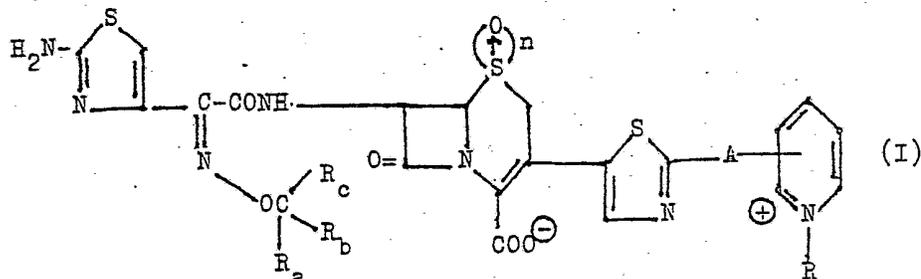


La présente invention concerne de nouveaux dérivés de thiazolylcéphalosporines de formule générale :



leurs sels, leur préparation et les médicaments qui les contiennent.

5 La demande de brevet français 2 206 085 décrit de nombreuses hétérocyclylcéphalosporines et notamment des thiazolyl-3 céphalosporines.

La publication de T. Sugawara et coll., Chem. Pharm. Bull. 28 (7), 2116 (1980) fait état de thiadiazolylcéphalosporines
10 dont l'intérêt principal est une bonne activité sur germes gram-négatifs négatifs.

Dans la formule générale (I), le symbole A représente une liaison simple ou un radical bivalent choisi parmi
-CH₂- , -NH- ou -NHCO- fixé en position -3 ou -4 du radical
15 pyridinio, le symbole R représente un radical méthyle carboxy-méthyle, carbamoylméthyle, benzyle ou allyle et les symboles R_a, R_b et R_c représentent chacun un atome d'hydrogène, ou bien le
symbole R_a représente un radical carboxy et les symboles R_b et R_c
20 sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène, ou des radicaux alcoylé contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 à 5 atomes de carbone et n est égal à 0 ou 1.

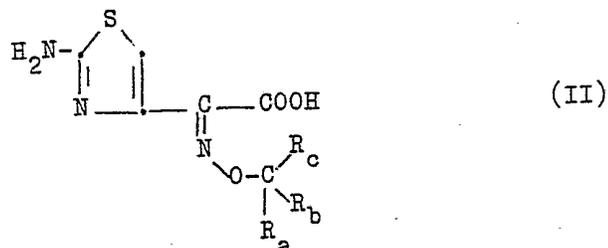
Il est entendu que les produits de formule générale (I) existent sous forme de sel interne (l'un des groupements
25 carboxy présent dans la molécule se trouvant à l'état de radical carboxylato), ou sous forme de solvat acide de cette bétaine, et que toutes ces formes entrent dans le cadre de la présente invention.

Il est également entendu que dans la formule générale (I) et dans les formules générales employées ci-après, le
30 groupement -O-C-R_aR_bR_c se trouve en position syn.

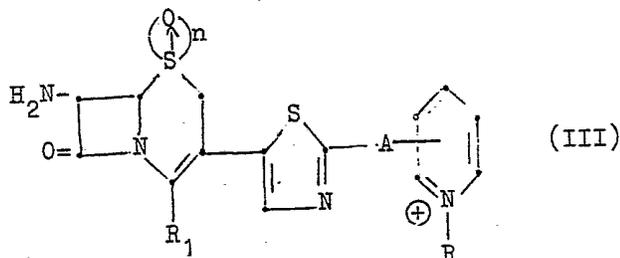
De plus, lorsque dans la formule générale (I), les symboles R_b et R_c sont différents, il existe des diastéréoisomères;

il est entendu que ces formes isomères et leurs mélanges entrent dans le cadre de la présente invention.

A/ Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent être préparés par action d'un acide de formule générale :



[dans laquelle R_a , R_b et R_c sont définis comme précédemment], et dont la fonction amine et le cas échéant le radical carboxy représenté par R_a sont préalablement protégés, ou par action d'un dérivé réactif de cet acide, sur une amino-7 céphalosporine ou sur un de ses sels, de formule générale :



[dans laquelle les symboles A et n sont définis comme précédemment, le symbole R est défini comme précédemment ou représente un radical carboxyméthyle protégé, et le symbole R_1 représente un radical carboxylato ou un radical carboxy libre ou protégé (étant entendu que lorsque R_1 est autre que carboxylato le produit de formule générale (III) se trouve à l'état d'halogénure ou de sulfonate), puis on réduit éventuellement le sulfoxyde et élimine les radicaux protecteurs.

La fonction amine de l'acide de formule générale (II) peut être protégée par tout groupement facilement éliminable utilisé en chimie peptidique, dont la mise en place et l'élimination n'affectent pas le reste de la molécule.

On peut utiliser notamment des groupements tels que t.butoxycarbonyle, vinyloxy-carbonyle, trichloro-2,2,2 éthoxy-carbonyle, chloracétyle, trichloracétyle, trifluoracétyle, trityle, benzyle, benzyloxy-carbonyle, p.nitrobenzyloxy-carbonyle, p.méthoxy-
 5 benzyloxy-carbonyle ou formyle, ou encore un radical diphenyl-phosphinoyle ou un radical tel que défini ci-après par la formule générale (XIV) qui peuvent être introduits par application de la méthode décrite par A. MORIMOTO et coll., J. Chem. Soc. Perkin I, 1109 (1980).

10 Le cas échéant le radical carboxy représenté par R_a et le radical carboxy contenu par R peuvent être protégés par des groupements protecteurs d'acide facilement éliminables, par exemple t.butyle, trichloro-2,2,2 éthyle, benzhydryle, p.nitrobenzyle ou p.méthoxybenzyle.

15 Lorsque le symbole R_1 dans la formule générale (III) représente un radical carboxy protégé, il peut être par exemple protégé par un groupement tel que cité ci-dessus.

Lorsque l'on fait réagir un halogénure ou un sulfonate du produit de formule générale (III) dans laquelle R_1 est autre
 20 que carboxylato on utilise par exemple l'iodure, le bromure ou le chlorure, un alcoylsulfonate [dont la partie alcoyle qui contient 1 à 4 atomes de carbone peut être substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène], un phénylsulfonate [dont le radical phényle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants
 25 choisis parmi les atomes d'halogène ou les radicaux alcoyle ou nitro].

Lorsque l'on fait réagir un sel de l'amino-7 céphalosporine de formule générale (III), on utilise par exemple un chlorhydrate, un bromhydrate, un iodhydrate ou un sulfonate tel que défini
 30 ci-dessus.

Lorsque l'on utilise le produit de formule générale (II) sous sa forme acide, on effectue la condensation sur l'amino-7 céphalosporine de formule générale (III) dans laquelle R_1 est un radical carboxy protégé, ou un radical carboxylato, en présence
 35 d'un agent de condensation tel qu'un carbodiimide (par exemple

Lorsque l'on met en oeuvre un ester réactif de formule générale (IV), on opère généralement en présence d'une amine tertiaire (par exemple triéthylamine) ou d'un agent de condensation tel que cité précédemment dans un solvant organique tel que le diméthylformamide à une température comprise entre 0 et 80°C, puis on remplace les groupements protecteurs par des atomes d'hydrogène.

Le cas échéant, la réduction du sulfoxyde s'effectue dans les conditions décrites dans la demande de brevet allemand 2 637 176.

L'élimination des groupements protecteurs d'acide peut s'effectuer par exemple :

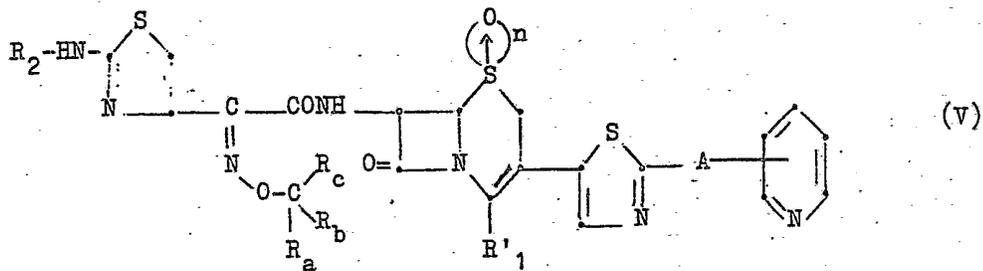
- lorsqu'il s'agit d'un groupement t.butyle, p.méthoxybenzyle ou benzhydryle : par traitement en milieu acide, dans les conditions décrites ci-après pour l'élimination du radical trityle protecteur d' amino. Dans le cas du radical benzhydryle, on peut opérer en présence d'anisole ou par traitement par le chlorure d'aluminium dans les conditions décrites par T. Tsuji et coll., Tet. Lett., 30, 2793 (1979) ;
- lorsqu'il s'agit d'un groupement trichloro-2,2,2 éthyle ou p.nitrobenzyle : par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique, ou lorsqu'il s'agit du groupement p.nitrobenzyle par hydrogénolyse).

L'élimination des groupements protecteurs d'amine peut s'effectuer par exemple :

- lorsqu'il s'agit d'un radical t.butoxycarbone, vinyloxy-carbone, trityle, p.méthoxybenzyloxy-carbone ou formyle : par traitement en milieu acide. De préférence on utilise l'acide trifluoracétique en opérant à une température comprise entre 0 et 20°C, ou bien on utilise l'acide formique, phosphorique ou polyphosphorique anhydres ou aqueux à une température comprise entre 20 et 60°C, ou encore l'acide 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 le produit de formule générale (I) peut être obtenu sous forme de trifluoracétate, de solvate avec l'acide formique, de phosphate, de méthanesulfonate ou de 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 de la molécule. On opère notamment par mise en contact avec une résine échangeuse d'ions ou par action d'une base organique ;

- 5 - lorsqu'il s'agit d'un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbone ou p-nitrobenzyloxycarbone ou d'un radical de formule générale (XIV) dans laquelle R' est trichloro-2,2,2 éthyle ou nitrobenzyle : par réduction (notamment traitement par le zinc dans l'acide acétique) ;
 - lorsqu'il s'agit d'un radical chloracétyl ou trichloracétyl :
- 10 par application de la méthode décrite dans le brevet français publié sous le n° 2 243 199 ;
 - lorsqu'il s'agit d'un radical benzyle ou benzyloxycarbone : par hydrogénation catalytique ;
 - lorsqu'il s'agit d'un radical trifluoracétyl : par traitement en
- 15 milieu basique ;
 - lorsqu'il s'agit d'un radical diphenylphosphinoyl : selon la méthode décrite par P. Haake et coll., J. Am. Chem. Soc., 95, 8073 (1973) ;
 - lorsqu'il s'agit d'un radical de formule générale (XIV) : selon la méthode décrite dans le brevet belge 833 619.
- 20 B/ Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent aussi être obtenus par action d'un halogénure ou d'un sulfonate de structure R-X dans laquelle R est défini comme précédemment ou représente un radical carboxyméthyle protégé, et le symbole X
- 25 représente un atome d'halogène choisi parmi l'iode, le brome et le chlore ou un radical alcoylsulfonyloxy [dont la partie alcoyle qui contient 1 à 4 atomes de carbone peut être substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène] ou phénylsulfonyloxy [dont le radical phényle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène ou les radicaux
- 30 alcoyle ou nitro], sur un dérivé de céphalosporine de formule générale :



dans laquelle A, R_a , R_b , R_c et n sont définis comme précédemment, étant entendu que lorsque R_a est un radical carboxy il peut être libre ou protégé, R'_1 est un radical carboxy libre ou protégé et

5 R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical protecteur d'amino, puis éventuellement réduit le sulfoxyde obtenu et élimine les radicaux protecteurs.

Les radicaux protecteurs d'amino représentés par R_2 peuvent être choisis parmi les groupement facilement éliminables

10 utilisés en chimie peptidique, par exemple tels que définis précédemment.

Le cas échéant les radicaux carboxy sont protégés par des groupements protecteurs tels que définis précédemment.

La réaction s'effectue généralement dans un solvant

15 organique tel qu'un amide (par exemple diméthylformamide, hexaméthylphosphorotriamide ou diméthylacétamide), un nitrile (acéto-nitrile par exemple), une cétone (acétone par exemple) ou un dérivé nitré (nitrométhane, nitrobenzène par exemple) ou dans un mélange de tels solvants, à une température comprise entre

20 0 et 80°C.

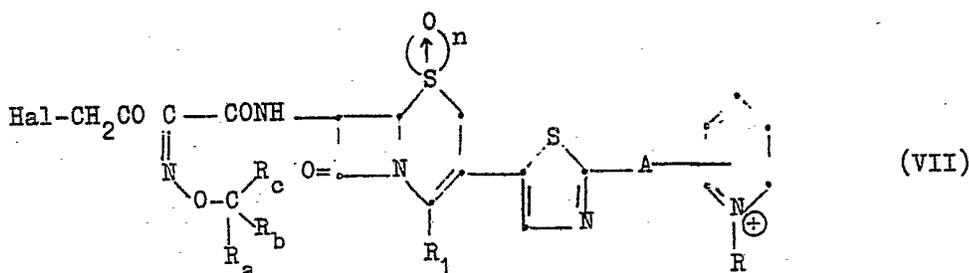
La réduction du sulfoxyde et la libération des radicaux protégés s'effectuent dans les conditions décrites précédemment.

C/ Selon l'invention, les produits de formule générale (I) peuvent également être obtenus par action d'une thiourée de

25 formule générale :



dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène, ou un radical protecteur d'amino sur un dérivé de céphalosporine de formule générale :



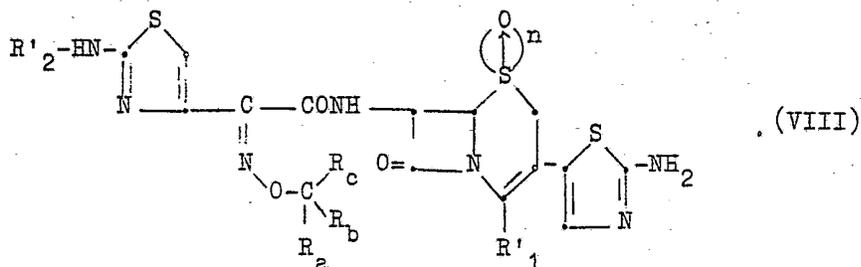
[dans laquelle les symboles A, R, R₁ et n sont définis comme pour la formule générale (III) (étant entendu que lorsque R₁ est autre que carboxylato, le produit se trouve à l'état d'halogénure ou de sulfonate), les symboles R_a, R_b et R_c sont définis comme précédemment ou R_a représente un radical carboxy protégé et Hal est un atome d'halogène], suivie éventuellement de la réduction du sulfoxyde et le cas échéant de l'élimination des radicaux protecteurs.

10 Lorsque R₂ est un radical protecteur d'amino, il peut être choisi parmi les radicaux cités précédemment, à l'exception de chloracétyle ou trichloracétyle.

On utilise avantageusement un produit pour lequel le symbole Hal est un atome d'halogène choisi parmi le chlore et le brome.

On opère généralement en milieu aqueux, organique ou hydroorganique par exemple dans des solvants ou des mélanges de solvants tels que des alcools (méthanol, éthanol), des cétones (acétone), des solvants chlorés (chloroforme, dichlorométhane), des nitriles (acétonitrile), des amides (diméthylformamide, diméthylacétamide), des éthers (tétrahydrofuranne, dioxanne), des esters (acétate d'éthyle) ou des acides (acide acétique, acide formique), en présence ou non d'une base telle que la soude, la potasse, des carbonates, des carbonates acides de métaux alcalins, des sels d'acides carboxyliques et de métaux alcalins (formiate de sodium, acétate de sodium) ou des amines tertiaires (triéthylamine, triméthylamine ou pyridine), à une température comprise entre -30 et 60°C.

D/ Selon l'invention, les produits de formule générale (I) pour lesquels A est un radical $-NHCO-$ peuvent également être obtenus à partir de l'amine correspondante de formule générale :



5 dans laquelle R_a , R_b , R_c , R'_1 et n sont définis comme précédemment, étant entendu que lorsque R_a est un radical carboxy, il peut être libre ou protégé et R'_2 est un radical protecteur d'amino, par toute méthode connue en soi pour former une fonction amide, sans
 10 sulfoxyde obtenu et élimination des radicaux protecteurs.

Le radical protecteur d'amino R'_2 peut être choisi parmi les groupements cités précédemment pour le procédé A. Il peut être éliminé après la réaction selon les méthodes citées précédemment en A/.

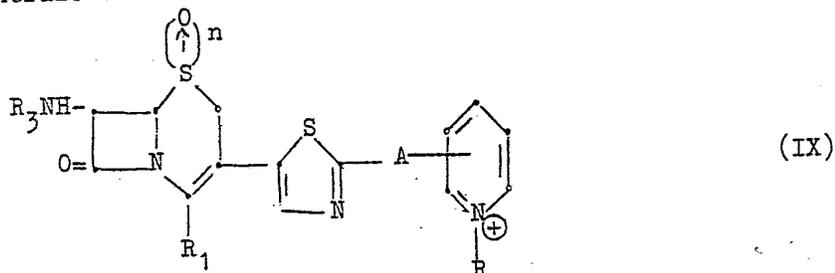
15 La réaction s'effectue généralement par action d'un dérivé de l'acide nicotinique ou isonicotinique dont l'atome d'azote est quaternisé par un radical R tel que défini précédemment, étant entendu que lorsque R est carboxyméthyle, le radical carboxy est protégé.

20 On opère avantageusement par action d'un halogénure d'acide, dans les conditions décrites précédemment pour la réaction de l'halogénure de l'acide de formule générale (II) sur le dérivé d'amino-7 céphalosporine de formule générale (III).

25 Le cas échéant la protection et l'élimination du radical carboxy et la réduction du sulfoxyde s'effectuent dans les conditions décrites précédemment.

Les produits de formule générale (II) peuvent être préparés selon les méthodes décrites dans la demande de brevet européen 53 961.

Les dérivés d'amino-7 céphalosporines de formule générale (III) peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale :



- 5 [dans laquelle A, R, R₁ et n sont définis comme précédemment pour la formule générale (III) (étant entendu que lorsque R₁ est autre que le radical carboxylato, le produit se trouve à l'état d'halogénure ou de sulfonate) et R₃ représente un radical facilement éliminable], par élimination du radical R₃, ou le cas échéant
- 10 élimination successive ou simultanée du radical R₃ et des radicaux protecteur contenus par R₁ et R.

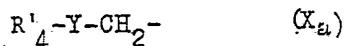
Par radical R₃ facilement éliminable, on entend par exemple :

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



dans laquelle R₄ représente

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



- 25 dans laquelle R'₄ est un radical phényle pouvant être substitué par un atome d'halogène ou par un radical alcoyle, alcoyloxy ou hydroxy, et Y est un atome d'oxygène ou de soufre,

d) un radical arylalcoyle de formule générale :



dans laquelle R''_4 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,

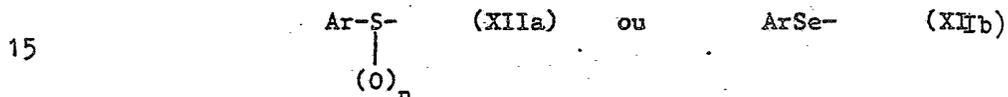
3) un radical amino-5 adipoyle dont les fonctions amine et acide sont protégées par des radicaux protecteurs tels que définis précédemment,

4) un radical de formule générale :



dans laquelle R_5 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, trialcoylsilyle, phényle ou phényle substitué (par un ou plusieurs atomes d'halogène ou radicaux alcoyle, alcoyloxy, nitro ou phényle)] ou un radical quinolye,

5) un radical de formule générale :



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

6) ou bien $R_3\text{NH-}$ peut être remplacé par un radical dialcoylamino-méthylèneamino ou par un radical de formule générale :



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

7) ou encore R_3 est un radical diphénylphosphinoyle ou un radical de formule générale :



dans laquelle R' est alcoyle, trichloro-2,2,2 éthyle, phényle ou benzyle (ces deux derniers éventuellement substitués par un atome

d'halogène ou par un radical alcoyle, alcoyloxy ou nitro) ou les radicaux R' forment ensemble un radical alcoylène contenant 2 ou 3 atomes de carbone.

