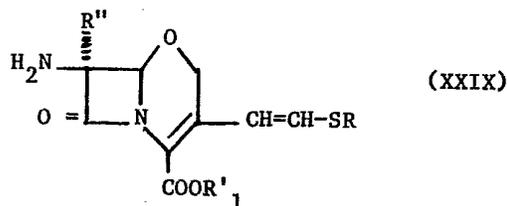
Il est également possible d'opérer en présence de bicarbonate alcalin dans un solvant tel que cité ci-dessus, éventuellement en présence d'eau.

On opère à une température comprise entre -20°C et la température de reflux du mélange réactionnel, la température choisie étant variable selon le thiol employé. De même, selon le thiol employé, la durée de réaction peut varier de 5 minutes à 48 heures.

Éventuellement on opère sous azote.

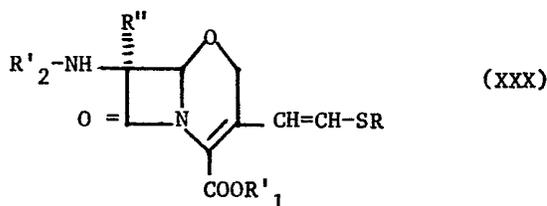
De préférence, lorsque l'on veut utiliser un bicyclooctène-3 de formule générale (XXa), on met en oeuvre un tel produit pour lequel R'_1 est autre que l'hydrogène.

2) On prépare une amino-7 oxacéphalosporine de formule générale :



dans laquelle R est défini comme précédemment, R'' est un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en 7α et R'_1 est un atome d'hydrogène ou un radical protecteur facilement éliminable, et dont le substituant en position -3 présente la stéréoisomérie E ou Z II , puis on acyle ce produit pour obtenir un produit de formule générale (XVIII), en opérant successivement de la manière suivante :

on prépare tout d'abord un dérivé d'oxacéphalosporine de formule générale :



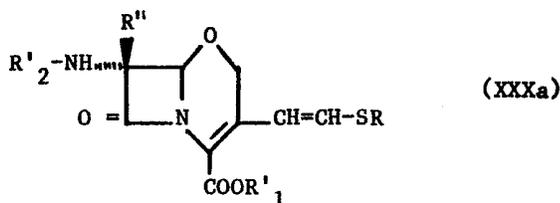
dans laquelle R est défini comme précédemment, R'_1 et R'_2 sont définis comme en β) pour les produits de formule générale (XX) et R'' est un

atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en 7 α , en faisant agir un thiol de formule générale (XXVII) (ou un de ses sels alcalins ou alcalino-terreux) sur un dérivé d'oxacéphalosporine de formule générale (XX) dans laquelle R'₁, R'₂ et R'' sont définis comme ci-dessus (ou le cas échéant sur un mélange des isomères de ce produit).

La réaction s'effectue généralement dans les conditions décrites précédemment pour l'obtention d'une thiovinyl-3 oxacéphalosporine de formule générale (XVIII) à partir d'une oxacéphalosporine de formule générale (XX) et d'un thiol de formule générale (XXVII) ; puis on élimine le radical protecteur R'₂ du produit de formule générale (XXX) (ou éventuellement on élimine simultanément les radicaux protecteurs R'₂ et R'₁), pour préparer l'amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (XXIX).

On opère dans les conditions décrites précédemment pour la préparation des produits de formule générale (XXV) à partir des produits de formule générale (XX) ; ou bien

on prépare un dérivé d'oxacéphalosporine de formule générale :

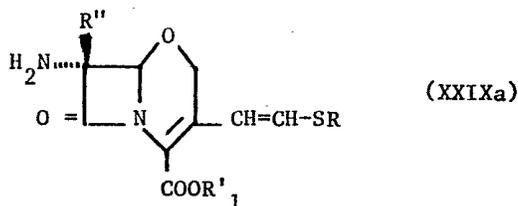


dans laquelle R, R'₁ et R'₂ sont définis comme dans la formule générale (XXX), et R'' représente un atome d'hydrogène en 7 β , en faisant agir un thiol de formule générale (XXVII) (ou un de ses sels alcalins ou alcalinoterreux) sur un produit de formule générale (XX) dans laquelle R'₁, R'₂ et R'' sont définis comme ci-dessus (ou le cas échéant sur un mélange de ses isomères).