Comme exemples de radicaux R₂ pouvant être utilisés, on peut citer les radicaux suivants :

5 formyle, acétyle, trichloracétyle, phénylacétyle,
phénoxyacétyle, benzoyle,
t.butoxycarbonyle

chloro-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
10 trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle
trichloro-2,2,2 diméthyl-1,1-éthoxycarbonyle
cyano-2 diméthyl-1,1 éthoxycarbonyle
triméthylsilyl-2 éthoxycarbonyle
benzyloxycarbonyle

15 p.méthoxybenzyloxycarbonyle
diméthoxy-3,5 benzyloxycarbonyle
p.nitrobenzyloxycarbonyle
diphénylméthoxycarbonyle
(biphénylyl-4)-2 isopropyloxycarbonyle

20 quinolyl-8 oxycarbonyle
o.nitrophénylthio
p.nitrophénylthio
diméthoxyphosphoryle
diéthoxyphosphoryle

25 diphénoxyphosphoryle
dibenzyloxyphosphoryle

Comme exemples de radicaux méthylèneamino définis précédemment

en 6), on peut citer :

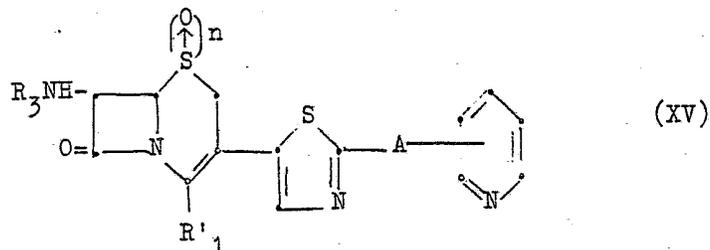
diméthylaminométhylèneamino
30 diméthoxy-3,4 benzylidèneamino
nitro-4 benzylidèneamino

L'élimination du radical protecteur peut s'effectuer par toute méthode connue pour libérer une fonction amine sans toucher au reste de la molécule.

On opère notamment dans les conditions décrites dans le brevet belge 883 415 ou rappelées ci-avant en A/.

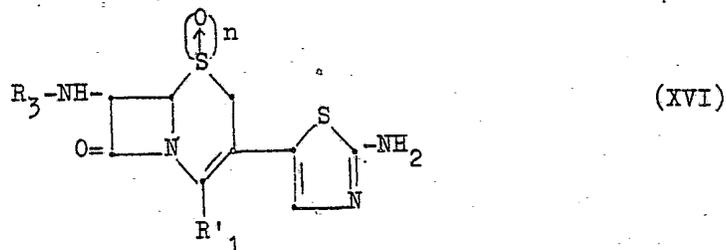
Les dérivés de céphalosporine de formule générale (IX) peuvent être obtenus par analogie avec l'un des procédés B³ et D utilisés pour la préparation des produits selon l'invention, à savoir :

10 - soit à partir d'un produit de formule générale :



dans laquelle A, R'₁, R₃ et n sont définis comme précédemment, en opérant par analogie avec le procédé B/,

- soit, lorsque le symbole A représente un radical -NHCO-, à partir d'un produit de formule générale :



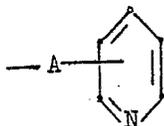
dans laquelle R'₁, R₃ et n sont définis comme précédemment, en opérant par analogie avec le procédé D/.

Les conditions de mise en oeuvre de ces procédés sont identiques à celles utilisées pour la préparation des produits de formule générale (I).

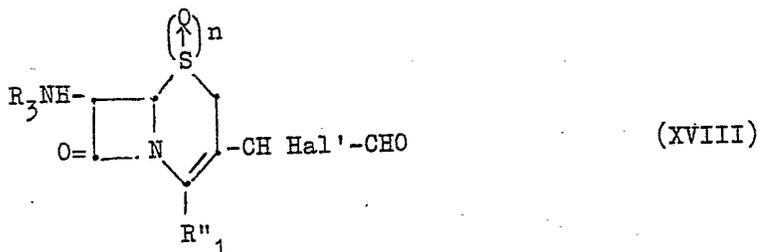
Les produits de formules générales (XV) et (XVI) peuvent être préparés par action d'un produit de formule générale :



dans laquelle R_6 est un radical amino ou un radical de structure



dans lequel A est défini comme précédemment, ou un radical amino, sur un dérivé de céphalosporine de formule générale :



dans laquelle R_3 et n sont définis comme précédemment, R''_1 est un radical carboxy protégé tel que défini pour R'_1 et Hal' représente un atome d'halogène, puis éventuellement action d'un agent de deshydratation, et éventuellement, réduction du sulfoxyde et élimination des groupements protecteurs.

Le symbole Hal' peut représenter un atome de chlore, de brome ou d'iode.

On opère généralement en milieu organique ou hydro-organique, par exemple dans des solvants (ou des mélanges de solvants) tels que des alcools (méthanol, éthanol), des éthers (tétrahydrofuranne, dioxanne), des cétones (acétone), des nitriles (acétonitrile), des amides secondaires (diméthylformamide, diméthylacétamide), des esters (acétate d'éthyle) ou des acides (acide acétique, acide formique), en présence ou non d'une base (soude, potasse, carbonates, carbonates acides de métaux alcalins, sels d'acides carboxyliques et de métaux alcalins, amines tertiaires), à une température comprise entre -50°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

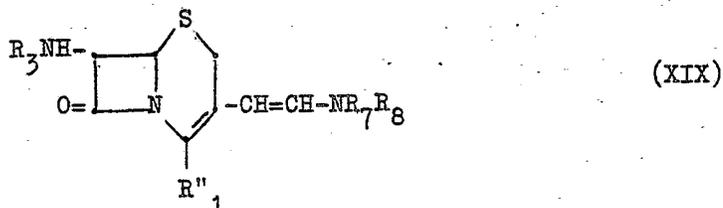
Il est parfois préférable d'introduire un agent de deshydratation.

Parmi les agents de déshydratation utilisables, on peut citer :
 les halogénures d'acides sulfoniques (par exemple chlorure de tosylo,
 chlorure de méthanesulfonyle ou un halogénure du type $R''SO_2Cl$ dans lequel
 R'' est alcoyle, trifluoro (ou trichloro) méthyle ou phényle éventuellement
 5 substitué par halogène/ou nitro), les halogénures de phosphoryle
 (par exemple oxychlorure de phosphore) ou le chlorure de sulfonyle,
 dans un solvant basique [pyridine, amide (par exemple diméthylformamide,
 diméthylacétamide, hexaméthylphosphorotriamide)] ou dans un solvant
 chloré (par exemple chloroforme, chlorure de méthylène), un éther
 10 (par exemple tétrahydrofuranne), un ester, une cétone, un nitrile, un
 solvant aromatique, en présence d'une amine tertiaire (par exemple
 pyridine, quinoléine, triéthylamine).

Les produits de formule générale (XVII) peuvent être
 préparés par action d'ammoniac sur l'isothiocyanate ou le dithio-
 15 carbamate d'alcoyle ou d'aryle correspondant, ou par action de
 sulfure d'hydrogène sur le nitrile correspondant, et notamment
 selon la méthode citée ci-après :

- lorsque R_6 représente nicotinoylamino ou isonicotinoylamino :
 selon la méthode de W.H. PIKE, Chem. Ber., 6, 755 (1873).

20 Les dérivés de céphalosporine de formule générale (XVIII)
 dans laquelle $n = 0$ peuvent être préparés par action d'un agent
 d'halogénéation sur une énamine de formule générale :

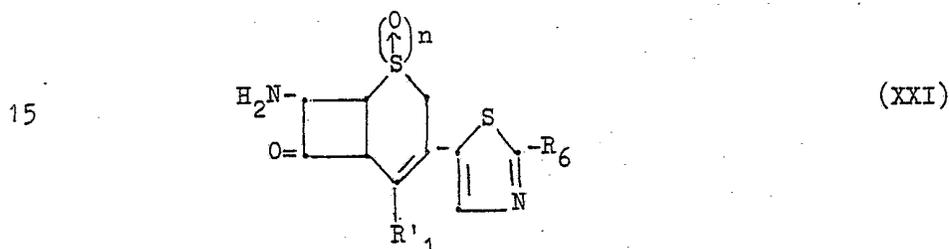


25 [dans laquelle R''_1 et R_3 sont définis comme précédemment et R_7 et
 R_8 , identiques ou différents, représentent des radicaux alcoyle
 (éventuellement substitués par un radical alcoyloxy ou dialcoyl-
 amino) ou phényle, ou forment ensemble avec l'atome d'azote auquel
 ils sont attachés, un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons contenant
 éventuellement un autre hétéroatome choisi parmi l'azote, l'oxy-
 30 gène ou le soufre et éventuellement substitué par un radical
 alcoyle], suivie de l'hydrolyse du produit formé.

Les dérivés de céphalosporine de formule générale (XX) peuvent être obtenus comme décrit dans le brevet belge 883 416 ou, lorsque R_3 est un radical facilement éliminable tel que défini précédemment en 7), par application de la méthode décrite par

5 A. MORIMOTO et coll., J.C.S. Perkin I, 1109 (1980), à partir de l'halogénure correspondant R_3 -Hal [qui peut être lui-même obtenu selon l'une des méthodes décrites par K. SASSE, Methoden den Organischen Chemie, Vol. 12, part. 2, page 274, Houben Weyl, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)].

10 Les dérivés de la céphalosporine de formules générales (V) et (VIII) peuvent être préparés par application du procédé A décrit précédemment pour la préparation des produits selon l'invention, c'est-à-dire, par acylation d'une amino-7 céphalosporine de formule générale :



dans laquelle R'_1 , R_6 et n sont définis comme précédemment, puis éventuellement élimination des radicaux protecteurs.

Il est entendu que lorsque R_6 représente un radical amino, ce dernier est de préférence protégé. La protection s'effectue par un groupement tel que défini précédemment pour R_2 dans les

20 formules générales (V) et (VIII).

L'acylation s'effectue dans les conditions décrites précédemment pour la préparation des produits selon l'invention par le procédé A.

25 L'élimination de radicaux protecteurs peut être effectuée dans les conditions décrites précédemment.

L' amino-7 céphalosporine de formule générale (XXI) peut être obtenue à partir d'une céphalosporine de formule générale (XV) ou (XVI) (selon la nature du substituant R_6), par application

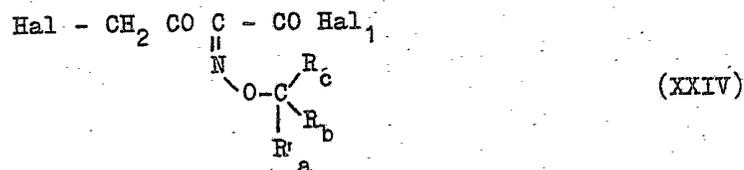
30 des méthodes décrites pour la préparation de l' amino-7 céphalosporine de formule générale (III).

dans laquelle R''_1 , R'_2 , R'_a , R_b , R_c , R_7 et R_8 sont définis comme précédemment, en opérant par analogie avec la méthode décrite pour la préparation des céphalosporines de formule générale (XVIII).

Les produits de formule générale (XXII) dans laquelle
 5 $n = 1$ peuvent être obtenus par oxydation du produit correspondant de formule générale (XXII) dans laquelle $n = 0$, dans les conditions décrites dans la demande de brevet allemand 2 637 176.

Les enamines de formule générale (XXIII) peuvent être
 10 obtenues selon la méthode décrite dans le brevet belge 883 416 ou dans la demande de brevet européen 53961.

Les produits de formule générale (VII) peuvent être obtenus par action d'un halogénure d'acide de formule générale :



dans laquelle Hal , R_b et R_c sont définis comme dans la formule
 15 générale (VII) et R'_a est défini comme dans la formule générale (XXII), et Hal_1 représente un atome de chlore ou de brome, sur une amino-7 céphalosporine de formule générale (III), suivie éventuellement de la réduction du sulfoxyde et de l'élimination des radicaux protecteurs.

La réaction s'effectue généralement en milieu hydroorga-
 20 nique par exemple eau-éther (tétrahydrofuranne, dioxanne), eau-cétone (acétone) ou eau-solvant chloré (chloroforme, dichlorométhane), en présence d'un agent alcalin de condensation tel qu'un bicarbonate alcalin (par exemple bicarbonate de sodium) à
 25 une température comprise entre -40 et 40°C .

Il est également possible d'opérer par analogie avec la méthode décrite dans la demande de brevet français 2 399 418.

Il est entendu que, lorsque le radical R de l'amino-7
 céphalosporine contient un radical carboxy, ce dernier est libre
 30 ou protégé.

Les produits de formule générale (XXIV) peuvent être préparés comme décrit dans la demande de brevet européen 53 961.

Les dérivés de la céphalosporine de formules générales (V), (VIII), (XV), (XVI) et (XXI) dans lesquelles $n = 1$, peuvent être obtenus par oxydation des dérivés correspondants dans lesquels $n = 0$ dans les conditions décrites dans la demande de brevet allemand 2 637 176.

Les produits selon l'invention peuvent être transformés en sels d'addition avec les acides et notamment en sels d'addition avec les acides forts. Ces sels d'addition peuvent être obtenus par action du produit sur des acides dans des solvants appropriés. Comme solvants organiques on utilise par exemple des alcools, des cétones, des éthers ou des solvants chlorés.

Les produits selon la présente invention pour lesquels R_a est un radical carboxy ou R un radical carboxyméthyle peuvent être transformés en sels métalliques ou en sels d'addition avec les bases azotées selon les méthodes connues en soi. Ces sels peuvent être obtenus par action d'une base métallique (par exemple alcaline ou alcalino-terreuse), de l'ammoniac ou d'une amine sur un produit selon l'invention dans un solvant approprié tel qu'un alcool, un éther ou l'eau ou par réaction d'échange avec un sel d'un acide organique. Le sel formé précipite après concentration éventuelle de sa solution, il est séparé par filtration ou décantation. Il peut également être isolé de sa solution par évaporation du solvant, notamment par lyophilisation.

Comme exemples de sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être cités les sels avec les métaux alcalins (sodium, potassium, lithium) ou avec les métaux alcalino-terreux (magnésium, calcium), les sels d'ammonium, les sels de bases azotées (éthanolamine, diéthanolamine, triméthylamine, triéthylamine, méthylamine, propylamine, diisopropylamine, NN-diméthyléthanolamine, benzylamine, dicyclohexylamine, N-benzyl- β -phénéthylamine, NN'-dibenzyléthylènediamine, N-méthylglucamine, diphénylènediamine, benzhydrylamine, quinine, choline, arginine, lysine, leucine, dibenzylamine) ou les sels d'addition avec des acides minéraux (chlorhydrates, bromhydrates, sulfates, nitrates, phosphates) ou organiques (succinates, fumarates, maléates, p.toluènesulfonates).

Les nouveaux produits selon la présente invention peuvent être éventuellement purifiés par des méthodes physiques telles que la cristallisation, l'ultrafiltration ou la chromatographie.

5 Les nouveaux dérivés de la céphalosporine selon la présente invention 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.

10 In vitro, les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 1 et 30 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur des souches de staphylocoques sensibles à la pénicilline G (Staphylococcus aureus Smith) et à une concentration comprise entre 0,01 et 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur Escherichia coli souche NIHJ. De plus les produits de formule générale (I) pour lesquels R_a est un
15 radical carboxy se sont montrés actifs à une concentration comprise entre 2 et 15 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$ sur Pseudomonas aeruginosa Dalglish.

In vivo les produits de formule générale (I) se sont montrés actifs sur les infections expérimentales de la souris à Staphylococcus aureus Smith (sensible à la pénicilline G) à une
20 dose comprise entre 0,5 et 15 mg/kg par jour par voie sous-cutanée.

Les produits de formule générale (I) se sont montrés atoxiques à une dose de 1 mg/kg par voie sous-cutanée chez la souris.

25 Les exemples suivants donnés à titre non limitatif illustrent la présente invention.

EXEMPLE 1

Une solution de 14,9 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn et de 1,07 cm³ d'iodure de méthyle dans 60 cm³ de N,N diméthylformamide est agitée 24 heures à 20°C, filtrée et versée sur 600 cm³ d'acétate d'éthyle. Le précipité formé est essoré et lavé 4 fois par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et 2 fois par 50 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le solide est cristallisé dans 70 cm³ de dichlorométhane pour donner 10,4 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'une poudre cristalline jaune.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
1800, 1740, 1520, 1500, 1450, 1220, 1040, 760, 705, 675.

Spectre RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
15 3,86 (S, 3H, =N-O-CH₃) ; 3,87 et 4,50 (2D, 2H, -S-CH₂-) ; 4,47 (S, 3H, ^N-CH₃) ;
5,13 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,97 (DD, J = 7 et 5, 1H, H en 7) ; 6,72 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,96 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,90 à 7,4 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,05 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,23 (DD, J = 8 et 6, 1H, -H en 5 du pyridinio) ; 8,73 (D large, J = 8, 1H, H en 4 du pyridinio) ; 8,79
20 (S, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ; 9,04 (D, J = 6, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,21 (D, J = 7, 1H, -CO-NH-) ; 9,40 (S large, 1H, -H en 2 du pyridinio).

Une solution de 10,4 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 200 cm³ de dichlorométhane et de 50 cm³ de N,N diméthyl-acétamide refroidie à -10°C est traitée par 1,8 cm³ de trichlorure de phosphore puis agitée à -5°C pendant 40 minutes, filtrée et versée sur 1 litre d'acétate d'éthyle. Le précipité est essoré lavé par 2 fois 30 cm³ d'acétate d'éthyle et 2 fois 30 cm³ d'oxyde d'isopropyle, repris dans 50 cm³ de dichlorométhane et 30 reprécipité par 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Le solide est essoré, lavé à nouveau comme ci-dessus et séché pour donner 11,7 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

3,9 (S, 3H, =N-OCH₃) ; 3,93 et 4,06 (2D, J = 19, 2H, -S-CH₂-) ; 4,47 (S, 3H, N-CH₃) ; 5,32 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,93 (DD, J = 8 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,81 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,93 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,90 à 7,4 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,08 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,24 5 (DD, J = 8 et 6, 1H, -H en 5 du pyridinio) ; 8,73 (D, J = 8, 1H, H en 4 du pyridinio) ; 9,09 (D, J = 6, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,42 (S large, 1H, -H en 2 du pyridinio) ; 9,48 (Mf, 1H, -NH-C(C₆H₅)₂) ; 9,78 (D, J = 8, 1H, -CO-NH-).

Une solution de 11,6 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 20 cm³ d'anisole et de 150 cm³ d'acide formique est chauffée 30 minutes à 50°C puis diluée par 50 cm³ d'eau distillée et chauffée encore 30 minutes à 50°C. La solution est concentrée à sec sous pression réduite (1 mm de mercure) à 40°C. Le résidu est repris par 50 cm³ d'éthanol et la solution est concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) à 40°C, cette opération étant répétée encore 2 fois. Le résidu est concrété par 50 cm³ d'éthanol. Le solide est essoré, lavé 4 fois par 20 cm³ d'éthanol, 3 fois par 20 cm³ d'acétone, 2 fois par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 2 fois par 20 cm³ d'éther éthylique et séché. On obtient 7,6 g d'iodhydrate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn brut sous le forme d'un solide brun clair que l'on reprend par 500 cm³ d'eau distillée et 250 cm³ d'acétate d'éthyle ; après filtration et 25 décantation de la phase aqueuse, celle-ci est lavée par 150 cm³ d'acétate d'éthyle et traitée par de la résine IR 45 basique jusqu'à atteindre un pH de 4,7. La résine est éliminée par filtration et la solution aqueuse est lyophilisée. Le lyophilisat est concrété par 50 cm³ d'eau distillée pour donner 3,15 g d'[(amino-2 thiaolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'une poudre orangée.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)

3600 - 2500, 1765, 1670, 1610, 1530, 1380, 1030, 770, 675.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

3,53,71 et 3,84 (2D, J = 17, 2H, -S-CH₂-) ; 3,86 (S, 3H, =N-OCH₃) ; 4,43 (S, 3H, N-CH₃) ; 5,15 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,65 (DD, J = 8 et 5, 1H, -H en 7)

6,76 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 7,27 (Mf, 2H, -NH₂) ; 8,08 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,14 (DD, J = 8 et 6, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 8,83 (D, J = 8, 1H, -H en 4 de la pyridine) ; 8,98 (D, J = 6, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 9,48 (S, 1H, -H en 2 de la pyridine) ; 9,64 (D, J = 8, 5 1H, -CONH-).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn peut être préparé de la manière suivante. :

10 A une solution de 25 g d'acide méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique forme syn dans un mélange de 500 cm³ de dichlorométhane sec de 5,25 cm³ de N,N diméthylacétamide refroidie à -10°C on ajoute goutte à goutte 32,6 cm³ d'une solution toluénique 2M de phosgène. Le mélange réactionnel est agité 3 heures 30 minutes entre -5 et 0°C puis
15 on ajoute à -5°C, 15,8 cm³ de N,N diméthylacétamide et une solution de 26 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 200 cm³ de dichlorométhane. Le mélange réactionnel est agité 1 heure 30 minutes entre 0 et + 5°C puis 16 heures à 20°C, puis traité par 500 cm³ de solution à 5 % de bicarbonate de
20 sodium et filtré. La phase organique est lavée par 500 cm³ de solution demi-saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pressions réduite (30 mm de mercure) ^{4, kPa} à 30°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne (hauteur = 52 cm, diamètre = 7 cm) de gel de silice (0,06-0,2 mm) en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant
25 des fractions de 1 litre. Les fractions 6 à 13 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure) ^{4, kPa} à 30°C pour donner 20,2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide crème (par
30 reprise de la meringue obtenue dans 80 cm³ de dichlorométhane et précipitation par 300 cm³ d'oxyde d'isopropyle).

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)

1800, 1730, 1685, 1495, 1450, 1420, 1220, 1050, 755, 700.

Spectre RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)

35 3,38 et 3,99 (D large et D, J = 19, 2H, -SCH₂-) ; 4,09 (S, 3H, =N-O-CH₃) ; 4,67 (D large, J = 5, 1H, -H en 6) ; 6,26 (DD, J = 10 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,74 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,96 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,95 à

7,45 (Mt, aromatiques et $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 7,37 (DD, J = 8 et 5, -H en 5 de la pyridine) ; 7,58 (D, J = 10, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 7,60 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,02 (DDD, J = 8, 2 et 1,5, 1H, -H en 4 de la pyridine) ; 8,67 (DD, J = 5 et 1,5, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,93 (D, J = 2; 1H, -H en 5 2 de la pyridine).

EXEMPLE 2

Une solution de 3,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [t-butoxycarbonyl-méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn et de 0,23 cm³ d'iodure de méthyle est laissée 16 heures à 25°C à l'abri de la lumière puis versée dans un mélange de 100 cm³ d'acétate d'éthyle et 150 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Le précipité est essoré, lavé 3 fois par 30 cm³ d'oxyde d'isopropyle, repris dans 30 cm³ de dichlorométhane et re-précipité par un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther éthylique pour donner 15 3,7 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [t-butoxycarbonylméthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractérisitiques en cm⁻¹)
20 3410, 1800, 1730, 1680, 1515, 1495, 1450, 1370, 1225, 1155, 750, 700, 670.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
1,44 (S, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,88 et 4,41 (2D, J = 19, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,47 (S, 3H, $\overset{+}{\text{N}}-\text{CH}_3$) ; 4,56 (S, 2H, $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_2-$) ; 5,13 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 6,03 (DD, J = 8 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,88 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,96 25 (S, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,9 à 7,4 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,05 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,22 (DD, J = 8 et 6, 1H, -H en 5 du pyridinio) ; 8,73 (D large, J = 8, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 8,84 (S, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 8,95 (D, J = 8, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 9,05 (D, J = 6, 1H, -H en 6 du pyridinio) ; 9,42 (S large, 1H, -H en 2 du pyridinio).

30 Ce produit est redissous dans un mélange de 50 cm³ de dichlorométhane et de 1,15 cm³ de N,N diméthylacétamide refroidi à -10°C, auquel on ajoute 0,54 cm³ de trichlorure de phosphore. Après 30 minutes à -5°C la solution réactionnelle est versée dans 300 cm³ d'acétate d'éthyle. Le précipité est essoré, lavé 4 fois par 30 cm³ d'acétate d'éthyle puis par 50 cm³ d'oxyde d'isopropyle pour donner 3,6 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [t-butoxycarbonylméthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]

octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm^{-1})
3420, 1790, 1730, 1690, 1520, 1500, 1450, 1230, 1160, 760, 705, 670.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

5 1,46 (S, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,89 et 4,05 (2D, J = 19, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,48
(S, 3H, N^+-CH_3) ; 4,56 (S, 2H, $=\text{N}-\text{OCH}_2-$) ; 5,32 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ;
5,94 (DD, J = 8 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,81 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ;
6,93 (S, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,90 à 7,4 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,06
(S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,23 (DD, J = 8 et 6, 1H, -H en 5 du pyri-
10 dinio) ; 8,74 (D large, J = 8, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 9,04 (S, 1H,
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 9,06 (D, J = 6, 1H, -H en 6 du pyridinio) ; 9,40 (S, 1H,
-H en 2 du pyridinio) ; 9,68 (D, J = 8, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

Une solution de 3,6 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [t.
butoxycarbonylméthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-5)-2 acétamido]-7
15 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo
[4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 50 cm^3 d'acide formique
et 6 cm^3 d'anisole est agitée 30 minutes à 50°C, puis encore 15 minutes
à la même température après addition de 15 cm^3 d'eau distillée. Après
concentration à sec sous pression réduite (0,1 mm de mercure ; 13 Pa) à
20 40°C, le résidu est repris par 50 cm^3 d'éthanol absolu que l'on évapore
sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. Cette
opération est répétée encore 2 fois puis le résidu est concrété par 30 cm^3
d'éthanol. Le précipité est encore lavé 3 fois par 10 cm^3 d'éthanol, 3 fois
par 10 cm^3 d'acétone et 3 fois par 10 cm^3 d'éther éthylique puis séché
25 pour donner 2,6 g d'iodhydrate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 carboxyméthoxy-
imino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthylpyridinio-3)-2 thiazolyl-4]-3
thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn brut sous la forme d'un
solide jaune. Le produit brut obtenu est repris dans un mélange de 100 cm^3
d'acétate d'éthyle et 250 cm^3 d'eau distillée en agitant 20 minutes à 20°C ;
30 après filtration et décantation de la phase aqueuse, celle-ci est relavée
par 100 cm^3 d'acétate d'éthyle puis traitée par 30 cm^3 de résine IR 45
basique jusqu'à ce que le pH atteigne une valeur de 3,5. La résine est
éliminée par filtration et la solution est lyophilisée. Le solide obtenu
est concrété par 10 cm^3 d'eau, le solide est filtré et lavé 2 fois par

1 cm³ d'eau pour donner 0,64 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 carboxy-méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-4]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

5 Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
3600-2000, 1770, 1675, 1615, 1530, 1360, 1040, 670.

Spectre RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
3,63 et 3,76 (2D, J = 19, 2H, -S-CH₂-) ; 4,43 (S, 3H, $\overset{\delta}{\underset{+}{N}}\text{-CH}_3$) ; 4,56 (S, 2H, =N-O-CH₂-) ; 5,15 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,78 (DD, J = 9 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,83 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 7,25 (Mf, 2H, -NH₂) ; 7,97 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,08 (DD, J = 7,5 et 5, 1H, -H en 5 du pyridinio) ; 8,78 (D, J = 7,5, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 9,09 (D, J = 5, 1H, -H en 6 du pyridinio) ; 9,43 (S, 1H, -H en 2 du pyridinio) ; 10,19 (Mf, 1H, -CO-NH-).

15 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [t-butoxycarbonylméthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn peut être obtenu de la manière suivante :

Une solution de 6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxycarbonyl-20 amino-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 dans 60 cm³ d'acétonitrile contenant 6 cm³ d'acide méthane sulfonique est agitée 6 minutes à 20°C. Le mélange réactionnel est versé dans 800 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium et extrait par 400 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 400 cm³ 25 de solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C pour donner 4,2 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 brut sous la forme d'un solide beige (Rf = 0,5, chromatoplaque de gel de silice éluée par un 30 mélange de dichlorométhane et d'éthanol 90/10 en volumes). Ce produit est repris dans 120 cm³ de dichlorométhane auquel on ajoute 5,15 g d'acide syn t-butoxycarbonylméthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique puis 30 cm³ de N,N diméthylformamide et 0,06 g de diméthylamino-4 pyridine. La solution est refroidie à + 5°C puis on ajoute 1,96 g de N,N'-dicyclohexyl- 35 carbodiimide. On agite 1 heure 1/2 à 5°C puis 1 heure 1/2 à 20°C, puis encore 5 minutes à 20°C après addition de 0,2 cm³ d'acide acétique. Le

dichlorométhane est évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C et le résidu est repris par 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Après filtration, lavage successivement par 200 cm³ d'eau, 200 cm³ de solution de bicarbonate de sodium à 5 % et 200 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium, la phase organique est séchée sur sulfate de sodium et concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est chromatographié sur une colonne de 400 cm³ de silice (0,06-0,2 mm) de diamètre 4 cm en éluant par des mélanges de cyclohexane et d'acétate d'éthyle : successivement 4 litres de mélange 50/50, 1 litre de mélange 40/60, 1 litre de mélange 30/70, 1 litre de mélange 20/80 (en volumes) puis par 3 litres d'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 29 à 38 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. La meringue obtenue est concrétée par de l'éther éthylique pour donner 3,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [t-butoxycarbonylméthoxyimino]-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide crème.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
3400, 1805, 1730, 1690, 1520, 1500, 1450, 1370, 1230, 1160, 755, 705.

20 Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
1,45 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,85 et 4,40 (2D, J = 19, 2H, -S-CH₂-) ; 4,57 (s, 2H, =N-OCH₂-) ; 5,13 (d, J = 4,5, 1H, -H en 6) ; 6,03 (dd, J = 7,5 et 4,5, 1H, -H en 7) ; 6,92 (s, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,99 (s, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,95 à 7,45 (Mt, 25H, aromatiques) ; 7,57 (ddd, J = 8,5 et 0,5, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 7,95 (s, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,1 (ddd, J = 8, 2 et 1,5, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,71 (dd, J = 5 et 1,5, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,89 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ; 8,93 (dd, J = 2 et 0,5, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 8,99 (d, J = 7,5, 1H, -CONH-).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé la manière suivante :

A une solution refroidie à -10°C de 31,3 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 300 cm³ de dichlorométhane est ajoutée en 40 minutes une solution de 8,65 g d'acide métachloroperbenzoïque dans 300 cm³ de dichlorométhane. On ajoute 500 cm³ de solution de bicarbonate de

sodium à 5 %. La phase organique est lavée par 500 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur sulfate de magnésium et concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est concrété par de l'éther éthylique pour donner 27,7 g de benzhydryloxy-carbo-

5 nyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide crème.

Spectre infra-rouge (CHBr₃, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
3410, 1800, 1720, 1505, 1370, 1235, 1050, 760, 745.

Spectre RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, σ en ppm, J en Hz)

10 1,5 (S, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,35 et 4,02 (DD et D, J = 19 et 1 et J = 19, 2H, -S-CH₂-) ; 4,58 (D large, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,85 (D, J = 10, 1H, -CO-NH-) ; 5,94 (DD, J = 10 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,96 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,90 à 7,40 (Mt, aromatiques) ; 7,36 (DD, J = 8 et 5, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 7,61 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,02 (DDD, J = 8, 2 et 1,5, 1H, -H en

15 4 de la pyridine) ; 8,67 (DD, J = 5 et 1,5, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,93 (D, J = 2, 1H, -H en 2 de la pyridine).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

20 On ajoute à une solution de 120 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 t-butoxycarbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des diastéréoisomères) dans 1 200 cm³ de tétrahydrofurane, 28,2 g de thionicotinamide et 16,5 cm³ de pyridine. On agite le mélange réactionnel à 50°C pendant 80 minutes. Après refroidissement à + 5°C on ajoute successivement en 5 minutes 15,8 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle et 57,3 cm³ de triéthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu 30 minutes à + 5°C puis réchauffé à 20°C et versé dans un

25 mélange de 1 litre d'acétate d'éthyle et 2 litres de solution de bicarbonate de sodium à 5 %. La phase organique est lavée par 2 litres de solution

30 de bicarbonate de sodium à 5 % puis par 2 litres de solution demi-saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation à sec du solvant sous pression réduite (4 kPa) à 30°C on chromatographie le résidu obtenu sur une colonne de 9 cm de diamètre contenant 3,4 litres de gel de silice (0,06-0,2 mm), en recueillant des fractions de 1 litre. On

35 élue successivement par : 11 litres de dichlorométhane puis des mélanges

de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle 94/6 (16 litres), 88/12 (4 litres) 75/25 (12 litres) et 70/30 (10 litres) (proportions en volumes). Les fractions 32 à 52 sont réunies, concentrées à sec et le résidu concrété par de l'oxyde d'isopropyle pour donner 37,1 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t-butoxy-carbonylamino-7 oxo-8 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide beige.

Spectre infra-rouge (CHBr_3 , bandes caractérisitiques en cm^{-1})
3430, 1780, 1725, 1590, 1575, 1510, 1460, 1420, 1370, 1240, 810, 765, 750.

Spectre RMN du proton (250 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
10 1,49 (S, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,61 et 3,78 (2D, J = 19, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 5,1 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,48 (D, J = 10, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 5,76 (DD, J = 10 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,95 (S, 1H, $-\text{COOCH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,90 à 7,4 (Mt, aromatiques) ; 7,38 (DDD, J = 7,5, 5 et 0,5, -H en 5 de la pyridine) ; 7,59 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,04 (DDD, J = 7,5, 2 et 1,5, 1H, -H en 4 de la pyridine) ;
15 8,67 (DD, J = 5 et 1,5, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,94 (D, J = 2, 1H, -H en 2 de la pyridine).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 t.butoxy-carbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des diastéréoisomères) peut être préparé de la manière suivante :

20 A une solution refroidie à -55°C de 2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (isomère E) dans 11 cm^3 de tétrahydrofurane sec on ajoute goutte à goutte, en 5 minutes, une solution de 0,2 cm^3 de brome dans 2 cm^3 de chlorure de méthylène sec.
25 Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure à -60°C puis versé dans un mélange de 200 cm^3 d'acétate d'éthyle et 200 cm^3 d'eau glacée. La couche organique est lavée par 100 cm^3 de solution demi-saturée de bicarbonate de sodium puis par 100 cm^3 d'eau et 100 cm^3 de solution demi-saturée de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium en

présence de noir décolorant. Après filtration, le solvant est évaporé sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est repris par 50 cm³ d'oxyde d'isopropyle que l'on évapore sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 1,8 g

5 de benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 t.butoxycarbonyl-amino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide beige clair (mélange des deux épimères du bromoaldéhyde).

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

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

épimère A

1,42 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3,71 et 3,55 (AB, J = 17,5, 2H, -SCH₂-);
5,06 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,22 (d, J = 9, 1H, -NH-); 5,65
(dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,01 (s, 1H, -CHBr-); 6,99 (s, 1H,
15 -CHAR₂); 7,3 à 7,5 (m, 10H, aromatiques); 9,31 (s, 1H, -CHO).

épimère B

1,42 (s, 9H, (CH₃)₃C-); 3,35 et 3,65 (AB, J = 17,5, 2H, -SCH₂-);
5,01 (d, J = 4, 1H, H en 6); 5,29 (d, J = 9, 1H, -NH-); 5,72 (dd,
20 J = 4 et 9, 1H, H en 7); 6,00 (s, 1H, -CHBr-); 6,92 (s, 1H,
-CHAR₂); 7,3 à 7,5 (m, 10H, aromatiques); 9,30 (s, 1H, -CHO).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7
(diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
(isomère E) peut être préparé comme décrit dans le brevet belge 883 415.

EXEMPLE 3

25 Une solution de 8,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycar-
bonyl-2 propyl-2)oxyimino-2(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8
oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
isomère syn dans 40 cm³ de N,N-diméthylformamide contenant 0,55 cm³ d'iodure
de méthyle est traitée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2,
30 pour donner 8 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonyl-2
propoxy-2)imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthylpy-
ridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
35 3380, 1800, 1730, 1685, 1515, 1495, 1450, 1370, 1140, 755, 700, 670.

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

1,37 (S, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,46 (2S, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,91 et 4,5 (2D, J = 19, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,47 (S, 3H, N^+-CH_3) ; 5,16 (D, J = 4,5, 1H, -H en 6) ; 6,07 (DD, J = 8 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,80 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,97 (S, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,90 à 7,4 (Mt, aromatiques) ; 8,1 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,25 (DD, J = 8 et 6, 1H, -H en 5 du pyridinio) ; 8,4 (D, J = 8, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 8,74 (D, J = 8, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 8,76 (S, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 9,06 (D, J = 6, 1H, -H en 6 du pyridinio) ; 9,42 (S, 1H, -H en 2 du pyridinio).

10 Une solution de 8 g d'iode^{de} benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxy-carbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 100 cm³ de dichlorométhane et de 2,26 cm³ de N,N-diméthylacétamide est traitée par 0,96 cm³ de tri-
15 chlorure de phosphore, selon le mode opératoire de l'exemple 2 pour donner 8 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxy-carbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2 tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

20 Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
1790, 1730, 1680, 1520, 1495, 1450, 1370, 1140, 755, 700, 670.

Spectre RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
1,4 (S, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,47 et 1,49 (2S, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,92 et 4,09 (2D, J = 19, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,48 (S, 3H, N^+-CH_3) ; 5,34 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,95 (DD, J = 8 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,80 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,94 (S, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,9 à 7,4 (Mt, aromatiques) ; 8,10 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,24 (DD, J = 8 et 6, 1H, H en 5 du pyridinio) ; 8,73 (D, J = 8, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 9,09 (D, J = 6, 1H, -H en 6 du pyridinio) ; 9,42 (S, 1H, -H en 2 du pyridinio) ; 9,61 (D, J = 8, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 9,75 (Mf, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$).

30 Une solution de 8₃ de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxy-carbonyl-2

propyl-2) oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7
 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo
 [4.2.0] octène-2 isomère syn dans 160 cm³ d'acide formique contenant
 16 cm³ d'anisole est traitée selon le mode opératoire décrit dans
 5 l'exemple 2 pour donner 4,5 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-2
 propyl-2) oxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2
 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn
 à l'état d'iodhydrate brut. Le produit brut obtenu est traité par de la
 résine IR 45 basique selon le mode opératoire de l'exemple 2 pour obtenir
 10 1,4 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-2 propyl-2) oxyimino-2
 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3
 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme
 d'un solide jaune.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
 15 3380, 3250, 3100-2300, 1770, 1680, 1610, 1520, 1360, 1160, 670.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
 1,47 et 1,52 (2S, 6H, $>C(CH_3)_2$) ; 3,60 à 3,90 (Mt, -S-CH₂-) ; 4,4 (S, 3H,
 $\overset{+}{N}-CH_3$) ; 5,16 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,79 (DD, J = 9 et 5, 1H, -H en 7) ;
 6,76 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 7,32 (Mf, 2H, -NH₂) ; 7,98 (S, 1H, -H en
 20 4 du thiazole) ; 8,07 (Mt, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 8,75 (D, J = 7,5,
 1H, -H en 4 de la pyridine) ; 9,06 (Mf, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 9,39
 (S large, 1H, -H en 2 de la pyridine) ; 9,89 (Mf, 1H, -CO-NH).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)
 oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5
 25 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2
 isomère syn peut être préparé de la manière suivante :

On ajoute lentement une solution de 1,08 g d'amino-7
 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5
 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 20 cm³ de dichlorométhane à une solu-
 30 tion de 2,2 mmoles de chlorure de l'acide (t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)
 oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique isomère syn (préparé
 à partir de l'acide correspondant et de pentachlorure de phosphore selon
 le mode opératoire décrit dans le brevet belge 876 538) dans 20 cm³ de
 dichlorométhane contenant 0,6 cm³ de triéthylamine et refroidi à -10°C.