La réaction s'effectue comme décrit précédemment pour la préparation des produits de formule générale (XXX).

Puis on élimine le radical protecteur R'₂ du produit de formule générale (XXXa) (ou éventuellement les radicaux protecteurs

R'_2 et R'_1) en opérant dans les conditions décrites précédemment pour la préparation du produit de formule générale (XXIX). On obtient ainsi le produit de formule générale :



5 \llbracket dans laquelle R et R'_1 sont définis comme pour le produit de formule générale (XXIX) et R'' est un atome d'hydrogène en 7 β et dont le substituant en position -3 présente la stéréoisomérie E ou \llbracket qui est alors méthoxylé pour donner le produit de formule générale (XXIX).

La méthoxylation s'effectue dans les conditions décrites

10 dans les brevets belges 871 213 et 863 998.

On peut aussi préparer les amino-7 oxacéphalosporines de formule générale (XXIX) dans laquelle R'' est méthoxy par méthoxylation d'un produit de formule générale (XXIX) dans laquelle R'' est un atome d'hydrogène. On opère dans les conditions décrites ci-dessus pour la

15 méthoxylation du produit de formule générale (XXIXa).

On effectue alors l'acylation du produit de formule générale (XXIX) par action d'un acide représenté par la formule générale (XXVI) dans laquelle R' est défini comme précédemment \llbracket étant entendu que lorsque R' est un radical de formule générale (II), la fonction amine

20 de ce radical est protégée] ou d'un dérivé réactif de cet acide, sur une amino-7 oxacéphalosporine de formule générale (XXIX), suivie de l'élimination des radicaux protecteurs.

La réaction s'effectue dans les conditions utilisées pour la préparation des produits de formule générale (XXa).

25 De plus lorsque dans la formule générale (XXIX) R contient un substituant amino ou alcoylamino, ce groupement est protégé, et lorsqu'il contient un substituant hydroxy, ce dernier est libre ou de préférence protégé.

Il est entendu que les groupements amino, alcoylamino, carboxy et hydroxy qui existent dans certains radicaux sont (ou peuvent être) protégés par tous groupements protecteurs habituellement utilisés pour la protection des amines, des acides carboxyliques, des alcools ou des oximes et dont la mise en oeuvre n'altère pas le reste de la molécule.

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

Les produits de formule générale (XIV) ou (XXVI) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet belge 850 662, ou par application de la méthode décrite dans le brevet belge 877 884, lorsque R' est un radical de formule générale (II) dans laquelle R₅ est hydrogène ou alcoyle.

Les produits de formule générale (XIV) ou (XXVI) peuvent être préparés selon la méthode décrite dans le brevet belge 869 079 lorsque R' est un radical de formule générale (II) dans laquelle R₅ est vinyle.

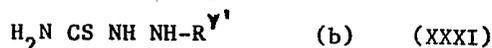
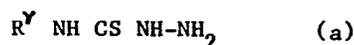
Les produits de formule générale (XIV) ou (XXVI) peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans les brevets belges 864 810, 865 298, 876 541 et 876 542 lorsque R' est un radical de formule générale (II) dans laquelle R₅ est un substituant de formule générale (III).

Les produits de formule générale (XIV) ou (XXVI), lorsque R' est un radical α -carboxyarylacétyle, peuvent être préparés selon les méthodes suivantes :

- 25 - lorsque le groupement aryle représente un groupement phényle ou p.hydroxyphényle : par application des méthodes décrites par D. IVANOV et G. VASSILEV, Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci., 9, 3942 (1956) ou dans le brevet belge 852 912.
- lorsque le groupement aryle représente un groupement thiényle-2 :
30 selon D. IVANOV et N. MAREKOV, Compt. Rend. Acad. Bulgare Sci., 8(11), 29 (1955).
- lorsque le groupement aryle représente un groupement thiényle-3 :
selon le brevet britannique 1 125 557.

Les thiols de formule générale (XXVII), qui peuvent être mis en oeuvre sous leur forme tautomère, peuvent être préparés par application de l'une des méthodes suivantes selon la signification du radical R :

- lorsque R est un radical pyridyle-3: selon la méthode décrite par H.M. WUEST et E.H. SAKAL, J. Am. Chem. Soc., 73, 1210 (1951),
- lorsque R est un radical oxyde-1 pyridyle-3: selon la méthode décrite par B. BLANK et coll., J. Med. Chem. 17, 1065 (1974),
- lorsque R est un radical oxyde-1 pyridyle-4: selon la méthode décrite par R.A.Y. JONES et coll., J. Chem. Soc. 2937 (1960),
- lorsque R est un radical méthyl-6 oxyde-1 pyridazinyle-3: selon la méthode décrite dans le brevet belge 787 635.
- lorsque R est
 - 1°) un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yle-3 substitué en position -4 par un radical R^Y choisi parmi :
 - a) un radical allyle, alcoyle (1 ou 2 atomes de carbone), lui-même éventuellement substitué par un radical alcoyloxy ou alcoylthio,
 - b) un radical dihydroxy-2,3 propyle ou dihydroxy-1,3 propyle-2 (éventuellement protégé sous forme d'acétal cyclique)
 - c) un radical alcoyle (2 ou 3 atomes de carbone) lui-même substitué [par hydroxy, carbamoyloxy, dialcoylamino, alcoylsulfonylamino, acylamino (éventuellement substitué), uréido, alcoyluréido ou dialcoyluréido]
 - d) un radical de formule générale (XXVIIIa) ou (XXVIIIb),
 - 2°) un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yle-3 substitué en position -1, ou dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yle-3 substitué en position -2 par un radical alcoyle contenant 1 ou 2 atomes de carbone ou par un radical de formule générale (VIIa): en faisant agir un oxalate d'alcoyle sur une thiosemicarbazide de formules générales :



dans lesquelles R^Y a la définition donnée ci-dessus en 1°) et R^{Y'} est un substituant défini ci-dessus en 2°), en présence d'un alcoolate alcalin,

par exemple l'éthylate ou le méthylate de sodium, ou le t.butylate de potassium, par application de la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970).

Il n'est pas absolument nécessaire de purifier le produit
5 obtenu (ni de libérer les radicaux protégés) pour le mettre en oeuvre pour la préparation des produits de formule générale (I).

La thiosemicarbazide de formule générale (XXXIa), (XXXIb) ou (XXXIc) peut être préparée selon l'une des méthodes décrites par K.A. JENSEN et coll., Acta Chem. Scand., 22, 1 (1968), ou par application de
10 la méthode décrite par Y. KAZAKOV et J.Y. POTOVSKII, Doklady Acad. Nauk. SSSR, 134, 824 (1960), étant entendu que, lorsque R^Y contient un radical amino, ce dernier est protégé.

La protection du radical amino et l'élimination du radical protecteur s'effectuent selon les méthodes habituelles qui n'altèrent
15 pas le reste de la molécule. On utilise notamment le groupement t.butoxycarbonyl, qui peut être éliminé par hydrolyse acide.

- Lorsque R est un radical alcoyl-1 triazol-1,3,4 yle-5; par application de l'une des méthodes décrites par M. PESSON et M. ANTOINE, Bull. Soc. Chim. France 1590 (1970) .

20 - Lorsque R est un radical dioxo-5,6 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 yle-3 substitué en position -4 par acyloxyalcoyle (éventuellement substitué) : par acylation de la dioxo-5,6 hydroxyalcoyl-4 mercapto-3 tétrahydro-1,4,5,6 triazine-1,2,4 dont le radical mercapto a été préalablement protégé [par exemple selon C.G. KRUSE et coll., Tet.
25 Lett. 1725 (1976)], par toute méthode connue pour acyler un alcool sans toucher au reste de la molécule, puis libération du groupement mercapto en milieu acide.