Après 45 minutes à -5°C le mélange réactionnel est versé sur 100 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium et la phase organique est lavée par 50 cm³ de solution demi saturée de bicarbonate de sodium, 50 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N et 2 fois par 50 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. Le résidu obtenu après séchage et concentration à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C de la solution organique est chromatographié sur une colonne (diamètre : 2,2 cm) de 100 cm³ de gel de silice (0,2-0,06 mm) en éluant par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 50 cm³. Les fractions 7 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 1,7 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxy-carbonyl-2 propyl-2) oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'une meringue jaune.

15 Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm^{-1})
1805, 1730, 1690, 1510, 1500, 1450, 1370, 1145, 760, 700.

Spectre RMN du proton (250 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)
1,44 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,6 et 1,63 (2s, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,37 et 3,98 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,71 (D large, J = 5, 1H, -H en 6) ; 6,33 (DD, J = 10 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,73 (s, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,98 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7 à 7,5 (Mt, aromatiques et $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 7,4 (DD, J = 8 et 5, -H en 5 de la pyridine) ; 7,61 (s, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,01 (d, J = 10, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 8,05 (DT, J = 8 et 1,5, 1H, -H en 4 de la pyridine) ; 8,68 (DD, J = 5 et 1,5, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,94 (D, J = 1,5, 1H, -H en 2 de la pyridine).

EXEMPLE 4

30 Une solution de 3,1 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn et de 0,58 cm³ de bromoacétate de t.butyle dans 15 cm³ de N,N-diméthylformamide est agitée pendant 48 heures à 20°C puis 16 heures à 35°C et versée dans 300 cm³ d'acétate d'éthyle. Le précipité est essoré, lavé 5 fois par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 3 fois par 20 cm³ d'éther éthylique pour donner 3,2 g de bromure de benzhydryloxy-carbonyl-2

[(t.butoxycarbonylméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

5 Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm^{-1})
1800, 1740, 1685, 1515, 1495, 1450, 1375, 1155, 1040, 755, 705.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

1,52 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,87 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 3,90 et 4,41 (2D, J = 19, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 5,14 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,72 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}-$) ;
10 5,97 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,82 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,95 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,9 à 7,45 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,05 (s, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,35 (DD, J = 8,5 et 6, 1H, H en 5 du pyridinio) ; 8,81 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 8,86 (D, J = 8,5, 1H, H en 4 du pyridinio) ; 9,16 (D, J = 6, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,23 (D, J = 8, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ;
15 9,63 (s, 1H, H en 2 du pyridinio).

Une solution de 3,1 g de bromure de benzhydryloxycarbonyl-2 [(t.butoxycarbonylméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 25 cm^3 de dichlorométhane
20 et de 1,06 cm^3 de N,N-diméthylacétamide est refroidie à -5°C et traitée par 0,47 cm^3 de trichlorure de phosphore puis traitée selon le mode opératoire de l'exemple 1 pour donner 3 g de bromure de benzhydryloxycarbonyl-2 [(t.butoxycarbonylméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
25 octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

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

1790, 1740, 1680, 1520, 1500, 1450, 1375, 1155, 1045, 750, 705.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

1,52 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,91 et 4,07 (2D, J = 17,5, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 3,93
30 (s, 3H, $=\text{N}-\text{O}-\text{CH}_3$) ; 5,34 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,75 (s, 2H, $\text{N}-\text{CH}_2-\text{COO}-$) ; 5,94 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,85 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,93 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,9 à 7,45 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,09 (s, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,36 (DD, J = 8 et 6, 1H, H en 5 du pyridinio) ; 8,87 (D, J = 8, 1H, H en 4 du pyridinio) ; 9,19 (D, J = 6, 1H, H en 6 du pyridi-
35 nio) ; 9,63 (s, 1H, H en 2 du pyridinio) ; 9,83 (D, J = 8, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 9,90 (mf, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$).

Une solution de 3,1 g de bromure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonylméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 50 cm³ d'acide formique et 5 cm³ d'anisole est traité selon le mode opératoire de l'exemple 8 pour donner 1,55 g de bromhydrate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(carboxyméthyl¹pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn brut sous la forme d'un solide jaune. Le produit brut obtenu est repris dans un mélange de 200 cm³ d'eau distillée et de 100 cm³ d'acétate d'éthyle. L'insoluble est filtré, lavé par 4 fois 25 cm³ d'eau distillée, les filtrats sont rassemblés, décantés et la phase aqueuse est lavée par 100 cm³ d'acétate d'éthyle puis agitée avec 30 cm³ de résine IR 45 basique jusqu'à atteindre un pH de 3,8. La résine est éliminée par filtration^{et} lavée 4 fois par 10 cm³ d'eau distillée. Les filtrats réunis sont lyophilisés pour donner 0,85 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(carboxyméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un lyophilisat orangé.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
20 3400, 1770, 1670, 1640, 1620, 1530, 1360, 1040.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, σ en ppm, J en Hz)
3,80 à 4 (Mt, 5H, =N-O-CH₃ et -S-CH₂-) ; 5,24 (D, J = 5 et Mf, 3H, H en 6 et $\text{N-CH}_2\text{-COO}$) ; 5,81 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,77 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,27 (Mf, 2H, -NH₂) ; 8,05 à 8,15 (S et Mt, 2H, H en 4 du thiazole et H en 5 du pyridinio) ; 8,85 (D, J = 8, 1H, H en 4 du pyridinio) ; 8,94 (Mf, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,46 (S large, 1H, H en 2 du pyridinio) ; 9,69 (D, J = 8, 1H, -CO-NH-).

EXEMPLE 5

Une solution de 3,0 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn et de 0,74 g d'iodoacétamide dans 15 cm³ de N,N-diméthylformamide est agitée pendant 48 heures à 20°C puis 16 heures à 35°C, puis versée dans 300 cm³ d'acétate d'éthyle. Le précipité est essoré, lavé 5 fois par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 3 fois par 20 cm³ d'éther éthylique pour donner 3,2 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(carbamoyleméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3

[méthoxyimino -2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

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

5 3380, 1800, 1730, 1695, 1520, 1495, 1040, 760, 705.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

3,87 (S, 3H, =NOCH₃) ; 3,88 et 4,40 (2D, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 5,13 (D, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,54 (S large, 2H, N^+-CH_2-) ; 5,97 (DD, J = 8 et 4,5, 1H, H en 7) ; 6,81 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,95 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,90 à 7,4 (Mt, 25H, aromatiques) ; 7,80 et 8,09 (2S larges, 2H, -CO-NH₂) ; 8,03 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,28 (DD, J = 7,5 et 6, 1H, H en 5 du pyridinio) ; 8,79 (S large, 1H, -NH-) ; 8,81 (D, J = 7,5, 1H, H en 4 du pyridinio) ; 9,05 (D, J = 6, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,21 (D, J = 8, 1H, -CO-NH-) ; 9,47 (S, 1H, H en 2 du pyridinio).

15 Une solution de 3,2 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(carbamoylméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 30 cm³ de dichlorométhane et de 6 cm³ de N,N-diméthylacétamide est refroidie à -5°C et traitée par 0,5 cm³ de trichlorure de phosphore, puis traitée selon le mode opératoire de l'exemple 1 pour donner 3,2 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(carbamoylméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

25 Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

3,9 (S, 3H, =N-OCH₃) ; 3,90 et 4 (2D, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 5,33 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,61 (S large, 2H, N^+-CH_2-) ; 5,94 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,82 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,93 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,9 à 7,50 (Mt, 25H, aromatiques) ; 7,82 et 8,26 (2S larges, 2H, -CONH₂) ; 8,09 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,29 (Mt, 1H, H en 5 du pyridinio) ; 8,82 (D, J = 8, 1H, H en 4 du pyridinio) ; 9,10 (D, J = 6, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,50 (S, 1H, H en 2 du pyridinio) ; 9,67 (Mf, 1H, -NH-) ; 9,82 (D, J = 8, 1H, -CONH-).

35 Une solution de 3,3 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(carbamoylméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 50 cm³ d'acide formique et 5 cm³

d'anisole est traitée selon le mode opératoire de l'exemple 8 pour donner 2,35 g d'iodhydrate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(carboxyméthylpyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn brut sous la forme d'un solide 5 orangé. Le solide brut est repris dans un mélange de 200 cm³ d'eau distillée et de 100 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 100 cm³ d'eau distillée ; les phases aqueuses sont décantées et rassemblées puis lavées par 100 cm³ d'acétate d'éthyle puis agitées avec 30 cm³ de résine IR 45 basique jusqu'à atteindre un pH de 3. La résine est éliminée par 10 filtration⁹ lavée 4 fois par 10 cm³ d'eau distillée. Les filtrats réunis sont lyophilisés pour donner 1,22 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(carboxyméthylpyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un lyophilisat orangé.

15 Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, σ en ppm, J en Hz)
 3,76 et 3,89 (2D, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 3,88 (S, 3H, =N-O-CH₃) ; 5,18 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,54 (S large, 2H, $\begin{matrix} \diagup \\ \text{N-CH}_2 \\ \diagdown \end{matrix}$ -) ; 5,68 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,76 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,25 (Mf, 2H, -NH₂) ; 7,74 et 8,28 (2S larges, 2H, -CO-NH₂) ; 8,10 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 20 8,19 (Mt, 1H, H en 5 de la pyridine) ; 8,96 (Mt, 2H, H en 4 et H en 6 de la pyridine) ; 9,54 (S, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 9,65 (D, J = 8, 1H, -CONH-).

EXEMPLE 6

Une solution de 3,3 g de benzhydryloxy-carbonylamino-2 [(t.butoxy-25 carbonyl-2 propyl-2 oxyimino)-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn dans 10 cm³ de N,N-diméthylformamide est traitée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 3 en remplaçant l'iodure de méthyle par un mélange de 0,475 cm³ de bromure de benzyle et de 0,05 g d'iodure de 30 sodium pour donner 3,8 g de bromure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(benzyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxyimino)-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO-d₆, σ en ppm, J en Hz)
 35 1,36 (S, 9H, -C(CH₃)₃) ; 1,45 (S, 6H, -C(CH₃)₂-) ; 3,92 et 4,49 (2d, J = 17,5, 2H, -SOCH₂-) ; 5,17 (d, J = 3,8, 1H, H en 6) ; 6,0 (S large, 2H, $\begin{matrix} \oplus \\ \text{N-CH}_2 \\ \text{C}_6\text{H}_5 \end{matrix}$) ; 6,08 (dd, J = 3,8 et 10, 1H, H en 7) ; 6,66 (t, J = 6, 1H, H en para du benzyle) ; 6,80 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,88 (t, J = 6, 2H, H en méta du benzyle) ; 6,94 (S, 1H, -CO₂CHAr₂) ; 7,11 (d, J = 6, 2H, H en ortho du

benzyle) ; 7,15 à 7,75 (Mf, 25 H, aromatiques) ; 8,09 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,28 (dd, J = 6 et 8,8, 1H en 5 du pyridinio) ; 8,45 (d, J = 8,8, 1H, H en 4 du pyridinio) ; 8,76 (d, J = 10, 1H, -CONH-) ; 8,78 (S, 1H, -NH- thiazole) ; 9,30 (d, J = 6, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,68 (S, 1H, H en 2 du pyridinio).

3,8 g de bromure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(benzyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxyimino)-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sont réduits par 0,52 cm³ de trichlorure de phosphore selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 3 pour donner 3,1 g de bromure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(benzyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxyimino)-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 isomère syn brut sous la forme d'un solide jaune.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm, J en Hz) 1,39 (S, 9H, -C(CH₃)₃) ; 1,46 et 1,48 (2S, 2 x 3H, -C(CH₃)₂-) ; 3,9 et 4,08 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 5,34 (d, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,94 (dd, J = 8 et 5, H en 7) ; 6,02 (s, 2H, $\text{N}^{\oplus}\text{-CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) ; 6,62 (t, J = 7,5, 1H, para du benzyle) ; 6,78 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,85 (t, J = 7,5, 2H, méta du benzyle) ; 6,9 (S, 1H, CO₂CHAr₂) ; 7,07 (d, J = 7,5, 2H ortho du benzyle) ; 7 à 7,75 (mf, 25H, aromatiques) ; 8,09 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,28 (dd, J = 6 et 7,5, 1H, H en 5 du pyridinio) ; 8,75 (d, J = 7,5, 1H, H en 4 du pyridinio) ; 9,33 (d, J = 6, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,33 (d, J = 6, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,59 (d, J = 8, 1H, -CONH-) ; 9,67 (S, 1H, H en 2 du pyridinio) ; 9,4 à 9,9 (signal large, 1H, -NH-thiazole).

On traite 3 g de bromure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(benzyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxyimino)-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 isomère syn brut par un mélange de 30 cm³ d'acide formique et de 7 cm³ d'anisole selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 3 pour obtenir 1,1 g de bromhydrate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-2 propyl-2 oxyimino)-2 acétamido]-7 [(benzyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 carboxylato-2 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm, J en Hz)
 1,47 et 1,49 (2S, 2 x 3H, -C(CH₃)₂-) ; 3,92 et 4,05 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 5,33 (d, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,98 (Mf, 3H, H en 7 et $\text{N}^{\oplus}\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$) ; 6,78 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,4 à 7,65 (Mf, 5H aromatiques du benzyle + NH₂) ; 8,21 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,25 (dd, J = 6 et 7,5, 1H, H en 5 du pyridinio) ; 9,04 (d, J = 7,5, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 9,21 (d, J = 6, 1H, H en 6 du pyridinio) ; 9,58 (d, J = 8, 1H, -CONH-) ; 9,86 (S large, 1H, H en 2 du pyridinio).

EXEMPLE 7

10 Une solution de 0,95 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxy-carbonyl-2 propyl-2)oxyimino -2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn dans 12 cm³ de N,N-diméthylformamide contenant 0,065 cm³ d'iodure de méthyle est traitée selon le mode opératoire décrit dans
 15 l'exemple 2, pour donner 0,86 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxy-carbonyl-2 propyl-2)oxyimino -2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-4)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
 20 3400, 1800, 1730, 1685, 1640, 1520, 1495, 1450, 1370, 1145, 845, 755, 705.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
 1,37 (S, 9H, -C(CH₃)₃) ; 1,46 (S, 6H, >C(CH₃)₂) ; 3,89 et 4,5 (2D, J = 18,5, 2H, -S-CH₂-) ; 4,38 (S, 3H, $\text{N}^{\oplus}\text{-CH}_3$) ; 5,17 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 6,09 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,80 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,97 (S,
 25 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,95 à 7,4 (Mt, 25H, aromatiques) ; 8,19 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,33 (D, J = 6, 2H, H en 3 et H en 5 du pyridinio) ; 8,44 (D, J = 8, 1H, -CO-NH-) ; 8,77 (S, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ; 9,05 (D, J = 6, 2H, H en 2 et H en 6 du pyridinio).

Une solution de 0,8 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.bu-
 30 toxy-carbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-4)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 20 cm³ de dichlorométhane et de 5 cm³ de N,N-diméthylacétamide est traitée par 0,1 cm³ de trichlorure de phosphore selon le mode opératoire de l'exemple 2 pour donner 0,9 g de

benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2(trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-4)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn brut sous la forme d'un solide jaune.

5 Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm^{-1})
1790, 1730, 1685, 1640, 1520, 1495, 1450, 1370, 1145, 760, 705.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
1,38 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,43 et 1,44 (2s, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,89 et 4,09
(2D, J = 18,5, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,38 (s, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$) ; 5,33 (D, J = 5, 1H,
10 H en 6) ; 5,94 (DD, J = 9 et 5, 1H, H en 7) ; 6,74 (s, 1H, H en 5 du
thiazole) ; 6,94 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,90 à 7,4 (Mt, 25H, aromatiques) ;
8,2 (s, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,30 (D, J = 6, 2H, H en 3 et H en 5 du
pyridinio) ; 9,05 (D, J = 6 + Mf, 3H, H en 2 et H en 6 du pyridinio +
 $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 9,58 (D, J = 9, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$).

15 Une solution de 0,86 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycar-
bonyl-2 propyl-2)oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7
[(méthyl-1 pyridinio-4)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
octène-2 isomère syn dans 30 cm^3 d'acide formique contenant 2 cm^3 d'anisole
est traitée selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 pour donner
20 0,21 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-2 propyl-2)oxyimino-2
acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-4)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8
thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn à l'état d'iodhydrate
brut que l'on retraits par de la résine IR 45 basique selon le mode
opératoire de l'exemple 2 pour obtenir 0,053 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2
25 (carboxy-2 propyl-2)oxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1
pyridinio-4)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0]
octène-2 isomère syn sous la forme d'un lyophilisat jaune.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm^{-1})
3380, 1770, 1670, 1640, 1605, 1520, 1380, 1140, 840.

30 Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
1,4 à 1,5 (Mf, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,83 (Mf, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,31 (Mf, 3H, $\text{N}-\text{CH}_3$) ;
5,20 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,74 (DD, J = 9 et 5, 1H, H en 7) ; 6,73
(s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,29 (Mf, 2H, $-\text{NH}_2$) ; 8,23 (s, 1H, H en 4 du
thiazole) ; 8,42 (Mf, 2H, H en 3 et H en 5 du pyridinio) ; 8,96 (Mf, 2H,
35 H en 2 et H en 6 du pyridinio) ; 9,48 (D, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2) oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn peut être préparé de la manière suivante :

On ajoute, à une solution refroidie à 0°C, de 4,3 g d'acide (t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique isomère syn, 2,7 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 50 cm³ de N,N-diméthylformamide, 1,015 g de N-hydroxy-benzothiazole et 1,54 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange réactionnel est agité 1 heure à 0°C puis 16 heures à 25°C. Le précipité est éliminé par filtration et lavé 2 fois par 30 cm³ d'acétate d'éthyle. Les filtrats réunis sont dilués par 1 litre d'acétate d'éthyle et lavés par 500 cm³ d'eau contenant 50 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium, puis 2 fois par 500 cm³ d'eau distillée et par 200 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium et évaporation à sec du solvant sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C, on soumet le résidu à une chromatographie sur une colonne (hauteur = 30 cm, diamètre = 5 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,5 bar par de l'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 7 à 12 sont réunies et concentrées sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 2 g de produit attendu, impur, que l'on chromatographie à nouveau sur une colonne (hauteur = 30 cm, diamètre = 40 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,5 bar par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (10/90 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 5 à 16 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 1,05 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'une meringue beige.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
3400, 1805, 1730, 1685, 1595, 1510, 1495, 1450, 1370, 1220, 1145, 820, 755, 700.

Spectre RMN du proton (250 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,44 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,59 et 1,62 (2s, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,37 et 3,96 (DD, J = 18,5 et 1 et D, J = 18,5, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,7 (DD, J = 5 et 1, 1H, H en 6) ; 6,31 (DD, J = 10 et 5, 1H, H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,96 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,95 à 7,4 (Mt, aromatiques) ; 7,59 (DD, J = 5 et 1, 2H, H en 3 et H en 5 de la pyridine) ; 7,63 (s, 1H, H en 4 du thiazole) ; 7,97 (d, J = 10, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 8,71 (DD, J = 5 et 1, H en 2 et H en 6 de la pyridine).

L' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

6,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sont traités par 6 cm^3 d'acide méthanesulfonique dans 60 cm^3 d'acétonitrile, selon le mode opératoire de l'exemple 2 pour donner 2,7 g d' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue brune.

Rf = 0,14 (chromatoplaque de gel de silice, éluant : acétate d'éthyle / méthanol 85/15 en volumes).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 24 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 oxo-8 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 370 cm^3 de dichlorométhane est oxydée par 7,92 g d'acide métachloroperbenzoïque à 85 % selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 pour donner 23 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une solide jaune brun.

Spectre infra-rouge (CHBr_3 , bandes caractéristiques en cm^{-1})
3410, 1800, 1715, 1595, 1505, 1370, 1240, 1050, 820, 745.