- Lorsque R est un radical alcoyl-2 dioxo-5,6 tétrahydro-1,2,5,6 triazine-1,2,4 yle-3, alcoyl-1 triazol-1,2,4 yle-5 ou alcoyl-1 alcoyloxycarbonyl-3
30 triazol-1,2,4 yle-5: selon la méthode décrite par M. PESSON et M. ANTOINE, C.R. Acad. Sci., Série C, 267 (25), 1726 (1968).

- Lorsque R est un radical alcoyl-2 dihydro-2,5 oxo-5 triazine-1,2,4 yle-3 substitué en position -6 par un radical alcoyle ou alcoyloxy : selon la méthode décrite dans J. Antibiotics, 33, 783 (1980).

- Lorsque R est un radical amino-1 dihydro-1,2 oxo-2 pyrimidinyle-4 : selon la méthode décrite dans la demande de brevet européen EP 00005.
- Lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yle-5 éventuellement substitué par alcoyle : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 830 821.
- 5 - Lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yle-5 substitué par dialcoyl-aminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 446 254.
- Lorsque R est un radical thiadiazol-1,3,4 yle-5 substitué par un radical acylaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans la demande de brevet
10 japonais 76 80857.
- Lorsque R est un radical tétrazolyle-5 éventuellement substitué en position -1 par alcoyle ou hydroxyalcoyle : selon les méthodes décrites dans le brevet belge 830 821.
- Lorsque R est un radical tétrazolyle-5 substitué en position -1 par un
15 radical dialcoylaminoalcoyle : par application de la méthode décrite dans la demande de brevet allemand 2 738 711.
- Lorsque R est un radical tétrazolyle-5 substitué par un radical acylaminoalcoyle : selon la méthode décrite dans le brevet US 4 117 123.
- Lorsque R est un radical tétrazolyle-5 substitué en position -1 par un
20 radical dihydroxy-2,3 propyle : selon la méthode décrite dans le brevet US 4 064 242.
- Lorsque R est un radical tétrazolyle-5 substitué en position -1 par un radical dihydroxy-1,3 propyle-2: par addition d'azoture de sodium sur un isothiocyanate de diméthyl-2,2 dioxolanne-1,3 yle-5 (suivie éventuellement
25 de la libération des groupements hydroxy).
- Lorsque R est un radical tétrazolyle-5 substitué en position -1 par un radical de formule générale (XXVIIIa) : par action d'azoture de sodium sur l'isothiocyanate correspondant, par analogie avec la méthode décrite par R.E. ORTH, J. Pharm. Sci. 52 (9), 909 (1963).
- 30 Les isomères des produits de formules générales (I), (XII), (XIII), (XVIII), (XIX), (XX), (XXa), (XXIV), (XXV), (XXIX), (XXIXa), (XXX) et (XXXa) peuvent être séparés par chromatographie ou cristallisation.

Les dérivés de l'oxacéphalosporine de formule générale (XVIII) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables présentent des propriétés anti-bactériennes particulièrement intéressantes. Ils manifestent une activité remarquable in vitro et in vivo sur les germes Gram-positifs et Gram-négatifs.

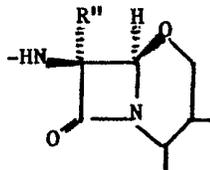
In vitro, les produits de formule générale (XVIII) se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 1 et 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (*Staphylococcus aureus* Smith), à une concentration comprise entre 0,01 et 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur *Escherichia coli* souche NIHJ.

In vivo les produits de formule générale (XVIII) se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à *Staphylococcus aureus* Smith (sensible à la pénicilline G) à une dose comprise entre 0,5 et 15 mg/kg par jour par voie sous-cutanée, et à *Escherichia coli* (souche NIHJ) à des doses comprises entre 0,01 et 10 mg/kg par jour par voie sous-cutanée.

Par ailleurs, la DL_{50} des produits de formule générale (I) est comprise entre 1,5 g/kg et des doses supérieures à 2,5 g/kg par voie sous-cutanée chez la souris.

L'exemple suivant, donné à titre non limitatif, montre comment l'invention peut être mise en pratique.

Dans cet exemple, les produits sont cités selon la nomenclature des Chemical Abstracts. Il est entendu qu'en l'absence de mention particulière les dérivés d'oxacéphalosporine qui sont cités présentent la stéréochimie donnée par la formule générale partielle :



dans laquelle R'' est en position 7a.

EXEMPLE

On chauffe à 80°C, sous azote, une solution de 4,25 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 20 cm³ de diméthylformamide. On ajoute, goutte à goutte
 5 pendant 7 minutes, dans la solution maintenue sous agitation à 80°C, 1,55 cm³ de t.butoxy bis-diméthylaminométhane. L'addition terminée, le mélange est conservé sous agitation à 80°C pendant 17 minutes. La solution est diluée par 150 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique est lavée par trois fois 60 cm³ d'eau distillée et 60 cm³ d'une solution demi-saturée
 10 de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu est trituré dans 150 cm³ d'éther éthylique, la suspension obtenue est filtrée et le filtrat est concentré à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient 3,14 g d'un produit brut constitué
 15 principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E utilisable sans purification supplémentaire.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹) :
 1780, 1660, 1615, 1490, 1450, 745, 700.

20 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) :
 2,77 (s, 6H, -N(CH₃)₂) ; 3,71 (d, J = 3,5, 1H, H en 6) ; 4,12 et 4,53 (2d, J = 17, 2H, -CH₂-O-) ; 4,26 (mf, 1H, H en 7) ; 6,24 et 6,40 (2d, J = 13, 2H, -CH=CH-) ; 6,81 (s, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂).

7,74 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 méthyl-3 oxo-8 tritylamino-7
 25 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sont préparés selon un schéma de synthèse décrit dans le brevet américain 4 108 992 dans lequel on remplace le glyoxylate de t-butyle par le glyoxylate de benzhydryle préparé selon le brevet français 1 495 047.

L'oxacéphalosporine attendue est obtenue sous la forme d'un
 30 solide blanc à partir de 13,2 g de tritylamino-3 (propyne-2 yloxy)-4 oxo-2 azétidine.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹) :
 3340, 1780, 1715, 1620, 1595, 1585, 1490, 1450, 1220, 745, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz) :
 1,90 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 3,75 (d, J = 3,5, 1H, H en 6) ; 3,87 et 4,08 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$) ; 4,30 (d, J = 3,5, 1H, H en 7) ; 6,85 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7,15 à 7,4 (mt, 26H, aromatiques et $-\text{HN}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$).

5 EXEMPLE DE REFERENCE

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être mis en oeuvre de la manière suivante :

Une solution de 3,0 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, dans 100 cm³ d'acétate d'éthyle est agitée vigoureusement pendant 1 heure 30 à 20°C en présence de 45 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique 1N. Le mélange est décanté et la phase organique est lavée par 50 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium puis par 50 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium. La phase acétate d'éthyle est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient 2,52 g d'un produit brut constitué principalement de benzhydryloxy-carbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, sous la forme d'une meringue marron clair.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) :
 1790, 1720, 1600, 1495, 1450, 1220, 750, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz) :
 3,37 et 3,50 (2d, J = 16, 2H, $-\text{CH}_2-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$) ; 3,81 (d, J = 3,5, 1H, H en 6) ;
 3,92 et 4,12 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$) ; 4,35 (dd, J = 3,5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,80 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 9,49 (s, 1H, $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}$).