Spectre RMN du proton (250 MHz, CDCl_3 , δ en ppm, J en Hz)

1,5 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,38 et 4,04 (DD, J = 18,5 et 1 et D, J = 18,5, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,61 (DD, J = 5 et 1, 1H, H en 6) ; 5,8 (d, J = 10, 1H, $-\text{CONH}-$) ;

5,95 (DD, J = 10 et 5, 1H, H en 7) ; 6,94 (S, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,95 à 7,4 (Mt, aromatiques) ; 7,60 (DD, J = 5 et 1, 2H, H en 3 et H en 5 de la pyridine) ; 7,65 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,70 (DD, J = 5 et 1, 2H, H en 2 et H en 6 de la pyridine).

5 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

On ajoute en 1 heure 40 minutes une solution de 94 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 t.butoxycarbonylamino-7
 10 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des diastéréoisomères) dans 250 cm³ de tétrahydrofurane à une solution à 40°C de 44 g de thioisonicotinamide dans 330 cm³ de N,N-diméthylacétamide. Le mélange réactionnel est agité 90 minutes à 40-45°C puis refroidi à -15°C et traité par 18,5 cm³ de chlorure de méthanesulfonyle puis 53 cm³ de triéthylamine. On agite 1 heure
 15 vers -10°C puis 16 heures à 25°C, puis dilue par 1,5 litre d'acétate d'éthyle et 1 litre d'eau distillée. La phase organique est lavée successivement par 1,2 litre d'acide chlorhydrique 0,2 N, 2 fois par 1 litre d'eau puis par un mélange de 500 cm³ d'eau et 150 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium, et enfin par 2 fois 1 litre d'eau et par 200 cm³ de solution saturée
 20 de chlorure de sodium. Le résidu obtenu après évaporation à sec du solvant sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C est chromatographié sur une colonne (hauteur = 56 cm) (diamètre = 80 cm) de gel de silice (0,2-0,06 mm) en éluant par un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 800 cm³. Les fractions
 25 8 à 12 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 24 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 oxo-8 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue brune.

Rf = 0,47 (chromatoplaque de gel de silice, éluant acétate
 30 d'éthyle).

EXEMPLE 8

Une solution de 1,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn et de 0,12
 35 cm³ d'iodure de méthyle dans 16 cm³ de N,N-diméthylformamide est agitée

70 heures à 20°C, puis coulée sur 250 cm³ d'acétate d'éthyle. Le précipité est essoré et lavé 2 fois par 20 cm³ d'acétate d'éthyle et 3 fois par 20 cm³ d'éther éthylique, puis séché pour donner 1,4 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-2 acétamido]-7

5 [(méthyl-1 pyridinio-4)-2 thiazoly1-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)

1800, 1730, 1670, 1640, 1525, 1500, 1450, 1220, 1040, 760, 705.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

10 3,85 (S, =NOCH₃) ; 3,94 et 4,45 (2D, J = 15, -S-CH₂-) ; 4,38 (S, $\text{N}^+\text{-CH}_3$) ; 5,14 (D, J = 4,5, 1H, H en 6) ; 5,99 (DD, J = 7 et 4,5, 1H, H en 7) ; 6,83 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,96 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 7 à 7,5 (Mt, aromatiques) ; 8,15 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,33 (D, J = 6, 2H, H en 3 et H en 5 du pyridinio) ; 8,83 (S, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ; 9,05 (D, J = 6, 2H, 15 H en 2 et H en 6 du pyridinio) ; 9,3 (D, J = 7, 1H, -CO-NH-).

Une solution de 1,3 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-4)-2 thiazoly1-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 40 cm³ de dichlorométhane et de 10 cm³ de N,N-diméthylacétamide, refroidie à -5°C, est traitée par 0,17 cm³ de trichlorure de phosphore puis agitée à -5°C pendant 40 minutes et versée sur 200 cm³ d'acétate d'éthyle. Le précipité est essoré, lavé 3 fois par 10 cm³ d'acétate d'éthyle et 3 fois par 20 cm³ d'éther éthylique puis repris dans 10 cm³ de dichlorométhane et 2 cm³ de méthanol. La solution est filtrée sur un filtre 25 fritté garni de 5 cm³ de gel de silice (0,06-0,2 mm) puis concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 1,14 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazoly1-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-4)-2 thiazoly1-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn brut sous la forme d'un solide^{jaune}.

30 Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm, J en Hz)

3,87 (S, 3H, =N-OCH₃) ; 3,96 (D, J = 19, 1H du -S-CH₂-), de 4 à 4,20 (1'autre H du -S-CH₂-) ; 4,38 (S, 3H, $\text{N}^+\text{-CH}_3$) ; 5,32 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,92 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,78 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,92 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 6,95 à 7,45 (Mt, aromatiques) ; 35 8,15 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,30 (D, J = 6, 2H, H en 3 et H en 5 du pyridinio) ; 9,05 (D, J = 6, 2H, H en 2 et H en 6 du pyridinio) ; 9,25 (Mf, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ; 9,76 (D, J = 8, 1H, -CO-NH-).

Une solution de 6,2 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxy-imino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-4)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn dans un mélange de 25 cm³ d'anisole et de 30 cm³ d'acide formique est chauffée 5 30 minutes à 50°C puis concentrée à sec sous pression réduite (1 mm de mercure ; 0,13 kPa) à 40°C. Le résidu est repris par 100 cm³ d'éthanol que l'on évapore à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C, cette opération étant répétée encore 2 fois. Le résidu est concrété par 150 cm³ d'éthanol. Le solide est essoré, lavé 2 fois par 10 cm³ d'éthanol, 10 3 fois par 20 cm³ d'éther éthylique et séché. On obtient 3,72 g d'iodhydrate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn brut sous la forme d'un solide brun clair que l'on reprend par 400 cm³ d'eau distillée ; après filtration, la phase aqueuse est lavée 2 15 fois par 50 cm³ d'acétate d'éthyle et traitée par de la résine IR 45 basique jusqu'à atteindre un pH de 4,8. La résine est éliminée par filtration et la solution aqueuse est lyophilisée pour donner 1,22 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn sous 20 la forme d'un lyophilisat orangé.

Spectre infra-rouge (KBr; bandes caractéristiques en cm⁻¹)
3390, 1770, 1670, 1640, 1610, 1525, 1380, 1035.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
3,78 et 3,88 (2D, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 3,86 (S, 3H, =N-O-CH₃) ; 4,30
25 (S large, 3H, N^+-CH_3) ; 5,19 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,69 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,76 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,25 (S large, 2H, -NH₂) ; 8,23 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,41 (D, J = 5,5, 2H, H en 3 et H en 5 du pyridinio) ; 8,95 (D, J = 5,5, 2H, H en 2 et H en 6 du pyridinio) ; 9,65 (D, J = 8, 1H, -CO-NH-) ; 14 à 10 (Mf très étalé, 1H, -COOH).

30 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5[(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 15 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8
35 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 100 cm³ de dichlorométhane sec on ajoute 12,4 g d'acide méthoxyimino-2

(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique, isomère syn, 0,05 g de N,N-diméthyl-amino-4 pyridine puis, après refroidissement à + 5°C, une solution de 6,93 g de N,N' dicyclohexylcarbodiimide dans 120 cm³ de dichlorométhane (en 30 minutes). Le mélange réactionnel est ensuite agité 1 heure à + 5°C puis 4 5 heures à 25°C puis partiellement concentré, redilué par 500 cm³ d'acétate d'éthyle et filtré. Le filtrat est versé dans un mélange de 1 litre d'eau distillée, 1 litre d'acétate d'éthyle et 10 cm³ d'acide acétique. La phase organique est lavée par 200 cm³ de solution saturée de bicarbonate de sodium, 3 fois par 200 cm³ d'eau distillée puis 200 cm³ de solution saturée
 10 de chlorure de sodium et séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C pour donner 26,8 g de produit attendu brut sous la forme d'une meringue brune que l'on peut purifier de la façon suivante : on redissout 5 g dans 120 cm³ d'éthanol au reflux, ajoute 0,5 g de noir décolorant et 0,5 g de silice, agite, filtre et
 15 refroidit dans un bain d'eau glacée. Le précipité est essoré, lavé par 2 fois 10 cm³ d'éthanol puis 2 fois par 20 cm³ d'éther pour donner 2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 (thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-4)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une poudre ocre.

20 Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
 3390, 1805, 1690, 1605, 1515, 1500, 1450, 1220, 1050, 1040, 830, 760, 700.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
 3,8 à 3,90 (Mf, 1H du -S-CH₂-) ; 3,85 (S, =N-OCH₃) ; 4,41 (D, J = 18,5, 1H du -S-CH₂-) ; 5,1 (D, J = 4,5, H en 6) ; 5,95 (Mt, H en 7) ; 6,83 (S, 25 H en 5 du thiazole) ; 6,96 (S, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 7,60 à 7,7 (Mt, H en 3 et H en 5 de la pyridine) ; 7,96 (S, H en 4 du thiazole) ; 8,72 (Mt, H en 2 et H en 6 de la pyridine) ; 8,82 (Mf, -NH-C(C₆H₅)₃) ; 9,25 (D, J = 8, -CONH-).

EXEMPLE 9

On agite à 40°C pendant 2 heures une solution de 3,47 g de
 30 benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, 0,435 cm³ d'iodure de méthyle dans 20 cm³ de N,N-diméthylformamide. Le mélange est versé dans 200 cm³ d'oxyde d'éthyle puis agité vivement pendant 15 minutes. Le précipité
 35 obtenu est filtré, lavé par 2 fois 20 cm³ d'oxyde d'éthyle puis séché sous

pression réduite (0,1 mm de mercure ; 0,013 kPa). On obtient 3,9 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(méthyl-1 pyridinio-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn sous la forme d'une poudre
5 crème.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm^{-1})
1795, 1730, 1665, 1570, 1450, 1220, 1040, 755, 700, 675.

Spectre RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
3,80 et 4,25 (2D, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 3,85 (S, 3H, =N-OCH₃) ; 4,35 (S,
10 3H, $\begin{matrix} \diagup \\ \text{N-CH}_3 \\ \diagdown \end{matrix}$) ; 4,47 (S, 2H, -CH₂-) ; 5,09 (D, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,92
(DD, J = 7,5 et 4, 1H, H en 7) ; 6,82 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,91
(S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 7,15 à 7,45 (Mt, aromatiques) ; 7,62 (S, 1H,
H en 4 du thiazole) ; 8,12 (DD, J = 8 et 6, 1H, H en 5 de la pyridine) ;
8,48 (D, J = 8, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,8 (S, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ;
15 8,93 (D, J = 6, 1H, H en 6 de la pyridine) ; 9,03 (S, 1H, H en 2 de la
pyridine) ; 9,17 (D, J = 7,5, 1H, -CO-NH-).

A une solution refroidie à -2°C de 3,9 g d'iodure de benzhydryloxy-
carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8
oxyde-5 [(méthyl-1 pyridinio-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo
20 [4.2.0] octène-2, isomère syn^{et de} 1,39 cm^3 de N,N-diméthylacétamide dans 35 cm^3
de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte 0,612 cm^3 de trichlorure de
phosphore en 5 minutes. On agite le mélange à 0°C pendant 25 minutes puis le
mélange réactionnel est dilué par 200 cm^3 d'acétate d'éthyle. On agite pendant
15 minutes, filtre le précipité obtenu et lave par 4 fois 50 cm^3 d'acétate
25 d'éthyle puis par 2 fois 50 cm^3 d'oxyde d'éthyle. La poudre est séchée sous
pression réduite (0,1 mm de mercure, 0,013 kPa) et on obtient 3,8 g d'iodure
de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2
acétamido]-7 oxo-8 [(méthyl-1 pyridinio-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5
aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'un solide jaune.

30 Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm^{-1})
1785, 1730, 1680, 1510, 1450, 1220, 1040, 755, 700.

A une solution refroidie à + 4°C^{de 3,8 g} d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2
[méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 [(méthyl-1
pyridinio-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,
35 isomère syn dans 3,8 cm^3 d'anisole, on coule un mélange de 17 cm^3 d'acide
trifluoracétique et 1,7 cm^3 d'eau distillée. On coule alors 3,8 cm^3 d'eau

distillée au mélange agité maintenu à 4°C. On enlève le bain réfrigérant, et on agite pendant 30 minutes à 20°C. On ajoute alors 400 cm³ d'oxyde d'éthyle et on décante la phase liquide. Le résidu huileux est repris dans 200 cm³ d'acétone ; un solide précipite. On filtre et on lave le précipité 5 par 3 fois 20 cm³ d'acétone. On obtient 2,11 g d'iodure d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido-7] carboxy-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
10 3490, 3050, 1780, 1670, 1630, 1365, 1200, 1180, 1045, 985, 680, 600.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
3,88 (s, -S-CH₂-) ; 3,96 (s, =N-OCH₃) ; 4,40 (s, $\begin{matrix} \diagup \\ \text{N-CH}_3 \\ \diagdown \end{matrix}$) ; 4,65 (s, -CH₂-) ;
5,29 (d, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,87 (dd, J = 9 et 5, 1H, H en 7) ; 6,95 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,8 (s, 1H, H en 4 du thiazole) ; 6,90 à 7,70 (mf, 15 -NH₂) ; 8,16 (mt, H en 5 de la pyridine) ; 8,59 (d, J = 7,5, H en 4 de la pyridine) ; 9,01 (mf, 1H, H en 6 de la pyridine) ; 9,18 (s large, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 9,92 (d, J = 9, 1H, -CONH-).

On lave une solution de 1,35 g d'iodure d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, dans 20 60 cm³ d'eau distillée par 2 fois 10 cm³ d'acétate d'éthyle. On décante la phase aqueuse et on la concentre jusqu'à un volume résiduel de 50 cm³ sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa). On filtre et on ajoute 28 cm³ de résine Amberlite IR 45 basique à la solution. On suit l'évolution de 25 l'acidité du mélange au pH-mètre. On filtre la résine à pH 4,4 et on lyophilise le filtrat. On obtient 0,65 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'un lyophilisat jaune brun.

Spectre infra-rouge (KBr, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
30 3500, 3000, 1770, 1670, 1610, 1385, 1335, 1040, 680.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
3,63 et 3,75 (2d, J = 17,5, -S-CH₂-) ; 3,86 (s, =N-OCH₃) ; 4,38 (mf, 3H, $\begin{matrix} \diagup \\ \text{N-CH}_3 \\ \diagdown \end{matrix}$) ; 4,55 (mf, 2H, -CH₂-) ; 5,11 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,63 (dd, 35 J = 8 et 4, 1H, H en 7) ; 6,75 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,25 (s large,

-NH₂) ; 7,74 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,1 (Mf, 1H, H en 5 de la pyridine) ; 8,55 (Mf, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,95 (Mf, 1H, H en 6 de la pyridine) ; 9,14 (Mf, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 9,59 (D, J = 8, 1H, -CONH-).

5 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn peut être préparé de la manière suivante :

A une solution refroidie à 3°C de 8,30 g de benzhydryloxy-carbonyl-2
 10 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn dans 85 cm³ de dichlorométhane, on ajoute goutte à goutte pendant 15 minutes une solution de 1,46 g d'acide m-chloroperbenzoïque dans 30 cm³ de dichlorométhane. Le mélange est agité à 3°C pendant 4 heures et 30 minutes, puis
 15 dilué par 100 cm³ de dichlorométhane. La phase organique est lavée successivement par 150 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, par 100 cm³ d'eau distillée puis 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est alors séchée sur sulfate de sodium anhydre ; le mélange est filtré et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (30 mm
 20 de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne (hauteur = 30 cm, diamètre = 2,5 cm) de gel de silice (0,05-0,2 mm) en éluant par 1,2 litre d'acétate d'éthyle puis par 0,8 litre d'un mélange acétate d'éthyle-méthanol (95/5) en volumes et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 19 à 33 contenant le produit pur sont
 25 réunies et concentrées sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn sous la forme d'une meringue jaune.

30 Spectre infra-rouge (CHCl₃, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
 3400, 1805, 1730, 1685, 1515, 1450, 1375, 1050.

Spectre RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 3,27 et 3,85 (2D, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 4 à 4,2 (Mt, 5H, =N-O-CH₃ et
 -CH₂-) ; 4,57 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 6,18 (DD, J = 10 et 5, 1H, H en 7) ;
 35 6,71 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,88 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 7,15 (Mf,

-NH-C(C₆H₅)₃) ; 7,25 (Mt, H en 5 de la pyridine) ; 7,05 à 7,35 (Mt, aromatiques) ; 7,4 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 7,52 (DDD, J = 7,5-2 et 1,5, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 7,62 (D, J = 10, -CONH) ; 8,48 (S large, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 8,50 (DD, J = 5 et 1,5, 1H, H en 6 de la pyridine).

5 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn peut être préparé de la manière suivante :

A une solution refroidie à + 5°C de 5,4 g d' amino-7 benzhydryloxy-
 10 carbonyl-2 oxo-8 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 dans 100 cm³ de N,N'-diméthylformamide, on ajoute 5,32 g d'acide methoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique, isomère syn, 1,62 g d'hydroxy-3 benzotriazole et 2,47 g de N,N-dicyclohexylcarbodiimide. On agite pendant 1 heure à 5°C, puis on laisse la température remonter et
 15 on agite 4 heures à 23°C. On ajoute 0,5 cm³ d'acide acétique, agite pendant 5 minutes et on filtre la suspension. Le filtrat est versé dans 500cm³ d'un mélange eau-acétate d'éthyle 50-50 (en volumes). La phase organique est décantée, puis lavée successivement par 100 cm³ d'une solution 0,1 N d'acide chlorhydrique, 100 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de
 20 sodium, 100 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de sodium anhydre, filtrée et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (20 mm de mercure; 2,7 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur gel de silice (0,05-0,2 mm) (hauteur de silice : 77 cm diamètre de la colonne :
 25 3,5 cm) en éluant par 1 litre de mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 20-80 (en volumes) puis 3,8 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 10-90(en volumes) et en recueillant des fractions de 60 cm³. Les fractions 39 à 80 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (20 mm de mercure ; 2,7 kPa). On obtient 5,43 g de benzhydryloxy-carbonyl-2
 30 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'une meringue jaune.

Spectre infra-rouge (CHBr₃, bandes caractéristiques en cm⁻¹)
 3390, 1785, 1725, 1680, 1510, 1445, 1220, 1040, 750.

35 Spectre RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
 3,45 et 3,65 (2D, J ≈ 18, 2H, -S-CH₂-) ; 4,05 (AB limite, 2H, -CH₂-) ;
 4,11 (S, 3H, =N-O-CH₃) ; 5,11 (D, J ≈ 5, 1H, H en 6) ; 6 (DD, J ≈ 9 et 5,

1H, H en 7) ; 6,72 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,90 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7 à 7,35 (Mt, aromatiques, H en 5 de la pyridine, $-\text{CONH}$, $-\text{NH}-$) ; 7,38 (s, 1H, H en 4 du thiazole) ; 7,52 (D large, $J \approx 8$, H en 4 de la pyridine) ; 8,50 (Mt, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 8,51 (DD, $J \approx 5$ et 1, 1H, H en 6 de la 5 pyridine).

L' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution de 10 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonyl-10 amino-7 oxo-8 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 100 cm³ d'acétonitrile, on ajoute 10 cm³ d'une solution d'acide méthanesulfonique. On agite le mélange pendant 5 minutes et on le verse dans 500 cm³ d'un mélange 50/50 (en volumes) d'une solution saturée de bicarbonate de sodium et d'acétate d'éthyle. La phase organique 15 est décantée, puis lavée successivement par 200 cm³ d'eau distillée, puis 200 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 6,36 g d' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 20 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue marron.

Spectre infra-rouge (CHBr_3), bandes caractéristiques (cm⁻¹) 3400, 3340, 1780, 1725, 1620, 1495, 1480, 1450, 1425, 1220, 760.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm, J en Hz) 3,72 et 3,83 (2d, $J = 18$, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,13 et 4,23 (2d, $J = 16$, 2H, 25 $-\text{CH}_2-$) ; 4,89 (d, $J = 5$, 1H, H en 7) ; 5,08 (d, $J = 5$, 1H, H en 6) ; 6,8 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7,05 à 7,4 (mt, aromatiques, $-\text{NH}_2$ et H en 5 de la pyridine) ; 7,53 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,64 (ddd, $J = 8 - 2,5$ et 1, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,47 (dd, $J = 5$ et 1, 1H, H en 6 de la pyridine) ; 8,49 (d, $J = 2$, 1H, H en 2 de la pyridine).