On dissout 2,51 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (oxo-2 éthyl)-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 20 cm³ de pyridine. A la solution obtenue, on ajoute 1,13 g de chlorure de tosylo et on maintient le mélange sous agitation à 20°C pendant 1 heure 25 minutes. La solution est versée dans 150 cm³ d'eau glacée, une gomme se dépose sur les parois du récipient, la phase aqueuse est décantée et on dissout la

substance gommeuse dans 45 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution organique est lavée par 2 fois 50 cm³ d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique, 50 cm³ d'une solution à 5 % de bicarbonate de sodium et 30 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium, 5 filtrée et concentrée à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On recueille 2,4 g d'un produit brut marron constitué essentiellement de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, mélange des formes E et Z.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹) :
10 1790, 1725, 1595, 1490, 1450, 1380, 1190, 1180, 745, 700.

A une solution de 2,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 (tosyloxy-2 vinyl)-3 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 mélange des formes E et Z, dans 15 cm³ de diméthylformamide, on ajoute 0,28 g de sel de sodium de mercapto-5 méthyl-2 thiadiazol-1,3,4. Le mélange est 15 agité à 20°C pendant 2 heures, puis est dilué par 50 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution est lavée par 5 fois 50 cm³ d'eau distillée et 50 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium, puis séchée sur sulfate de sodium. On filtre et concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). Le résidu (2,1 g) est chromatographié sur une 20 colonne de gel de silice Merck (0,04-0,06) (diamètre de la colonne : 4,1 cm, hauteur : 20 cm). On élue par 1 litre d'un mélange de cyclohexane-acétate d'éthyle 70-30 (en volumes) sous une pression de 50 kPa en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 9 et 10 sont concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure, ^{4 kPa} à 30°C. On obtient 0,13 g de benzhydry- 25 loxycarbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E sous la forme d'une meringue jaune pâle.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹) :
1790, 1720, 1490, 1450, 1210, 745, 700.

30 Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz) :
2,74 (s, 3H, -CH₃) ; 3,76 (d, J = 3,5, 1H, H en 6) ; 4,16 et 4,62 (2d, J = 18, 2H, -CH₂-O-) ; 4,37 (d, J = 3,5, 1H, H en 7) ; 6,84 (s, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,96 (d, J = 17, 1H, -CH=CH-S-).

On dissout 0,112 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 tritylamino-7 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E dans 1,4 cm³ d'acétone et on ajoute à la solution 0,029 g d'acide p.toluènesulfonique monohydraté. La solution est
5 portée au reflux pendant 45 minutes pendant lesquelles des cristaux se développent sur les parois du récipient. La suspension est filtrée et le filtrat est versé dans 10 cm³ d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium. Le mélange est extrait par 2 fois 5 cm³ d'acétate d'éthyle, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée à
10 sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On recueille ainsi 0,1 g d'un solide brut marron constitué essentiellement d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E.

Rf = 0,20 [chromatoplaque de silicagel, éluant :
15 cyclohexane-acétate d'éthyle 80-20 (en volumes)].

A une solution de 0,1 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxo-8 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E dans 20 cm³ de dichlorométhane, on ajoute 0,089 g d'acide méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique,
20 isomère syn, 0,041 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide et 0,001 g de N,N-diméthylamino-4 pyridine. Le mélange est agité à 20°C pendant 1 heure 30. On ajoute alors 0,1 cm³ d'acide acétique ; on élimine un léger insoluble par filtration, concentre à sec le filtrat à 30°C sous pression réduite (100 mm de mercure) et dissout le résidu dans 5 cm³ d'acétate d'éthyle.
25 La solution est lavée par 2 fois 2,5 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N, puis par 5 cm³ d'une solution à 1 % de bicarbonate de sodium et par 5 cm³ d'eau distillée. On sèche sur sulfate de sodium, filtre et concentre à sec à 30°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa). Le résidu (0,12 g) est fixé sur 0,25 g de gel de silice Merck (0,05-0,2) et la poudre obtenue est déposée
30 sur une colonne de 10 g de gel de silice (diamètre de la colonne : 1 cm). On élue successivement par 70 cm³ d'un mélange cyclohexane - acétate d'éthyle 50-50 (en volumes), 30 cm³ d'un mélange 40-60 et 30 cm³ d'un mélange 20-80 en recueillant des fractions de 2,5 cm³. On concentre à sec à 20°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa) les fractions 22 à 40 et

recueille 0,023 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxa-5/aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn, forme E sous la forme d'une meringue orangée.