30 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonyl-amino-7 oxo-8 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

On ajoute une solution de 88,1 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 (bromo-1 oxo-2 éthyl)-3 t.butoxy-carbonyl-amino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 35 bicyclo[4.2.0] octène-2 (mélange des bromaldéhydes épimères) dans 150 cm³

de tétrahydrofurane anhydre à une solution de 25 g de pyridyl-3 thioformamide dans 200 cm³ de N,N'-diméthylacétamide. On agite le mélange pendant 6 heures à 20°C, puis on le coule dans 2 litres d'un mélange eau-acétate d'éthyle 50/50 (en volumes). La phase organique est décantée puis lavée successivement par 500 cm³ d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 250 cm³ d'eau et 250 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa). Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne (hauteur : 60 cm, diamètre : 6 cm) de gel de silice (0,05-0,2 mm) en éluant par 7 litres d'acétate d'éthyle et en recueillant des fractions de 120 cm³. Le contenu des fractions 18 à 56 est concentré à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C et on obtient 26,74 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 oxo-8 [(pyridyl-3 méthyl)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2 sous la forme d'une meringue crème.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3420, 1785, 1720, 1500, 1455, 1425, 1390, 1240, 760.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
1,47 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 3,48 et 3,67 (2D, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 4,1 (AB limite, J = 16, 2H, -CH₂-) ; 5,04 (d, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,41 (d, J = 9, 1H, -C-NH-) ; 5,71 (dd, J = 5 et 9, 1H, H en 7) ; 6,9 (s, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 7,05 à 7,4 (mt, aromatiques et H en 5 de la pyridine) ; 7,39 (s, 1H, H du thiazole) ; 7,53 (ddd, J = 8 - 2,5 et 1, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,50 (d, J = 2,5, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 8,53 (dd, J = 5 et 1, 1H, H en 6 de la pyridine).

Le pyridyl-3 thioacétamide peut être préparé de la manière suivante :

Dans une solution de 50 g de pyridyl-3 acétonitrile, 54 cm³ de triéthylamine dans 500 cm³ d'éthanol absolu, on fait barboter un courant d'acide sulfhydrique pendant 6 heures. On laisse reposer pendant 48 heures puis on fait passer un courant d'azote. Le mélange est concentré à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) et l'huile résiduelle est reprise dans 150 cm³ d'éthanol. On chauffe au reflux, filtre et la cristallisation se développe en refroidissant. Les cristaux sont filtrés, lavés par 10 cm³ d'éthanol puis séchés sous pression réduite (0,1 mm de mercure ; 0,013 kPa). On obtient 52 g de pyridyl-3 thioacétamide sous la forme d'une poudre cristalline blanche.

P.F. inst. 135-136°C Kofler

Spectre de RMN du proton (60 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 3,9 (s, 2H, -CH₂-) ; 7,38 (q, J = 8 et 5, 1H, H en 5) ; 7,75 (dd, J = 8 et 2, 1H, H en 4) ; 8,50 (dd, J = 5 et 2, 1H, H en 6) ; 8,60 (d, J = 2, 1H, H en 2) ; 9,50 (s large, 2H, -NH₂).

EXEMPLE 10

On agite pendant 24 heures à 23°C une solution de 13,06 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-5)]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, et de 7,2,11 g d'iodure de méthyle dans 135 cm³ de N,N-diméthylformamide. Le mélange réactionnel est dilué par 270 cm³ d'oxyde d'isopropyle et 540 cm³ d'éther éthylique. La liqueur surnageante est décantée et le résidu huileux est repris dans 500 cm³ d'éther éthylique. Le produit précipite. Le précipité est filtré et séché sous pression réduite (0,1 mm^{de mercure} ; 0,013 kPa) à 20°C. On obtient 11,55 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr) ; bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3120, 2500, 1785, 1730, 1665, 1600, 1530, 1505, 1450, 1035, 755, 700, 670.

Spectre RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
 3,85 (AB limite, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 3,87 (s, 3H, =N-OCH₃) ; 4,42 (s,

3H, $\begin{matrix} \diagup \\ \text{N-CH}_3 \\ \diagdown \end{matrix}$; 5,28 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,84 (DD, J = 9 et 5, 1H, H en 7) ; 6,76 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,92 (S, 1H, -COOCH(C₆H₅)₂) ; 7 à 7,5 (Mt, aromatiques et H en 4 du thiazole) ; 8,06 (DD, J = 9 et 6, 1H, H en 5 de la pyridine) ; 8,43 (D large, J = 9, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,62 (D, J = 6, 1H, H en 6 de la pyridine) ; 8,85 (S, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ; 9,2 (S large, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 9,67 (D, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 11,30 (S, 1H, -NH-).

A une solution refroidie à 5°C de 0,78 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn dans 0,7 cm³ d'anisole, on ajoute 4,6 cm³ d'acide trifluoracétique et 0,46 cm³ d'eau distillée. Le mélange est agité à 5°C pendant 5 minutes, puis à 23°C pendant 1 heure 15 minutes. La solution est diluée successivement par 3 cm³ d'acétone puis par 20 cm³ d'éther. Le mélange hétérogène est agité pendant 15 minutes puis filtré et le précipité recueilli séché sous pression réduite (0,1 mm de mercure, 0,013 kPa). On obtient 0,51 g de

15 /ditrifluoracétate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'une poudre ocre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr) ; bandes caractéristiques (cm⁻¹)

3400, 2200, 1775, 1675, 1530, 1510, 1200, 1140, 1050, 800, 725, 670.

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

3,83 et 3,93 (2D, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 3,92 (S, 3H, =NOCH₃) ; 4,38 (S, 3H, $\begin{matrix} \diagup \\ \text{N-CH}_3 \\ \diagdown \end{matrix}$) ; 5,27 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,87 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,83 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,52 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,02 (DD, J = 8,5 et 5, 1H, H en 5 de la pyridine) ; 8,47 (D, J = 8,5, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,57 (D, J = 5, 1H, H en 6 de la pyridine) ; 8,5 à 5 (Mf très étalé, -NH₂ et -COOH) ; 9,39 (S, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 9,76 (D, J = 8, 1H, -CO-NH-) ; 11,6 (Mf, 1H, -NH-).

A une suspension de 0,35 g de ditrifluoracétate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, dans 7 cm³ d'eau distillée, on ajoute 0,9 cm³ de résine Amberlite LA-2 en solution dans 2,6 cm³ de méthylisobutylcétone. On suit l'évolution de l'acidité du mélange au pH-mètre. A la neutralité (pH = 6,8), on filtre la suspension et on lave le précipité obtenu successivement par 2 fois 2 cm³ de

35 méthylisobutylcétone, 2 fois 2 cm³ d'eau distillée, 3 fois 2 cm³ d'éthanol, 3 fois 2 cm³ d'acétone et 3 fois 10 cm³ d'éther éthylique. Le solide est séché sous pression réduite (0,1 mm de mercure ; 0,013 kPa) et on obtient

0,2 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinico-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)

5 3500, 2000, 1760, 1670, 1530, 1030, 670.

Spectre RMN du proton (250 MHz, DMSO + 1 goutte de CF₃COOD, δ en ppm, J en Hz)

3,83 et 3,93 (2D, J = 18, 2H, -S-CH₂-) ; 3,94 (S, 3H, =N-OCH₃) ; 4,37 (S, 3H, N-CH₃) ; 5,27 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,87 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,91 (S, 1H, H en 5 du thiazole) ; 7,53 (S, 1H, H en 4 du thiazole) ; 8,02 (DD, J = 6 et 8, 1H, H en 5 de la pyridine) ; 8,47 (D large, J = 8, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,57 (D, J = 6, 1H, H en 6 de la pyridine) ; 9,38 (S large, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 9,82 (D, J = 8, 1H, -CO-NH-).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn peut être préparé de la manière suivante :

A une solution refroidie à 5°C de 10,83 g d'amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, 10,65 g d'acide méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique, isomère syn, dans 200 cm³ de N,N'-diméthylformamide sec, on ajoute 3,24 g d'hydroxy-1 benzothiazole et 4,95 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange est agité 30 minutes à + 5°C puis 4 heures à 20°C. On ajoute 1 cm³ d'acide acétique au mélange réactionnel, puis on filtre le précipité. Le filtrat est dilué par 900 cm³ d'acétate d'éthyle, et la phase organique est lavée successivement par 2 fois 500 cm³ d'eau distillée, 500 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique décimolaire, 500 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 500 cm³ d'eau distillée et 500 cm³ d'une solution demi-saturée de chlorure de sodium. Après séchage de la phase organique sur sulfate de magnésium, filtration et concentration sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa), on obtient une meringue jaune qui est purifiée par chromatographie sur colonne (hauteur : 61 cm ; diamètre : 4,8 cm) de gel de silice (0,06-0,20 mm) en éluant par 2 litres d'un mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 25/75 (en volumes) et 500 cm³ d'acétate d'éthyle en recueillant des fractions de 250 cm³. On réunit les fractions 5 à 14 que l'on concentre à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. On obtient 14,6 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7

[(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn sous la forme d'une meringue jaune vif.

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

3380, 3180, 1785, 1730, 1680, 1530, 1490, 1040, 755, 700.

5 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
 3,84 (AB limite, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 3,85 (s, 3H, $=\text{N}-\text{OCH}_3$) ; 5,26 (D, J = 5, 1H, H en 6) ; 5,81 (DD, J = 8 et 5, 1H, H en 7) ; 6,76 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,89 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7 à 7,50 (Mt, aromatiques, H en 4 du thiazole et H en 5 de la pyridine) ; 8,07 (DDD, J = 8, 2 et 1,5, 10 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,19 (DD, J = 6 et 1,5, 1H, H en 6 de la pyridine) ; 8,70 (D, J = 2, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 8,85 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 9,68 (D, J = 8, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 10,46 (s large, 1H, $-\text{NH}-$).

L' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être 15 préparé de la manière suivante :

A une solution de 37,22 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 372 cm^3 d'acétonitrile on ajoute en 5 minutes 37,7 cm^3 d'acide méthanesulfonique. Le mélange est agité pendant 5 minutes 20 puis on ajoute la solution réactionnelle dans un mélange de 870 cm^3 d'une solution saturée de bicarbonate de sodium, 1740 cm^3 d'eau distillée et 580 cm^3 de chlorure de méthylène. On agite pendant 10 minutes et on filtre le précipité que l'on lave par 4 fois 100 cm^3 d'eau distillée. Le produit est séché et on obtient 27,66 g d' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 25 sous la forme d'une poudre cristalline jaune pâle.

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

3380, 3150, 2000, 1780, 1730, 1670, 1590, 1550, 1530, 1490, 1225, 800, 760, 750, 700.

30 Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 2,4 (mf, 2H, $-\text{NH}_2$) ; 3,78 (AB limite, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,88 (d large, J = 5, 1H, H en 7) ; 5,1 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 6,85 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7 à 7,35 (mt, 11H, aromatiques et -H du thiazolè) ; 7,34 (mt, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 8,06 (ddd, J = 8 - 2,5 et 1, 1H, -H en 30 4 de la pyridine) ; 8,17 (dd, J = 5 et 1, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,68 (d, J = 2,5, 1H, -H en 2 de la pyridine) ; 10,38 (mf, 1H, $-\text{NH}-$).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

A une solution refroidie à -75°C de 107,1 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (diméthylamino-2 vinyl)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, forme E, dans 600 cm^3 de tétrahydrofurane sec, on ajoute goutte à goutte une solution de 35,96 g de brome dans 40 cm^3 de dichlorométhane sec. Le mélange est agité à cette température pendant 10 minutes, puis on ajoute 30,64 g de pyridyl-3 thiourée en solution dans 400 cm^3 d'un mélange eau-tétrahydrofurane (50/50 en volumes). On enlève le bain réfrigérant et on agite à 20°C pendant 17 heures. La solution brune est diluée par 1,5 litre d'acétate d'éthyle puis lavée successivement par 1 litre d'eau distillée, 1 litre d'une solution de bicarbonate de sodium demi-saturée, 1 litre d'eau distillée et 500 cm^3 d'une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium anhydre. Après évaporation du solvant sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C , le résidu est chromatographié sur colonne (hauteur : 46 cm, diamètre : 8,1 cm) de gel de silice (0,06-0,20 mm) en éluant successivement par 5 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes), 5 litres d'un mélange cyclohexane acétate d'éthyle (25/75 en volumes) et 7 litres d'acétate d'éthyle, en recueillant des fractions de 1 litre. Les fractions 8 à 17 contenant le produit pur sont rassemblées et concentrées jusqu'à un volume résiduel de 250 cm^3 . On obtient une suspension jaune conservée à 5°C pendant 12 heures. Le solide est filtré, lavé par 3 fois 100 cm^3 d'éther éthylique et séché sous pression réduite (1 mm de mercure ; 0,13 kPa). On obtient ainsi 14,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
 30 3330, 3100, 2500, 1790, 1720, 1590, 1530, 1500, 1370, 1160, 760, 745, 705.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 1,45 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,76 et 3,88 (2d, J = 18, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 5,18 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,59 (dd, J = 9 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,88 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 7 à 7,4 (mt, 11H, aromatiques et -H du thiazole) ; 7,34 (mt, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 8,07 (ddd, J = 8 - 2,5 et 1, 1H, -H en 4 de la pyridine) ; 8,11 (d, J = 9, 1H, $-\text{CONH}-$) ; 8,19 (dd, J = 5 et 1, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,69 (d, J = 2, 1H, -H en 2 de la pyridine) ; 10,45 (s, 1H, =N-H).

EXEMPLE 11

Une solution de 1,67 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [(t.butoxy-carbonyl-2 propyl-2)oxyimino]-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, et de 0,10 cm³ d'iodure de méthyle dans 15 cm³ de N,N-diméthylformamide est agitée pendant 24 heures. On dilue le mélange en ajoutant 30 cm³ d'oxyde d'isopropyle. Les liqueurs surnageantes sont décantées, et le résidu est agité avec 50 cm³ d'oxyde d'éthyle. Le précipité est filtré et séché sous pression réduite (0,1 mm de mercure, 0,013 kPa) à 20°C. On obtient 1,53 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [(t.butoxy-carbonyl-2 propyl-2) oxyimino]-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 3380, 3100, 2500, 1806, 1730, 1675, 1600, 1505, 1450, 1370, 1145, 755, 700, 675.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
 1,36 (S, 9H, -C(CH₃)₃) ; 1,44 et 1,45 (2S, 6H, =C(CH₃)₂) ; 3,83 et 4,37 (2D, J = 18,5, 2H, -SCH₂-) ; 4,39 (S, 3H, >N-CH₃) ; 5,12 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 6,08 (DD, J = 9 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,80 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,95 (S, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 7 à 7,4 (Mt, aromatiques et -H en 4 du thiazole) ; 8,05 (DD, J = 8 et 6, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 8,35 (D, J = 9, 1H, -CO-NH-) ; 8,41 (D large, J = 8, 1H, -H en 4 de la pyridine) ; 8,6 (D, J = 6, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,78 (S, 1H, -NHC(C₆H₅)₃) ; 9,19 (S large, 1H, -H en 2 de la pyridine) ; 11,33 (Mf, 1H, >NH).

A une solution refroidie à 5°C de 1,25 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [(t.butoxy-carbonyl-2 propyl-2)oxyimino]-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn dans 1 cm³ d'anisole, on ajoute 6,5 cm³ d'acide trifluoracétique et 0,65 cm³ d'eau distillée. On agite à cette température pendant 10 minutes puis 1 heure 15 minutes à 22°C. Le mélange réactionnel est ensuite dilué dans 4,3 cm³ d'acétone puis 40 cm³ d'oxyde d'éthyle. On agite pendant 5 minutes, filtre et lave le précipité par 5 fois 10 cm³ d'oxyde d'éthyle. On obtient 0,78 g de ditrifluoracétate d' { [(amino-2 thiazolyl-4)-2 [(carboxy-2 propyl-2) oxyimino]-2 acétamido}-7 carboxy-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2,

isomère syn, sous la forme d'une poudre brun verdâtre.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
3700, 2200, 1790, 1675, 1635, 1525, 1510, 1200, 1145, 800, 720, 670.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
5 1,51 et 1,52 (2S, 6H, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,8 et 4,41 (2D, J = 18,5, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ;
4,36 (S, 3H, N^+-CH_3) ; 5,11 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 6,08 (DD, J = 8 et 5,
1H, -H en 7) ; 6,86 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 7,10 à 7,8 (Mf, 3H,
10 $-\text{NH}_3^+$) ; 7,54 (S, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,01 (DD, J = 8,5 et 5, 1H,
-H en 5 de la pyridine) ; 8,44 (D large, J = 8,5, 1H, -H en 4 de la pyri-
dine) ; 8,56 (D, J = 5, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,63 (D, J = 8, 1H,
-CONH-) ; 9,35 (S large, 1H, -H en 2 de la pyridine) ; 11,6 (Mf, 1H, $\text{N}-\text{H}$) ;
14 à 11 (Mf étalé, -COOH).

A une suspension de 0,71 g de ditrifluoracétate d'[(amino-2
thiazolyl-4)-2 [(carboxy-2 propyl-2)oxyimino]-2 acétamido]-7 carboxy-2
15 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1
bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn dans 21,3 cm^3 d'eau distillée, on
ajoute une solution de 1,75 cm^3 de résine Amberlite LA-2 dans 5,35 cm^3 de
méthylisobutylcétone. Le mélange est agité jusqu'à pH 6,2 puis la phase
liquide est filtrée et le filtrat est lyophilisé. Le lyophilisat est agité
20 pendant 2 heures dans 25 cm^3 d'éther anhydre, filtré et lavé par 2 fois
10 cm^3 d'éther, séché sous pression réduite (0,1 mm de mercure, 0,013 kPa)
pour donner 0,12 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 [(carboxy-2 propyl-2)
oxyimino]-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2
thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère
25 syn, sous la forme d'une poudre jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm^{-1})
1780, 1670, 1610, 1530, 1395, 1040, 675.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)
vers 1,51 ppm (Mf, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,78 et 4,25 (2D, J = 18,5 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ;
30 4,31 (S, 3H, N^+-CH_3) ; 5,05 (D, J = 4, 1H, -H en 6) ; 5,9 (Mf, 1H, -H en 7) ;
6,81 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 7,23 (Mf, 2H, $-\text{NH}_2$) ; 7,49 (S, 1H, -H en
4 du thiazole) ; 7,87 (Mf, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 8,42 (Mf, 1H, -H
en 6 de la pyridine) ; 9,05 (Mf, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 5,20 (Mf, 1H,
-H en 2 de la pyridine).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino]-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn peut être préparé de la manière suivante :

5 A une solution refroidie à 0°C de 13,46 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino]-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}-7 oxo-8 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn dans 123 cm³ de dichlorométhane, on coule pendant 30 minutes une solution de 2,59 g d'acide m-chloroperbenzoïque dans 10 52 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 15 minutes à 0°C puis on dilue la solution réactionnelle par 200 cm³ de chlorure de méthylène. Le mélange est lavé successivement par 200 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, puis deux fois 200 cm³ d'eau distillée. La phase 15 organique est alors séchée sur sulfate de magnésium anhydre, filtrée puis concentrée sous pression réduite (100 mm de mercure, 13,3 kPa) à 30°C. Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne (hauteur = 29 cm, diamètre = 5,8 cm) de gel de silice (0,04-0,06 mm) en éluant sous une pression de 0,4 bar par 2 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 20 11 à 15 sont réunies et concentrées à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 0,70 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 {[(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino]-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido}-7 oxo-8 oxyde-5 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'une meringue 25 jaune.

Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
3390, 1800, 1725, 1680, 1530, 1495, 1450, 1370, 1050, 700.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, CDCl₃, δ en ppm, J en Hz)
1,41 (s, 9H, -C(CH₃)₃) ; 1,56 et 1,58 (2s, 6H, =C(CH₃)₂) ; 3,25 et 3,84
30 (2d, J = 18,5, 2H, -S-CH₂-) ; 4,56 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 6,19 (dd, J = 9,5 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,72 (s, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,92 (s, 1H, -COO-CH(C₆H₅)₂) ; 7,01 (s, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 7,11 (dd, J = 5 et 7,5, -H en 5 de la pyridine) ; 7,05 à 7,45 (mt, aromatiques) ; 7,9 (ddd, J = 7,5, 2 et 1,5, 1H, -H en 4 de la pyridine) ; 8,0 (d, J = 9,5, 1H, 35 -CONH-) ; 8,21 (dd, J = 5 et 1,5, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,6 (d, J = 2, 1H, -H en 2 de la pyridine) ; 8,73 (mf, 1H, -NHC(C₆H₅)₃).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 { [t.butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxyimino]-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido }-7 oxo-8 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, peut être préparé de la manière suivante :

- 5 A une solution refroidie à + 5°C de 10,83 g d' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 et de 13,72 g d'acide (tritylamino-7 thiazolyl-4)-2 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxiimino]-2 acétique, isomère syn, dans 200 cm³ de N,N-diméthylformamide anhydre, on ajoute 3,24 g d'hydroxy-1 benzo-
- 10 triazole et 4,95 g de N,N'-dicyclohexylcarbodiimide. Le mélange est agité pendant 30 minutes à 5°C et 3 heures 30 minutes à 22°C. On ajoute 1 cm³ d'acide acétique, puis filtre le mélange, lave le précipité par 20 cm³ de diméthylformamide et dilue le filtrat par 900 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par 2 fois 500 cm³ d'eau distillée, 500 cm³
- 15 d'une solution aqueuse 0,1 N d'acide chlorhydrique, 500 cm³ d'une solution demi-saturée de bicarbonate de sodium, 2 fois 500 cm³ d'eau distillée et 500 cm³ d'une solution saturée de chlorure de sodium. Elle est séchée sur sulfate de magnésium anhydre ; le mélange est filtré et le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (30 mm de mercure; 4 kPa) à 30°C.
- 20 Le résidu est purifié par chromatographie sur une colonne (hauteur = 63 cm, diamètre = 4,8 cm) de gel de silice (0,06-0,20 mm) en éluant sous une pression de 0,4 bar par 4 litres d'un mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (50/50 en volumes) et en recueillant des fractions de 250 cm³. Les fractions 8 à 14 contenant le produit pur sont réunies et concentrées sous pression
- 25 réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 4,65 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 { [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino]-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido }-7 oxo-8 [(pyridyl-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'une meringue jaune.
- 30 Spectre infra-rouge (CHBr₃), bandes caractéristiques (cm⁻¹) 3400, 1790, 1725, 1680, 1525, 1495, 1450, 1370, 750, 740.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO, δ en ppm, J en Hz)

1,37 (S, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,43 (S, 6H, $>\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,77 et 3,89 (2D, J = 17,5, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 5,28 (D, J = 5, 1H, $-\text{H}$ en 6) ; 5,83 (DD, J = 8 et 5, 1H, $-\text{H}$ en 7) ; 6,72 (S, 1H, $-\text{H}$ en 5 du thiazole) ; 6,89 (S, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}$ (C₆H₅)₂) ; 7 à 7,4 (Mt, aromatiques, $-\text{H}$ en 4 du thiazole et $-\text{H}$ en 5 de la pyridine) ; 8,07 (D large, J = 7,5, 1H, $-\text{H}$ en 4 de la pyridine) ; 8,19 (D large, J = 5, 1H, $-\text{H}$ en 6 de la pyridine) ; 8,68 (D, J = 2, 1H, $-\text{H}$ en 2 de la pyridine) ; 8,83 (S, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 9,48 (D, J = 8, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 10,44 (S, 1H, $>\text{N}-\text{H}$).

10 EXEMPLE 12

L'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn obtenu comme à l'exemple 11 peut être traité de la
15 manière suivante :

A une solution refroidie à 0°C de 3,76 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn dans 30 cm³
20 de chlorure de méthylène, on ajoute 2,4 cm³ de N,N-diméthylacétamide, puis 1,06 cm³ de trichlorure de phosphore. On agite pendant 45 minutes à 0°C puis on dilue la masse réactionnelle dans 120 cm³ d'acétate d'éthyle. Un produit précipite, on filtre le précipité et on le lave par 3 fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle, et 2 fois 25 cm³ d'éther éthylique. Le produit est dissout dans
25 100 cm³ de chlorure de méthylène, puis traité au noir 3S. Le filtrat est concentré à sec sous pression réduite (100 mm de mercure; 13,3 kPa) et le résidu est repris par 50 cm³ d'éther éthylique. Le mélange hétérogène est filtré et le solide lavé par 3 fois 15 cm³ d'éther éthylique. Il est séché sous pression réduite (0,1 mm de mercure ; 0,013 kPa) et on obtient 2,95 g
30 d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)

2980, 2940, 1790, 1728, 1698, 1595, 1575, 1530, 1510, 1450, 1375, 1225,
35 1142, 1003, 760, 705.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)

1,38 (s, 9H, $-\text{COO}-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 1,42 (s, 6H, $=\text{C}(\text{CH}_3)_2$) ; 3,79 et 3,94 (2D, J = 17,5, 2H, $-\text{S}-\text{CH}_2-$) ; 4,38 (s, 3H, N^+-CH_3) ; 5,27 (D, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,85 (DD, J = 8 et 5, 1H, -H en 7) ; 6,72 (s, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,90 (s, 1H, $-\text{COO}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)_2$) ; 6,95 à 7,4 (Mt, aromatiques + H en 4 du thiazole) ; 8,05 (DD, J = 8 et 5,5, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 8,39 (D, J = 8, 1H, -H en 4 de la pyridine) ; 8,59 (D, J = 5,5, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 8,83 (s, 1H, $-\text{NH}-\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ; 9,16 (s large, 1H, -H en 2 de la pyridine) ; 9,48 (D, J = 8, 1H, $-\text{CO}-\text{NH}-$) ; 11,29 (Mf, 1H, $-\text{NH}-$).

10 On chauffe à 50°C pendant 30 minutes une solution de 2,85 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2)oxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7[(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn dans 42,8 cm³ d'acide formique et 4,3 cm³ d'anisole. Le mélange est alors dilué par 15 14,3 cm³ d'eau distillée et agité à 50°C pendant 15 minutes. La solution réactionnelle est concentrée à sec sous pression réduite (0,1 mm de mercure ; 0,013 kPa) à 40°C. Le résidu est repris dans 100 cm³ d'éthanol que l'on évapore sous pression réduite (0,1 mm de mercure ; 0,013 kPa) jusqu'à un volume résiduel d'environ 40 cm³. On répète l'opération et on filtre le produit que l'on 20 lave par 2 fois 25 cm³ d'éthanol, 2 fois 25 cm³ d'acétate d'éthyle et 2 fois 25 cm³ d'éther éthylique. Le produit (0,95 g) est séché sous pression réduite (0,1 mm de mercure ; 0,013 kPa). On en prélève 0,58 g que l'on dissout dans 0,75 cm³ d'anisole. On obtient une solution marron que l'on refroidit vers 5°C. On ajoute une solution froide de 4,90 cm³ d'acide 25 trifluoracétique et 0,49 cm³ d'eau distillée. Le mélange est agité 15 minutes à 5 °C puis 1 heure 15 minutes à 25°C. Le mélange réactionnel est dilué par 3,2 cm³ d'acétone, puis on coule 13 cm³ d'éther éthylique. Le mélange est agité pendant 10 minutes, filtré et le précipité est lavé par 2 fois 10 cm³ d'éther éthylique et séché sous pression réduite (0,1 mm de 30 mercure, 0,013 kPa). On obtient 0,60 g de ditrifluoracétate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 [(carboxy-2 propyl-2)oxyimino]-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'une poudre marron clair.

A 0,62 g/d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 [(carboxy-2 propyl-2)

oxyimino]-2 acétamido]-7 carboxy-2 [(méthyl-1pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3
 5 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn dans 62 cm³ d'eau
 distillée, on ajoute 12 cm³ de résine Amberlite IR 45 (OH). On agite le
 mélange pendant 40 minutes, on filtre la résine et on extrait le filtrat
 par 25 cm³ d'acétate d'éthyle. La phase aqueuse est concentrée à l'évapo-
 rateur rotatif sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) jusqu'à
 un volume résiduel de 50 cm³. Elle est alors lyophilisée pour donner 0,15 g
 d'un lyophilisat jaune pâle d'((amino-2 thiazolyl-4)-2 [(carboxy-2 propyl-2)
 oxyimino]-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thia
 10 zolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)

3420, 3100, 2985, 1765, 1670, 1600, 1575, 1525, 1470, 1390, 1360, 1335,
 1290, 1220, 1150, 1075, 1030, 980, 910, 830, 810, 765, 670, 610, 570, 530,
 430, 375.

15 Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 1,47 et 1,50 (2S, 6H, =C(CH₃)₂) ; 3,75 et 3,90 (2D, J = 17,5, 2H, -S-CH₂-) ;
 4,30 (S large, 3H, $\begin{matrix} \text{NCH}_3 \\ // \\ + \end{matrix}$) ; 5,23 (D, J = 4, 1H, -H en 6) ; 5,78 (DD, J = 4
 et 8, 1H, -H en 7) ; 6,76 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 7,26 (S large, 2H,
 -NH₂) ; 7,50 (S, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 7,83 (Mf, 1H, H en 5 de la
 20 pyridine) ; 8,35 (D, 1H, H en 6 de la pyridine) ; 9,02 (D, 1H, H en 4 de la
 pyridine) ; 9,17 (S large, 1H, -H en 2 de la pyridine).

EXEMPLE 13

On traite 3,03 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2
 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (nicotinoylamino-2
 25 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn par 0,25 cm³
 d'iodure de méthyle dans 10 cm³ de diméthylformamide selon le mode opératoire
 décrit dans l'exemple 8 pour obtenir 3 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2
 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyri-
 dinio-3 carbonylamino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo
 30 [4.2.0] octène-2 isomère syn sous la forme d'un solide crème.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)

1800, 1730, 1670, 1510, 1450, 1035, 755, 700, 670.

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

3,80 et 4,25 (2d, J = 18,5, 2H, $-\text{SOCH}_2-$) ; 3,86 (s, 3H, $=\text{NOCH}_3$) ; 4,47 (s, 3H, $\text{>N}^+-\text{CH}_3$) ; 5,08 (d, J = 3,5, 1H, -H en 6) ; 5,91 (dd, J = 3,5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,79 (s, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,89 (s, 1H, $-\text{COOCHAr}_2$) ;
 5 7,05 à 7,45 (Mf, 25H, aromatiques) ; 7,49 (s, 1H, -H en 4 du thiazole) ;
 8,30 (dd, J = 6 et 7, 1H, -H en 5 du pyridinio) ; 8,73 (s, 1H, $-\text{NHC}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$) ;
 9,06 (d, J = 7, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 9,10 (d, J = 9, $-\text{CONH-C}_7$) ;
 9,17 (d, J = 6, 1H, -H en 6 du pyridinio) ; 9,57 (s, 1H, -H en 2 du pyridinio).

10 3 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 carbonylamino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 oxyde-5 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn sont réduits par 0,5 cm³ de trichlorure de phosphore dans un mélange de 50 cm³ de dichlorométhane et de 5 cm³ de N,N-diméthylacétamide selon le
 15 mode opératoire décrit dans l'exemple 1 pour donner 3 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 carbonylamino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn brut sous la forme d'un solide jaune crème.

20 Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 3,90 (Mf, 5H, $=\text{NOCH}_3$ et $-\text{SCH}_2-$) ; 4,48 (s, 3H, $\text{>N}^+-\text{CH}_3$) ; 5,27 (d, J = 4, 1H, -H en 6) ; 5,85 (dd, J = 4 et 7, 1H, -H en 7) ; 6,81 (s, 1H, -H en 5 du thiazole) ; 6,85 (s, 1H, $-\text{COO-CHAr}_2$) ; 7,05 à 7,50 (Mf, 25H, aromatiques) ;
 25 7,52 (s, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,3 (dd, J = 5 et 8, -H en 5 du pyridinio) ; 9,09 (d, J = 8, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 9,21 (d, J = 5, 1H, -H en 6 du pyridinio) ; 9,60 (s, 1H, -H en 2 du pyridinio) ; 9,75 (d, J = 7, 1H, $-\text{CONH-C}_7$).

3 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino-2 (trityl-amino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 [(méthyl-1 pyridinio-3 carbonylamino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn brut sont traités par un mélange de 60 cm³ d'acide formique et de 7 cm³ d'ani-
 5 sole selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 8 pour donner 2,1 g d'iodhydrate d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7
 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 carbonylamino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8
 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn brut sous la forme d'un
 solide crème que l'on reprend par un mélange de 210 cm³ d'eau distillée et
 10 de 100 cm³ d'acétate d'éthyle ; après filtration et lavage de l'insoluble
 4 fois par 25 cm³ d'eau, la phase aqueuse est décantée et traitée par
 40 cm³ de résine IR 45 (basique) jusqu'à atteindre un pH de 4,6, puis elle
 est filtrée et lyophilisée pour donner 0,7 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2
 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 carbonyl-
 15 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère
 syn, sous la forme d'un lyophilisat jaune.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)

3600-2400, 1765, 1670, 1610, 1530, 1390, 1040, 675.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm, J en Hz)

20 3,85 (s, 3H, =NOCH₃) ; 4,42 (s, 3H, >N⁺-CH₃) ; 5,17 (d, J = 4, 1H, -H en 6) ;
 5,74 (dd, J = 4 et 7,5, 1H, -H en 7) ; 6,75 (s, 1H, -H en 5 du thiazole) ;
 7,24 (s large, 2H, -NH₂) ; 7,51 (s, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 8,12 (mf,
 1H) , 9,01 (mf, 2H) et 9,50 (s, H) : protons du pyridinio) ; 9,64 (d, J =
 7,5, 1H, -CONH-C₇).

25 Le benzhydryloxy-carbonyl-2 [méthoxyimino -2 (tritylamino-2
 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 oxo-8 oxyde-5 (nicotinoylamino-2 thiazolyl-5)-3
 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 isomère syn peut être préparé de la
 manière suivante :

30 A une solution refroidie à + 5°C de 2,8 g d'amino-7 benzhydrylo-
 xycarbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (nicotinoylamino-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1
 bicyclo[4.2.0] octène-2, de 2,66 g d'acide méthoxyimino -2(tritylamino-2
 thiazolyl-4)-2 acétique isomère syn et de 0,82 g d'hydroxy-1 benzotriazole
 dans 20 cm³ de N,N-diméthylformamide on ajoute 1,24 g de N,N'-dicyclohexyl-

carbodiimide puis agite le mélange réactionnel 1 heure à + 5°C puis 64 heures à 20°C ; après filtration le mélange réactionnel est dilué par 200 cm³ de chloroforme et lavé par 100 cm³ de solution à 5 % de bicarbonate de sodium, par 100 cm³ d'eau puis par 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. Après séchage sur sulfate de magnésium, la phase organique est concentrée à ^{sec} sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 5 g de produit brut. 10 g de ce produit brut sont chromatographiés sur une colonne de 250 cm³ de gel de silice (0,2-0,06 mm) en éluant successivement par 1 litre de mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (75/25 en volumes) puis 1 litre de mélange de dichlorométhane et d'acétate d'éthyle (50/50 en volumes) puis par 2 litres d'acétate d'éthyle et par 1 litre de mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol (80/20 en volumes) et en recueillant des fractions de 100 cm³. Les fractions 19 à 33 sont réunies et concentrées à ^{sec} sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C pour donner 6,2 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 [(méthoxyimino)-2(tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7-oxo-8-oxyde-5 (nicotinoylamino-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn sous la forme d'un solide orangé.

Spectre infra-rouge (KBr), bandes caractéristiques (cm⁻¹)
 20 3250, 1800, 1730, 1675, 1590, 1540, 1515, 1450, 1040, 755, 740, 700.

Spectre de RMN du proton (350 MHz, DMSO d₆, δ en ppm, J en Hz)
 3,79 et 4,23 (2d, J = 19, 2H, -SOCH₂) ; 3,86 (s, 3H, =NOCH₃) ; 5,07 (d, J = 4, 1H, H en 6) ; 5,89 (dd, J = 4 et 9, 1H, H en 7) ; 6,79 (s, 1H, H en 5 du thiazole) ; 6,88 (s, 1H, -CO₂CHAr₂) ; 7,0 à 7,50 (Mf, 25H, aromatiques) ;
 25 7,42 (s, 1H, H en 4 du thiazole) ; 7,57 (dd, J = 5 et 8, 1H, H en 5 de la pyridine) ; 8,40 (m, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,72 (s, 1H, -NH-C(C₆H₅)₃) ;
 8,79 (dd, J = 1 et 5, H en 6 de la pyridine) ; 9,04 (d, J = 9, CONH-C₇) ;
 9,19 (d, J = 1, 1H, H en 2 de la pyridine) ; 12,87 (s large, 1H, -NHCO).

L' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5 (nicotinoylami-
 30 no-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

Une solution de 9 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonyl- amino-7 oxo-8 oxyde-5 (nicotinoylamino-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 90 cm³ d'acétonitrile est traitée par 9 cm³
 35 d'acide méthanesulfonique pendant 8 minutes à 25°C puis versée dans 300 cm³ de solution à 5 % de bicarbonate de sodium. Le précipité est essoré, lavé 5 fois par 20 cm³ d'eau distillée puis 3 fois par 20 cm³ d'éther éthylique et séché. On obtient 6,55 g d' amino-7 benzhydryloxy-carbonyl-2 oxo-8 oxyde-5

(nicotinoylamino-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide crème.

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

3410, 1780, 1730, 1670, 1590, 1550, 1020, 895, 705.

5 Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO-d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 3,76 et 4,30 (2d, J = 17,5, 2H, $-\text{SOCH}_2-$) ; 4,87 et 4,96 (2d, J = 4, 2 x 1H, -H en 6 et 7) ; 6,89 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CHAr}_2$) ; 7,0 à 7,4 (mf, 10H, aromatiques) ; 7,46 (s, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 7,6 (dd, J = 9 et 5, 1H, -H en 5 de la pyridine) ; 8,42 (d, J = 9, 1H, -H en 4 de la pyridine) ; 8,80 (dd, J = 5
 10 et 1, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 9,21 (d, J = 1, 1H, -H en 2 de la pyridine).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 oxo-8 oxyde-5 (nicotinoylamino-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être préparé de la manière suivante :

15 On obtient 18,5 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonyl-amino-7 oxo-8 oxyde-5 (nicotinoylamino-2 thiazolyl-5)-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 par oxydation de 18,4 g de sulfure correspondant par action à -10°C de 5,6 g d'acide métachloroperbenzoïque à 85 % dans un mélange de 250 cm^3 de méthanol et de 870 cm^3 de chloroforme pendant
 20 minutes, suivie de lavages du mélange réactionnel par un mélange de 250 cm^3 d'eau distillée et de 500 cm^3 de solution saturée de bicarbonate de sodium puis par 500 cm^3 d'eau distillée et enfin concentration à sec de la phase organique sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C et concrétion du solide obtenu par de l'éther éthylique.

25 Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO-d_6 , δ en ppm, J en Hz)
 1,44 (s, 9H, $(\text{CH}_3)_3\text{C}$) ; 3,82 et 4,47 (2d, J = 18, 2H, $-\text{SOCH}_2-$) ; 5,07 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,86 (dd, J = 5 et 10, 1H, H en 7) ; 6,47 (d, J = 10, 1H, $-\text{CONHC}_7$) ; 6,90 (s, 1H, $-\text{CO}_2\text{CHAr}_2$) ; 7,05 à 7,4 (mf, 10H, aromatiques) ; 7,51 (s, 1H, -H du thiazole) ; 7,62 (dd, J = 5 et 8, 1H, -H en 5 de la
 30 pyridine) ; 8,42 (ddd, J = 8, 2 et 1,5, 1H, H en 4 de la pyridine) ; 8,81 (dd, J = 5 et 1,5, 1H, -H en 6 de la pyridine) ; 9,2 (d, J = 2, 1H, -H en 2 de la pyridine) ; 12,92 (s large, 1H, $-\text{NHCO}$).

Le benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 (nicotinoyl-amino-2 thiazolyl-5)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être
 35 préparé de la manière suivante :

On ajoute à une solution de 11,3 g d'(amino-2 thiazolyl-5)-3 benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxy-carbonylamino-7 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo

[4.2.0] octène-2 dans 300 cm³ de tétrahydrofurane refroidie à 3°C, 7,12 g de chlorhydrate de chlorure de nicotinoyle, puis en 10 minutes, 11,12 cm³ de triéthylamine. On agite 1 heure à 3°C, puis 2 heures en laissant remonter la température à 20°C. On verse le mélange réactionnel dans 400 cm³ d'acétate d'éthyle et lave 3 fois par 120 cm³ d'eau distillée et 100 cm³ de solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée et concentrée à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 40°C. Le résidu est cristallisé dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle pour donner 7,4 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 (nicotinoylamino-2 thiazolyl-5)-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide jaune.

Rf = 0,24 (chromatoplaque de gel de silice, éluant : mélange de cyclohexane et d'acétate d'éthyle 20/80 en volumes).

EXEMPLE 14

Une suspension refroidie à -10°C de 2,46 g de chlorhydrate d'amino-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn dans un mélange de 30 cm³ d'acétonitrile et de 30 cm³ de N,N-diméthylacétamide contenant 3,9 cm³ de triéthylamine, on ajoute en 10 minutes une solution de chlorure de l'acide (t.butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxymino)-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétique dans du dichlorométhane (solution préparée selon le mode opératoire décrit dans le brevet belge 876 538 à partir de 3,44 g de l'acide correspondant). Le mélange réactionnel est agité pendant 1 heure entre 0 et -10°C puis pendant 1 heure à 20°C. On ajoute 1 cm³ de méthanol puis évapore le dichlorométhane sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. La solution résiduelle est diluée par 300 cm³ d'eau. Le précipité est essoré, lavé par 50 cm³ d'eau distillée puis 2 fois par 50 cm³ d'éther et redissout dans 80 cm³ d'acétate d'éthyle. La solution est filtrée, diluée par 400 cm³ d'éther éthylique. Le précipité est essoré, lavé par de l'éther éthylique 2 fois 50 cm³ et séché pour donner 3,1 g de chlorhydrate de [(t.butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxymino)-2 (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn sous la forme d'un solide jaune.

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

1775, 1730, 1680, 1615, 1580, 1150.

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

1,42 (mf, 16H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CO}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ; 3,80 (AB, 2H, $-\text{SCH}_2-$) ; 4,43 (s, 3H, N^+CH_3) ; 5,16 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,63 (dd, J = 5 et 8, 1H, -H en 7) ; 6,78 (s, 1H, -H en 4 du thiazole) ; 7,10 à 7,50 (mf, 15H, aromatiques) ; 8,13 (mf, 2H, -H en 5 du thiazole et -H en 5 du pyridinio) ; 8,79 (s, 1H, -NH-thiazole) ; 8,88 (d, J = 7, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 8,97 (mf, 1H, -H en 6 du pyridinio) ; 9,35 (d, J = 8, 1H, $-\text{CONH}$) ; 9,51 (s, 1H, -H en 2 du pyridinio).

3 g de chlorhydrate de $[[\text{t.butoxycarbonyl-2 propyl-2 oxyimino})-2$ (tritylamino-2 thiazolyl-4)-2 acétamido]-7 carboxylato-2 $[[\text{méthyl-1 pyridinio-3})-2$ thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn sont agités pendant 1 heure à 25°C avec 20 cm^3 d'acide formique contenant 1,2 cm^3 d'acide chlorhydrique concentré. L'insoluble est éliminé par filtration et lavé 2 fois par 0,5 cm^3 d'acide formique. Les filtrats rassemblés sont concentrés à sec sous pression réduite (0,3 mm de mercure ; 0,04 kPa) à 30°C. Le résidu est repris par 40 cm^3 d'éthanol que l'on évapore à sec sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 30°C. Cette opération est répétée une autre fois, puis le résidu est repris dans 50 cm^3 d'éthanol. Le solide est filtré, lavé 4 fois par 20 cm^3 d'éthanol, 2 fois par 20 cm^3 d'acétone et 2 fois par 40 cm^3 d'éther éthylique et séché pour donner 1,4 g de chlorhydrate d' $[[\text{amino-2 thiazolyl-4})-2$ (carboxy-2 propyl-2 oxyimino)-2 acétamido]-7 carboxylato-2 $[[\text{méthyl-1 pyridinio-3})-2$ thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn, sous la forme d'un solide jaune dont les caractéristiques sont semblables à celles du produit décrit dans l'exemple 2.

Le chlorhydrate d'amino-7 carboxylato-2 $[[\text{méthyl-1 pyridinio-3})-2$ thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être obtenu de la manière suivante :

54 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 $[[\text{méthyl-1 pyridinio-3})-2$ thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sont traités par 500 cm^3 d'acide trifluoroacétique à 25°C pendant

40 minutes. Le mélange réactionnel est concentré à sec sous pression réduite (2 mm de mercure ; 0,27 kPa) à 35°C. Le résidu est repris par 100 cm³ d'éthanol que l'on évapore sous pression réduite (30 mm de mercure ; 4 kPa) à 35°C. Cette opération est répétée encore 2 fois puis le produit
 5 est concrété par 100 cm³ d'éthanol, essoré, lavé 4 fois par 50 cm³ d'éther éthylique puis repris dans 100 cm³ d'acide chlorhydrique normal à 35°C. La solution est filtrée, diluée par 100 cm³ d'isopropanol et portée à 4°C pendant 16 heures. Les cristaux formés sont essorés, lavés par 20 cm³ d'isopropanol puis 3 fois par 50 cm³ d'éther éthylique pour donner 12 g de
 10 chlorhydrate d'amino-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme de cristaux jaunes.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm, J en Hz)
 3,88 et 4,0 (2d, J = 18, 2H, -SCH₂-) ; 4,43 (s, 3H, $\text{N}^+\text{-CH}_3$) ; 4,97 (d, J = 5,
 15 1H, -H en 7) ; 5,17 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 8,17 (s, 1H, -H du thiazole) ;
 8,21 (dd, J = 8 et 6, 1H, -H en 5 du pyridinio) ; 8,99 (d, J = 8, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 9,04 (d, J = 5, -H en 6 du pyridinio) ; 9,6 (s, 1H, -H en 2 du pyridinio).

L'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7
 20 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 peut être obtenu de la manière suivante :

Une solution de 50 g de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonyl-amino-7 oxo-8 [(pyridyl-3)-2 thiazolyl-5]-3 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 dans 200 cm³ de N,N-diméthylformamide est traitée par 6,5 cm³
 25 d'iodure de méthyle selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 2 pour donner 54,7 g d'iodure de benzhydryloxy-carbonyl-2 t.butoxycarbonylamino-7 [(méthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2 sous la forme d'un solide jaune-orangé.

Spectre de RMN du proton (250 MHz, DMSO-d₆, δ en ppm, J en Hz)
 30 1,46 (s, 9H, (CH₃)₃C-) ; 3,43 et 4,08 (2d, J = 17,5, 2H, -SCH₂-) ; 4,50 (s, 3H, $\text{N}^+\text{-CH}_3$) ; 5,27 (d, J = 5, 1H, -H en 6) ; 5,72 (dd, J = 5 et 9, 1H, -H en 7) ; 6,93 (s, 1H, -CO₂CHAr₂) ; 6,95 à 7,5 (mf, 10H, aromatiques) ; 8,1 (s, 1H, -H du thiazole) ; 8,16 (d, J = 9, 1H, -CONH-) ; 8,26 (2d, J = 6 et 8, 1H, -H en 5 du pyridinio) ; 8,74 (d, J = 8, 1H, -H en 4 du pyridinio) ; 9,08 (d, J = 6, 1H, -H en 6 du pyridinio) ; 9,42 (s, 1H, -H en 2 du pyridinio).
 35

La présente invention concerne également les médicaments qui contiennent comme produit actif au moins un produit de formule générale (I) à l'état pur (sous forme libre ou sous forme de sel) ou sous forme d'une composition en association avec un ou plusieurs adjuvants pharmaceutiquement acceptables. Ces médicaments peuvent être utilisés par voie orale, parentérale (notamment intra-musculaire ou intra-veineuse) ou rectale.

Comme compositions solides pour administration orale peuvent être utilisés des comprimés, des pilules, des poudres (généralement présentées dans des capsules, par exemple en gélatine) ou des granulés. Dans ces compositions, le produit actif selon l'invention est mélangé à un ou plusieurs diluants ou adjuvants inertes, tels que saccharose, lactose ou amidon. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple un lubrifiant tel que le stéarate de magnésium.

Comme compositions liquides pour administration orale, on peut utiliser des émulsions pharmaceutiquement acceptables, des solutions, des suspensions, des sirops et des élixirs contenant des diluants inertes tels que l'eau ou l'huile de paraffine. Ces compositions peuvent également comprendre des substances autres que les diluants, par exemple des produits mouillants, édulcorants ou aromatisants.

Les compositions pour administration parentérale peuvent être des solutions stériles aqueuses ou non aqueuses, des suspensions ou des émulsions. Comme solvant ou véhicule, on peut employer le propylène-glycol, un polyéthylèneglycol, des huiles végétales, en particulier l'huile d'olive et des esters organiques injectables, par exemple l'oléate d'éthyle. Ces compositions peuvent également contenir des adjuvants, en particulier des agents mouillants, émulsifiants ou dispersants. La stérilisation peut se faire de plusieurs façons, par exemple à l'aide d'un filtre bactériologique, en incorporant à la composition des agents stérilisants, par irradiation ou par chauffage. Elles peuvent être également préparées sous forme de compositions solides stériles qui seront dissoutes au moment de l'emploi dans de l'eau stérile ou tout autre milieu stérile injectable.

Les compositions pour administration rectale sont des suppositoires qui peuvent contenir, outre le produit actif, des excipients tels que le beurre de cacao ou des glycérides semi-synthétiques.

En thérapeutique humaine, les médicaments selon la présente invention sont particulièrement utiles dans le traitement des infections d'origine bactérienne.

D'une façon générale, le médecin déterminera la posologie qu'il estime la plus appropriée en fonction de l'âge, du poids, du degré de l'infection et des autres facteurs propres au sujet à traiter. Généralement, les doses sont comprises entre 1 et 10 g par jour de produit actif par voie intramusculaire pour un adulte.

Les exemples suivants, donnés à titre non limitatif, illustrent une composition selon la présente invention.

EXEMPLE A -

On prépare 100 cm³ d'une solution aqueuse isotonique contenant 1,40 g de bicarbonate de sodium et, comme produit actif, 10 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 méthoxyimino-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(carboxyméthyl-1 pyridinio-3)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo [4.2.0] octène-2, isomère syn. Après filtration sur filtre bactériologique, on répartit aseptiquement cette solution en ampoules (à raison de 10 cm³ par ampoule), on lyophilise et on scelle les ampoules.

Chaque ampoule contient l'équivalent de 1 g du produit actif, sous forme de son sel sodique.

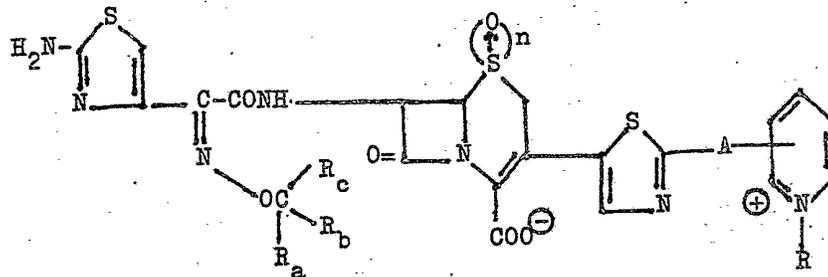
EXEMPLE B -

On prépare 100 cm³ d'une solution aqueuse isotonique contenant 1,33 g de bicarbonate de sodium et, comme produit actif, 10 g d'[(amino-2 thiazolyl-4)-2 (carboxy-2 propyl-2 oxyimino)-2 acétamido]-7 carboxylato-2 [(méthyl-1 pyridinio-3 amino)-2 thiazolyl-5]-3 oxo-8 thia-5 aza-1 bicyclo[4.2.0] octène-2, isomère syn. Après filtration sur filtre bactériologique, on répartit aseptiquement cette solution en ampoules (à raison de 10 cm³ par ampoule), on lyophilise et on scelle les ampoules.

Chaque ampoule contient l'équivalent de 1 g du produit actif, sous forme de son sel sodique.

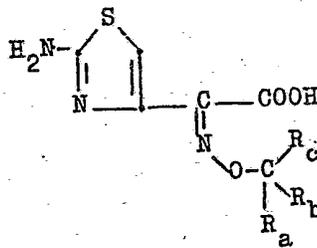
RE V E N D I C A T I O N S

1 - Un nouveau dérivé de la céphalosporine caractérisé en ce qu'il répond à la formule générale

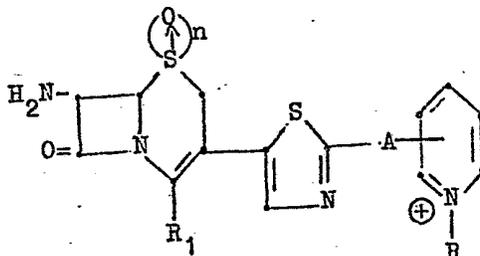


- 5 dans laquelle
 le symbole A représente une liaison simple ou un radical bivalent choisi parmi $-\text{CH}_2-$, $-\text{NH}-$ ou $-\text{NHCO}-$ fixé en position -3 ou -4 du radical pyridinio, le symbole R représente un radical méthyle, carboxyméthyle, carbamoylméthyle, benzyle ou allyle,
 10 les symboles R_a , R_b et R_c représentent chacun un atome d'hydrogène, ou bien le symbole R_a représente un radical carboxy et les symboles R_b et R_c sont identiques ou différents et représentent des atomes d'hydrogène ou des radicaux alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone, ou forment ensemble un radical alcoylène
 15 contenant 2 ou 3 atomes de carbone et n est égal à 0 ou 1, sous sa forme syn, ainsi que ses sels d'addition avec les acides, et ses sels métalliques ou sels d'addition avec les bases azotées lorsqu'ils existent.

2 - Un procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir, un acide de formule générale :

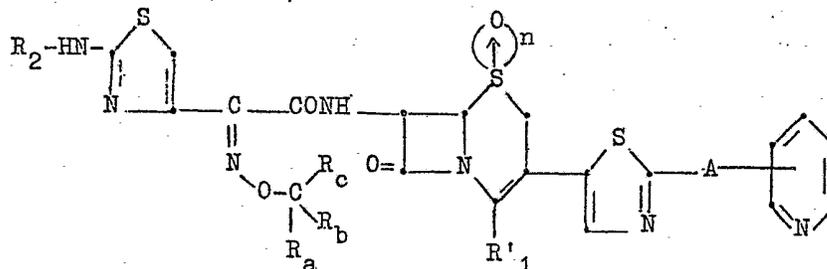


dans laquelle R_a , R_b et R_c sont définis comme dans la revendication 1, et dont la fonction amine et le cas échéant le radical carboxy représenté par R_a sont préalablement protégés, ou un dérivé réactif de cet acide sur une amino-7 céphalosporine ou
 5 un de ses sels, de formule générale :



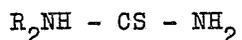
dans laquelle les symboles A et n sont définis comme dans la revendication 1, le symbole R est défini comme dans la revendication 1 ou représente un radical carboxyméthyle protégé et le symbole R_1 est un radical carboxylato ou un radical carboxy libre ou protégé
 10 (étant entendu que lorsque R_1 est autre que le radical carboxylato, le produit se trouve à l'état d'halogénure ou de sulfonate), puis on réduit éventuellement le sulfoxyde, élimine les radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en sel d'addition avec un acide, ou lorsqu'ils existent en sel métallique
 15 ou en sel d'addition avec une base azotée.

3 - Un procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on fait agir un halogénure de structure R-X dans laquelle R est défini comme dans la revendication 1 ou représente un radical carboxyméthyle protégé, et le symbole X représente un atome d'halogène ou un radical alcoylsulfonyloxy [dont
 20 la partie alcoyle qui contient 1 à 4 atomes de carbone peut être substituée par un ou plusieurs atomes d'halogène] ou phénylsulfonyloxy [dont le radical phényle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène,
 25 ou les radicaux alcoyle ou nitro], sur un dérivé de la céphalosporine de formule générale :

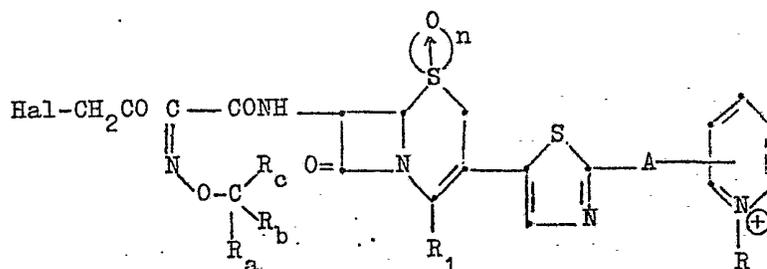


dans laquelle A, R_a , R_b , R_c et n sont définis comme dans la revendication 1 étant entendu que lorsque R_a représente un radical carboxy, il peut être libre ou protégé, le symbole R'_1 est un radical carboxy libre ou protégé et le symbole R_2 représente un atome d'hydrogène ou un radical protecteur d'amino, puis éventuellement on réduit le sulfoxyde obtenu, élimine les radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide, ou lorsqu'ils existent en un sel métallique ou en sel d'addition avec une base azotée.

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



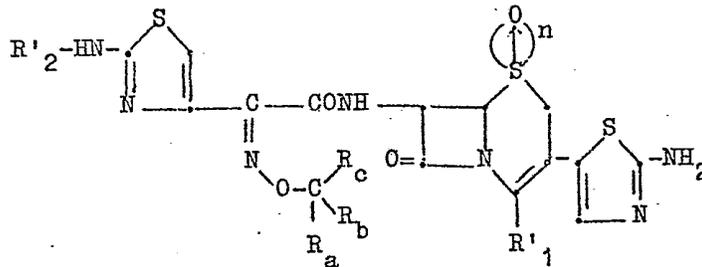
15 dans laquelle R_2 est un atome d'hydrogène ou un radical protecteur d'amino, sur un dérivé de céphalosporine de formule générale :



[dans laquelle les symboles A, R, R_1 et n sont définis comme dans la revendication 2, étant entendu que lorsque R_1 est autre que carboxylato, le produit se trouve à l'état d'halogénure ou de

sulfonate, les symboles R_a , R_b et R_c sont définis comme dans la revendication 1 ou R_a est un radical carboxy protégé et Hal est un atome d'halogène] puis réduit éventuellement le sulfoxyde obtenu, élimine le cas échéant les radicaux protecteurs et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide, ou lorsqu'ils existent en un sel métallique ou en sel d'addition avec une base azotée.

5 - Un procédé de préparation d'un produit selon la revendication 1, pour lequel A représente un radical $-NHC(O)-$, caractérisé en ce que l'on transforme l'amine correspondante de formule générale :



dans laquelle R_a , R_b , R_c , R'_1 et n sont définis comme dans la revendication 3 et R'_2 représente un radical protecteur d'amino, par toute méthode connue pour former une fonction amide, sans toucher au reste de la molécule, puis réduit éventuellement le sulfoxyde obtenu, élimine les radicaux protecteurs, et transforme éventuellement le produit obtenu en un sel d'addition avec un acide, ou lorsqu'ils existent en un sel métallique ou en sel d'addition avec une base azotée.

20 6 - Médicament caractérisé en ce qu'il contient au moins un produit selon la revendication 1, à l'état pur, ou sous forme de composition pharmaceutique en association avec un ou plusieurs diluants ou adjuvants compatibles et pharmaceutiquement acceptables.