5 Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 1795, 1720, 1685, 1520, 1495, 1450, 1210, 1045, 750, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz) :
 2,74 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ; 4,07 (s, 3H, $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$) ; 4,59 et 4,86 (2d, J = 18, 2H, $-\text{CH}_2-\text{O}-$) ; 5,13 (d, J = 3,5, 1H, -H en 6) ; 5,81 (dd, J = 3,5 et 9, 10 1H, -H en 7) ; 6,78 (s, 1H, -H du thiazole) ; 6,79 (d, J = 9, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 6,88 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7,03 (mf, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 7,14 et 7,69 (2d, J = 17, 2H, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$).

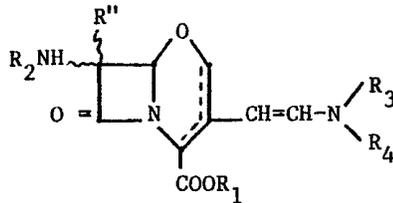
A une solution de 0,023 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxa-5/aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E, dans 1 cm^3 d'acide formique, on ajoute 0,5 cm^3 d'eau distillée et chauffe le mélange à 50°C sous agitation pendant 20 minutes. Après refroidissement, on filtre l'insoluble et on concentre à sec à 30°C sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On reprend le résidu par 20 2 fois 15 cm^3 d'éthanol en concentrant à sec à chaque fois à 20°C sous 20 mm de mercure (2,7 kPa) et triture le résidu dans 20 cm^3 d'éther éthylique. On obtient après filtration 0,010 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-2 thiadiazol-1,3,4 yl-5) thio-2 vinyl]-3 oxa-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, forme E 25 sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1}) : 1785, 1670, 1620, 1530, 1040.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, $\text{DMSO } d_6$, δ en ppm, J en Hz) :
 2,70 (s, $-\text{CH}_3$) ; 3,83 (s, $=\text{N}-\text{OCH}_3$) ; 4,50 et 4,78 (2d, J = 18, $-\text{CH}_2-\text{O}-$) ; 30 5,14 (d, J = 3,5, - H en 6) ; 5,45 (mf, - H en 7) ; 6,75 (s, -H du thiazole) ; 7,10 à 7,70 (mt, $-\text{NH}_2$ et $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-$) ; 9,34 (d, J = 9, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

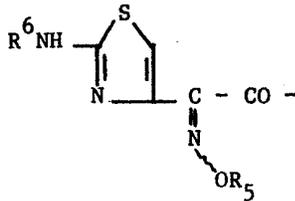
REVENDEICATIONS

1 - Un nouveau dérivé d'oxacéphalosporine caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale :

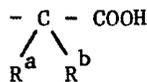


- 5 qui se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3, dans laquelle le substituant sur l'atome de carbone en position -3 du bicyclooctène présente la stéréoisomérie E ou Z,
 R₁ représente un radical protecteur facilement éliminable,
 R₂ représente soit un radical de formule générale :

10



II dans laquelle R₅ est un atome d'hydrogène, un radical alcoyle, vinyle, carboxyalcoyle de formule générale :



- III dans laquelle R^a et R^b sont identiques ou différents et représentent
 15 des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle, ou forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone, et dont la fonction acide est protégée] ou un radical protecteur d'oxime, et R⁶ est un radical protecteur],
 soit un radical α-carboxyarylacétyle dont la fonction acide est
 20 protégée] et dans lequel aryle représente phényle, p.hydroxyphényle,

p.hydroxyphényle protégé ou thiényle-2 ou -3, et

R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en position 7a, ou bien

R₂ représente un radical protecteur facilement éliminable et

5 R'' représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy en position 7a, ou un atome d'hydrogène en position 7b, et

R₃ et R₄ qui sont identiques ou différents représentent des radicaux alcoyle (éventuellement substitués par un radical alcoyloxy ou dialcoyl-amino) ou phényle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel ils
10 sont rattachés un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, contenant éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical alcoyle.

2 - Un produit selon la revendication 1 caractérisé en ce que

R₂ représente un radical protecteur d'amino choisi parmi :

15 1) benzhydryle ou trityle

2) un radical acyle de formule générale :



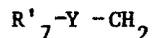
dans laquelle R₇ représente :

a) un atome d'hydrogène, un radical alcoyle contenant

20 1 à 7 atomes de carbone, alcényle contenant 3 à 7 atomes de carbone, cyanométhyle, halogénométhyle,

b) un radical phényle (pouvant être jusqu'à 3 fois substitué par des groupes hydroxy, nitro, cyano, trifluorométhyle, alcoyle ou alcoyloxy) ou un radical thiényle-2 ou -3,

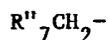
25 c) un radical de formule générale :



dans laquelle R'₇ est un radical tel que défini en b) et Y est un atome de soufre ou d'oxygène,

d) un radical arylalcoyle de formule générale :

30



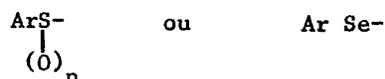
dans laquelle R''_7 est un radical phényle pouvant être jusqu'à 3 fois substitué (par des radicaux hydroxy, alcoyle ou alcoyloxy) ou un radical hétérocyclyle tel que thiényl-2 ou -3, furyl-2 ou -3, tétrazolyle-5

- 5 3) un radical de formule générale :



- dans laquelle R_8 est un radical alcoyle ramifié non substitué, un radical alcoyle droit ou ramifié portant un ou plusieurs substituants tels que des atomes d'halogène ou des radicaux cyano, phényle, phényle substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, nitro ou phényle), un radical triméthylsilyl-2 éthyle, un radical vinyle ou allyle ou un radical quinolye,

- 4) un radical de formule générale :



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

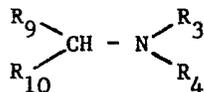
- 5) ou bien $R_2\text{NH-}$ est remplacé par un radical diméthylaminométhylène-amino ou par un radical de formule générale :

- 20 $\text{Ar}'\text{-CH=N-}$

dans laquelle Ar' est un groupe phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux tels que méthoxy, nitro, alcoyle ou hydroxy.

- 3 - Un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que R_1 est un radical protecteur choisi parmi méthoxyméthyle, t.butyle, benzhydryle, benzyle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle.

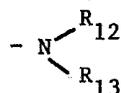
- 4 - Procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un produit de formule générale :



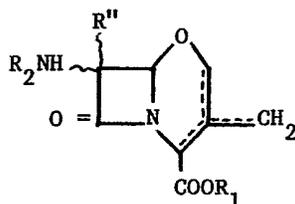
II dans laquelle R_3 et R_4 sont définis comme dans la revendication 1 et R_9 et R_{10} , qui sont identiques ou différents, soit représentent des groupements de formule générale



- 5 (dans laquelle X_2 est un atome d'oxygène et R_{11} représente un radical alcoyle ou phényle) soit représentent l'un un radical $-X_2R_{11}$ (dans lequel X_2 est un atome d'oxygène ou de soufre et R_{11} est défini comme ci-dessus) et l'autre un radical amino de formule générale



- 10 (dans laquelle R_{12} et R_{13} sont définis comme R_3 et R_4) soit encore représentent chacun un radical de formule générale $-NR_{12}R_{13}$ II , sur un dérivé d'oxacéphalosporine de formule générale :



- dans laquelle R_1 , R_2 et R'' sont définis comme dans la revendication 1, 15 et qui se présente sous forme bicyclooctène-2 ou -3 ou méthylène-3 bicyclooctane, puis on sépare éventuellement le produit obtenu en ses isomères.